

PENELITIAN

Hubungan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) Terhadap Mortalitas dan Lama Rawat Inap Pasien COVID-19 Di RSUP Dr. Sardjito

Fatkhur Roofi Khoeri¹, Djayanti Sari^{1*}, Yunita Widyastuti¹

¹Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponden author: Djayantisari, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia (jayantisari@yahoo.com)

ABSTRAK

Article Citation : Fatkhur Roofi Khoeri, Djayanti Sari, Yunita Widyastuti. Hubungan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) Terhadap Mortalitas dan Lama Rawat Inap Pasien COVID-19 Di RSUP Dr. Sardjito. Jurnal Komplikasi Anestesi 10(1)-2022.

Latar belakang: COVID-19 merupakan penyakit infeksi virus yang telah menjadi pandemi dengan manifestasi klinis yang luas. *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) dapat menggambarkan disregulasi sistem imun dan menjadi tanda peringatan pada pasien COVID-19 gejala ringan serta diprediksi memiliki hubungan dengan kejadian mortalitas maupun lama rawat inap. Pengukuran NLR merupakan pemeriksaan pemeriksaan darah yang sederhana sehingga mudah diaplikasikan dalam praktik klinis sehari-hari.

Metode: Observasional kohort retrospektif dilakukan dengan mengambil data sekunder dari rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito selama April 2020 – Maret 2021. *Cut-off point* NLR ditetapkan menggunakan ROC dan *Youden's Index*. Analisis *survival* Kaplan Meier dilakukan untuk mengetahui hubungan antara NLR dengan mortalitas dan lama rawat inap. Hubungan antara NLR dan faktor lain yang mempengaruhi mortalitas dan lama rawat inap dianalisis secara univariat dan multivariat menggunakan *Cox regression*.

Hasil: Total subjek penelitian adalah 273 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. *Cut-off point* ditetapkan senilai 7,62, dengan jumlah subjek penelitian NLR <7,62 sebanyak 190 pasien dan NLR ≥7,62 sebanyak 83 pasien. Analisis multivariat menunjukkan bahwa subjek yang memiliki nilai NLR tinggi (≥7,62) secara independen dan signifikan lebih berisiko untuk mengalami kematian (HR 3,345, p<0,001). Pasien dengan NLR ≥ 7,62 secara signifikan memiliki lama rawat inap yang lebih lama, dengan median 23 hari untuk NLR ≥ 7,62 dan 19 hari untuk <7,62 (p =0,027). Akan tetapi, analisis multivariat tidak membuktikan NLR sebagai faktor yang paling memengaruhi lama rawat inap (p=0,090).

Kesimpulan: NLR tinggi >7,62 secara independen dan signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas. Analisis univariat menunjukkan bahwa NLR tinggi ≥7,62 secara signifikan terkait dengan lama rawat inap yang lebih lama pada pasien COVID-19, tetapi bukan sebagai faktor yang paling memengaruhi lama rawat inap.

Kata kunci: COVID-19, NLR, mortalitas, lama rawat inap

ABSTRACT

Background: COVID-19 is a viral-caused disease which has become pandemic disease with broad clinical manifestation. Neutrophyl Lymphocyte Ratio (NLR) may represent immune system dysregulation, a warning sign in mild COVID-19 patient and was predicted to have relation to mortality and length of stay. NLR is a simple blood test and applicable in daily clinical practice.

Method: This study is an observational, cohort retrospective by taking secondary data from confirmed COVID-19 patient's medical record during April 2020 – Maret 2021. NLR cut-off point was concluded using ROC and Youden's Index. Survival Kaplan Meier analysis was used to determine the relation between NLR, mortality, and length of stay (LOS). This relation was analyzed using univariat and Cox regression multivariat analysis.

Result: 273 samples was included in the study. With 7,62 cut-off point, it was found that 190 samples had NLR <7,62 and 83 samples had NLR \geq 7,623. Multivariat analysis shown that samples with higher NLR independently and significantly had higher mortality risk (HR 3,345, $p < 0,001$). Samples with NLR \geq 7,62 significantly had longer LOS (23 vs 19 days, respectively). However, multivariat analysis shown that NLR did not correlate with LOS ($p=0,090$).

Summary: High NLR >7,62 independently and significantly correlate with higher mortality risk. Univariat analysis shown that higher NLR correlate with LOS in COVID-19 patients, but did not affect LOS.

Keywords: COVID-19, NLR, mortality, LOS

PENDAHULUAN

Coronavirus adalah zoonosis atau virus yang diketahui berawal di Kota Wuhan, Cina sejak Desember 2019. *World Health Organization* memberi nama virus baru tersebut severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) dan nama penyakitnya sebagai Coronavirus disease 2019 (COVID-19) serta telah dinyatakan sebagai pandemi dunia¹. Penambahan jumlah kasus COVID-19 berlangsung cukup cepat. Hingga 16 Februari 2020, 51.857 kasus konfirmasi di 25 negara dengan 1.669 kematian. Terhitung 30 Maret 2020, terdapat 693.224 kasus dan 33.106 kematian di seluruh dunia. Di Indonesia, per 9 Mei 2021, 1.792.762 kasus terkonfirmasi di Indonesia dengan angka kematian sebanyak 46.842².

Manifestasi klinis pasien COVID-19 memiliki cakupan yang luas, mulai dari asimtomatik, gejala ringan - sedang, gejala berat, hingga kritis. Pada pasien COVID-19 bergejala ringan - sedang, mulai terjadi peningkatan neutrofil dan apoptosis limfosit, serta produksi berbagai sitokin yang menandakan hiperinflamasi. Hiperinflamasi dapat menyebabkan badai sitokin sehingga terjadi progresi menjadi gejala berat/kritis, seperti ARDS, sepsis, syok sepsis, kerusakan multi organ dan komplikasi lainnya²⁻⁴.

Tingkat mortalitas lebih tinggi terjadi pada pasien COVID-19 dengan gejala kritis, mencapai 25 – 50%, dengan ARDS sebagai penyebab utama kematian. Hari rawat inap di ICU karena kebutuhan akan ventilasi mekanis pun lebih lama pada pasien ARDS terkait COVID-19. Meskipun demikian, pasien COVID-19 kritis awalnya memiliki gejala yang mirip dengan gejala ringan - sedang, seperti demam dan batuk. Gejala dispnea baru dirasakan pada median 6,5 hari setelah awal timbul gejala, tetapi perkembangan menjadi ARDS dengan hipoksemia berat dapat berlangsung cepat setelahnya. Oleh karena itu, identifikasi sedini mungkin pasien COVID-19 yang berisiko tinggi menjadi kritis tidak hanya berdasarkan gejala klinis, tetapi juga perlu berdasarkan pengukuran

parameter inflamasi yang mendasari progresi penyakit⁵.

Salah satu parameter yang berperan sebagai indikator respon inflamasi pada COVID-19 adalah NLR (Neutrophil-Lymphocyte Ratio). NLR dihitung dari jumlah absolut neutrofil yang dibagi dengan jumlah absolut limfosit darah tepi. Dasar perhitungan ini dikaitkan dengan neutrofil yang berperan sebagai sistem imun bawaan dari awal terjadinya propagasi virus SARS-CoV-2 di saluran napas serta sebagai agen pro-inflamasi yang memproduksi IL-6 dan faktor jaringan, sehingga memicu hiperinflamasi dan hiperkoagulasi. Di sisi lain, limfopenia terjadi pada COVID-19 yang dikaitkan dengan aktivitas virus secara langsung pada limfosit dengan reseptor Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2). Virus secara langsung menghancurkan organ limfatik karena sitokin inflamasi menyebabkan apoptosis limfosit.

Tingginya nilai NLR telah terbukti sebagai faktor risiko independen terhadap derajat keparahan penyakit COVID-19. Sementara itu, COVID-19 gejala berat – kritis memiliki morbiditas berupa peningkatan durasi lama rawat inap hingga kematian. Oleh karena itu, NLR dapat diteliti hubungannya terhadap luaran COVID-19, khususnya terhadap tingkat kejadian mortalitas dan lama rawat inap. Selain parameter yang cukup sensitif, NLR dapat dengan mudah diterapkan dalam praktik klinis di seluruh setting fasilitas kesehatan, diukur dengan tes darah sederhana, serta relatif murah dibandingkan dengan pemeriksaan lain.⁶⁻⁸

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan mengumpulkan data rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Dr. Sardjito setelah mendapatkan persetujuan Komite Etik dengan nomorsurat KE/FK/o647/EC 10 Juni 2020 serta persetujuan dari bagian Pendidikan dan Penelitian (Diklit) RSUP Dr. Sardjito. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara NLR terhadap luaran mortalitas dan lama rawat inap pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Dr. Sardjito. Kriteria inklusi subjek penelitian ini adalah pasien

yang terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Dr Sardjito, berusia lebih dari 18 tahun, yang dilakukan pemeriksaan penunjang NLR selama rawat inap di RSUP dr. Sardjito pada April 2020 - Maret 2021.

Sementara itu, kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien COVID-19 yang data klinis maupun penunjangnya tidak lengkap (lama rawat inap, BMI, mortalitas, dan komorbid). Data NLR dihitung dari pemeriksaan darah tepi saat awal perawatan setelah terkonfirmasi COVID-19 di RSUP dr. Sardjito. *Cut-off point* NLR ditetapkan berdasarkan ROC dan *Youden's Index* menggunakan menggunakan *software* IBM SPSS versi 23. Analisis komparatif karakteristik dasar antar kelompok NLR dilakukan menggunakan uji *t-test* untuk data numerik terdistribusi normal,

Mann Withney non parametrik untuk data numerik tidak terdistribusi normal, dan *chi-square* untuk data kategorik. Analisis *survival* menggunakan Kaplan Meier dan *Cox Regression* pun dilakukan untuk mengetahui hubungan NLR dengan mortalitas dan lama rawat inap menggunakan metode Kaplan Meier. Analisis *survival* menggunakan *Cox Regression* untuk mengevaluasi hubungan NLR serta variabel lain terhadap mortalitas dan lama rawat inap.

HASIL

Terdapat 273 pasien terkonfirmasi COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Ada pun data demografi subjek penelitian terdapat pada tabel di bawah.

Tabel 1. Data Demografi Subjek Penelitian

Variabel	Mean (\pm SD) ^a /Median (minimal-maksimal) ^b /n (%) ^c
Usia (tahun)	55 (19 – 89)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	168 (61,5%) ^c
Perempuan	105 (38,5%) ^c
BMI	26,62 (\pm 4,8%) ^a
Komorbid (%)	
Hipertensi	79 (28,9%) ^c
Diabetes melitus	75 (27,5%) ^c
Obesitas	65 (23,8%) ^c
PPOK	2 (0,7%) ^c
Asma	1 (0,4%) ^c
<i>Chronic Kidney Disease</i>	19 (7,0%) ^c
Infeksi	68 (24,9%) ^c
Keganasan	12 (4,4%) ^c
Luaran (%)	
Hidup	183 (67,0%) ^c
Meninggal	90 (33,0%) ^c

^aBMI (*body mass index*) disajikan dalam mean dan SD (standar deviasi); ^bUsia disajikan dalam median dan (minimal – maksimal) karena distribusi datanya tidak normal^cJenis kelamin, komorbid, dan luaran mortalitas disajikan dalam jumlah dan persentase Singkatan; PPOK= penyakit paru obstruktif kronis NLR= *neutrophil-lymphocyte-ratio*

Tabel 2. Hasil tes variabel nilai NLR

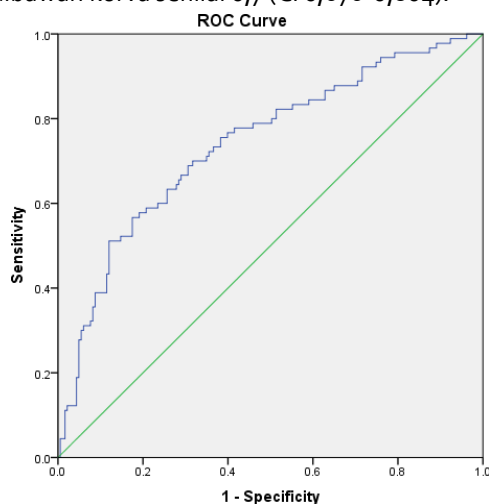
<i>Area Under Curve</i>	<i>p value</i>	<i>95% Confidence Interval</i>	
		Minimal	Maksimal
0,740	<0,001	0,676	0,804

Tabel 3. Sensitivitas dan spesivitas nilai *cut-off* NLR

Nilai <i>Cut-Off</i>	Sensitivitas	Spesivitas	<i>Youden's Index</i>

7,62	56,7%	82,5%	0,392
7,63	55,6%	82,5%	0,381
7,68	54,4%	82,5%	0,370

Didapatkan nilai *cut-off point* pada penelitian ini senilai 7,62, dengan sensitivitas dan spesivitas 56,7% dan 82,5%, serta area dibawah kurva senilai 0,7 (CI 0,676-0,804).



Gambar 1. Kurva ROC nilai NLR

Penilaian karakteristik subjek penelitian dilakukan berdasarkan nilai *cut-off point* yang didapatkan, yakni 7,62. Dari hasil tersebut, diperoleh 190 pasien (69,6%) memiliki nilai NLR <7,62 dan 83 pasien (30,4%) memiliki NLR ≥7,62.

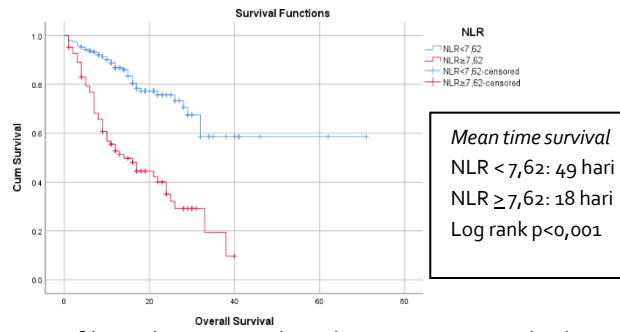
Analisis *survival* nilai NLR terhadap mortalitas dilakukan dengan Kaplan Meier. Nilai *log rank* $p=0,001$ menunjukkan bahwa terdapat perbedaan *survival* yang signifikan antara kelompok NLR, dengan kelompok NLR <7,62 memiliki *mean time survival* lebih tinggi dibanding kelompok pasien dengan nilai NLR ≥ 7,6 (49 hari dibanding selama 18 hari).

Hubungan nilai NLR dan luaran lama rawat inap dilakukan dengan metode Kaplan Meier yang tersaji dalam gambar 3. Analisis menunjukan terdapat perbedaan yang signifikan lama rawat inap pada pasien dengan nilai NLR <7,62 dan pasien dengan nilai NLR ≥ 7,62. Pasien dengan nilai NLR <7,62 memiliki *median time survival* selama 19 hari, sedangkan pasien dengan nilai NLR ≥ 7,62 memiliki *median time survival* selama 23 hari.

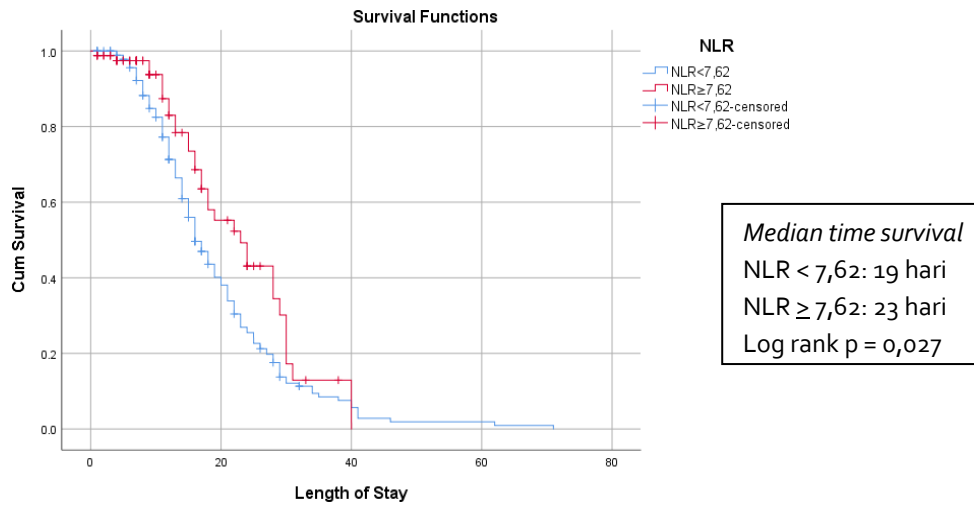
Uji komparatif karakteristik dasar pada penelitian ini disajikan pada tabel 4. Hasil analisis menunjukkan perbedaan usia yang signifikan pada kedua kelompok, yakni 52,5 tahun pada kelompok NLR <7,62 dan 58 tahun pada kelompok NLR tinggi (≥7,62) ($p=0,44$). Uji beda proporsi variabel kategorik menggunakan *chi square*.

Uji tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan proporsi luaran yang signifikan antara kelompok pasien NLR <7,62 dan NLR ≥7,62. Dari 183 pasien yang memiliki luaran hidup, 82,5% merupakan kelompok subjek NLR <7,62 dan 17,5% merupakan kelompok NLR ≥7,62. Sebaliknya, subjek dengan luaran meninggal banyak terdapat pada kelompok NLR ≥7,62 (56,7%) dibanding pada kelompok NLR <7,62. Perbedaan ini signifikan secara statistik ($p<0,001$).

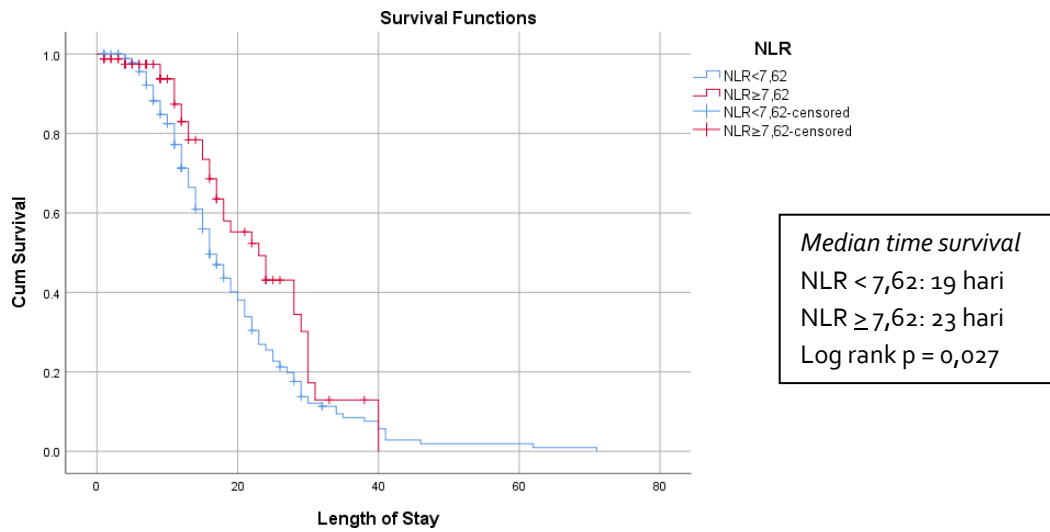
Untuk mengetahui faktor lain yang mungkin berpengaruh terhadap mortalitas dilakukan analisis univariat menggunakan metode *Cox Regression*. Dari analisis univariat didapatkan usia, komorbid diabetes melitus dan infeksi, serta NLR merupakan variabel yang signifikan berhubungan terhadap terjadinya luaran mortalitas (tabel 5). Usia (HR 1.044; 95% CI 1.028 – 1.060; $p<0,001$), komorbid DM (HR=1,582; 95% CI 1.032 – 2.425; $p=0,035$), dan infeksi (HR=2.054; 95% CI 1.353 – 3,117; $p=0,001$) berhubungan terhadap peningkatan risiko terjadinya mortalitas. Sementara itu, variabel bebas NLR pun secara signifikan berpengaruh terhadap peningkatan risiko mortalitas, dengan *hazard ratio* 3,691 (95% CI 2.430 – 5.608; $p<0,001$). Beberapa variabel memiliki nilai $p<0,25$, yakni usia, DM, obesitas, CKD, keganasan, infeksi, dan NLR, sehingga dilanjutkan untuk dianalisis secara multivariat.



Gambar 2. Grafik Analisis Survival Kaplan-Meier NLR terhadap Mortalitas



Gambar 3. Grafik Analisis *Survival* Kaplan-Meier NLR terhadap Lama Rawat Inap



Tabel 4. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan nilai *cut off* NLR

Parameter	Nilai NLR		p value
	<7,62 (n=190)	≥7,62 (n=83)	
Usia (tahun)	53,5 (19 - 89)	58 (22 - 86)	0,044
Jenis Kelamin			
a. Laki-laki	113 (67,3%)	55 (32,7%)	0,289
b. Perempuan	77 (73,3%)	28 (26,7%)	
BMI (kg)	26,69 ± 4,95	26,47 ± 4,43	0,727
Komorbid, n (%)			
Hipertensi	60 (75,9%)	19 (24,1%)	0,145

DM	47 (62,7%)	28 (37,3%)	0,125
Obesitas	48 (68,3%)	17 (31,7%)	0,394
PPOK	2 (100%)	0 (0%)	0,348
Asma	1 (100%)	0 (0%)	0,508
CKD	10 (52,6%)	9 (47,4%)	0,096
Infeksi	41 (60,3%)	27 (39,7%)	0,054
Keganasan	6 (50%)	6 (50%)	0,131
Luaran (%)			<0,001
a. Hidup	151 (82,5%)	32 (17,5%)	
b. Meninggal	39 (43,3%)	51 (56,7%)	

Uji statistik jenis kelamin, komorbid, dan luaran menggunakan uji *chi square* dan disajikan dalam n(%) Uji statistik BMI menggunakan *independent sample t-test* dan disajikan dalam bentuk mean \pm SD Uji statistik usia menggunakan *mann withney test* dan disajikan dalam bentuk median (minimal – maksimal) Singkatan: DM = diabetes melitus; PPOK= penyakit paru obstruktif kronis; CKD = *chronic kidney disease*; NLR=*neutrophil-lymphocyte-ratio*

Tabel 5. Analisis univariat dan multivariat variabel bebas/perancu terhadap mortalitas

Parameter	Univariat			Multivariat		
	HR	(95% CI)	P value	HR	(95% CI)	P value
Usia (tahun)	1,044	1,028 – 1,060	<0,001*	1,488	0,948 – 2,336	0,084
Jenis Kelamin	1,238	0,794 – 1,929	0,346			
BMI	0,994	0,953 – 1,036	0,780			
Komorbid						
a. Hipertensi	0,956	0,605 – 1,509	0,845			
b. DM	1,582	1,032 – 2,425	0,035*	1,588	1,015 – 2,486	0,043
c. Obesitas	0,622	0,367 – 1,056	0,079*	0,580	0,335 – 1,003	0,051
d. PPOK	0,048	0,000 – 109,575	0,441			
e. Asma	0,049	0,000 – 7976,715	0,766			
f. CKD	1,739	0,901 – 3,358	0,099*	1,018	0,509 – 2,038	0,960
g. Infeksi	2,054	1,353 – 3,117	0,001*	1,798	1,164 – 2,775	0,008
h. Keganasan	1,985	0,958 – 4,110	0,065*	1,056	0,474 – 2,355	0,894
NLR	3,691	2,430 – 5,608	<0,001*	3,345	2,161 – 5,176	<0,001

*Variabel dengan P<0,25 dan akan diuji pada analisis multivariat. Uji analisis univariat dengan metode *Cox Regression* Singkatan: HR = *Hazard Ratio*; DM = diabetes melitus; PPOK= penyakit paru obstruktif kronis; CKD = *chronic kidney disease*; NLR=*neutrophil-lymphocyte-ratio*

Analisis multivariat didapatkan NLR merupakan variabel paling independen dan signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya mortalitas, dengan NLR \geq 7,5 meningkatkan risiko sebesar 3,345 kali terjadinya kematian (95% CI 2.161 – 5,176; <0,001). Selain NLR, terdapat komorbid DM (HR 1,588; 95% CI 1,015 – 2.486; p=0,043), dan infeksi (HR 1,798; 95% CI 1,164 – 2.77; p=0,008) (tabel 5).

Analisis univariat dan multivariat variabel bebas/perancu terhadap lama rawat

juga dilakukan menggunakan *Cox's Regression*. Analisis univariat menunjukkan bahwa komorbid asma dan infeksi, serta NLR merupakan tiga variabel yang signifikan berhubungan terhadap lama rawat inap (p=0,047; p<0,991; 0,034). Didapatkan pula usia, jenis kelamin, DM, asma, infeksi, keganasan, dan NLR merupakan variabel dengan nilai p<0,25 sehingga dianalisis multivariat seperti yang ditunjukkan pada tabel 6 berikut.

Tabel 6. Efek Variabel Bebas dan Perancu Terhadap Lama Rawat Inap

Parameter	Univariat			Multivariat		
	HR	(95% CI)	P value	HR	(95% CI)	P value
Usia	0,992	0,982 – 1,001	0,095*	0,837	0,567 – 1,237	0,372
Jenis Kelamin	0,747	0,555 – 1,005	0,054*	0,713	0,527 – 0,966	0,029
BMI	0,986	0,957 – 1,016	0,346			

Komorbid						
a. Hipertensi	0,944	0,685 – 1,301	0,725			
b. DM	0,734	0,517 – 1,040	0,082*	0,822	0,575 – 1,176	0,284
c. Obesitas	0,916	0,657 – 1,278	0,606			
d. PPOK	0,520	0,128 – 2,109	0,360			
e. Asma	7,515	1,025 – 55,117	0,047*	4,539	0,588 – 32,293	0,150
f. CKD	0,793	0,405 – 1,553	0,500			
g. Infeksi	0,372	0,247 – 0,561	<0,001*	0,375	0,246 – 0,573	<0,001
h. Keganasan	0,453	0,168 – 1,221	0,117*	1,712	0,257 – 1,971	0,513
NLR	0,660	0,450 – 0,969	0,034*	0,715	0,486 – 1,053	0,090

*Variabel dengan $P < 0,25$ dan akan diuji pada analisis multivariat. Uji analisis univariat dengan metode *Cox Regression*

Singkatan: HR = *Hazard Ratio*; DM = diabetes melitus; PPOK = penyakit paru obstruktif kronis; CKD = *chronic kidney disease*; NLR = *neutrophil-lymphocyte-ratio*

Pada tabel tersebut, analisis multivariat memberikan hasil jenis kelamin (HR=0,713; 95% CI 0,527 – 0,966; $p=0,029$) dan komorbid infeksi (HR=0,375; 95% CI 0,246 – 0,573; $p < 0,001$) merupakan variabel yang independen dan signifikan berpengaruh terhadap hari rawat.

DISKUSI

Nilai *cut-off* NLR berdasarkan analisis curva ROC dan *Youden's index* didapatkan senilai 7,62, dengan sensitivitas dan spesivitas 56,7% dan 82,5%. Area di bawah kurva ROC senilai 0,7 (CI 0,676-0,804). Nilai ini merupakan nilai yang *acceptable* karena menggambarkan kemampuan NLR untuk membedakan pasien hidup dan meninggal sebesar 70%.

Pada penelitian ini, 69,6% subjek memiliki nilai NLR $< 7,62$ dan 30,4% memiliki NLR $\geq 7,62$. Pada penelitian ini, pasien usia tua lebih banyak pada kelompok NLR $\geq 7,62$ dibanding kelompok NLR $< 7,62$, dengan median 53,5 dan 58 tahun ($p=0,044$). Hal serupa ditemukan pada penelitian Liu *et al.* (2020) terhadap 245 pasien COVID-19 di China yang menunjukkan peningkatan usia pada NLR yang lebih tinggi. Subjek memiliki median usia 47,75 tahun pada kelompok tertil 1 (nilai NLR 0,54 – 2,21), 52,68 tahun pada kelompok tertil 2 (nilai NLR 2,21 – 4,82), dan 61,41 tahun pada kelompok tertil 3 (nilai NLR 4,85 – 88,09) dengan $p < 0,001^{3,4}$.

Analisis *survival* nilai NLR terhadap luaran mortalitas dengan metode Kaplan Meier menunjukkan bahwa terdapat perbedaan

ketahanan hidup yang signifikan antar kelompok NLR. Pada pasien yang memiliki kadar NLR $< 7,62$ didapatkan nilai *mean time survival* selama 49 hari. Sedangkan pada pasien dengan kadar NLR $\geq 7,62$ memiliki *mean time survival* selama 18 hari.

Pada penelitian Citu *et al* (2022) ditemukan hal serupa bahwa pasien COVID yang memiliki nilai NLR lebih rendah memiliki *survival time* lebih lama. Pasien dengan nilai *survival* dibawah *cut-off* memiliki *survival time* selama 28,3 hari sedangkan pada pasien dengan nilai NLR diatas *cut-off* memiliki *survival time* selama 18,2 hari. Hal ini menunjukkan bahwa nilai NLR yang tinggi menggambarkan ketahanan hidup pasien COVID-19 yang lebih buruk.

Terjadi perbedaan signifikan kejadian mortalitas antar kelompok NLR. Dari seluruh subjek yang meninggal dunia, 56,7% memiliki NLR $\geq 7,62$. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok NLR $\geq 7,62$ secara signifikan memiliki angka mortalitas lebih tinggi dibanding kelompok NLR $\leq 7,62$. Peningkatan progresivitas COVID-19 didasari oleh adanya disregulasi imun, yang ditandai dengan peningkatan neutrofil dan supresi limfosit, sehingga terjadi hiperinflamasi dan badai sitokin yang menyebabkan gejala kritis dan berujung kematian.^{6,9}

Analisis univariat *Cox Regression* terhadap mortalitas didapatkan variabel usia, komorbid diabetes melitus, infeksi, dan nilai NLR berhubungan secara signifikan terhadap peningkatan risiko terjadinya mortalitas. Pada penelitian ini, peningkatan usia dapat

meningkatkan risiko kematian sebanyak 1,044 kali lipat (95% CI 1,028 – 1,060; $p < 0,001$). Hasil sejalan ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan oleh Vafadar *et al.*, (2020) bahwa kelompok dengan saturasi oksigen $< 90\%$ secara signifikan memiliki usia yang lebih tua (median usia 62 tahun) dibanding pasien dengan $SpO_2 > 90\%$ (median usia 48 tahun) ($p < 0,001$).

Hal tersebut menunjukkan lansia dan usia tua cenderung memiliki SpO_2 rendah sehingga dapat memiliki gejala berat seperti ARDS, hipoksemia, hingga berujung kematian^{11,10}. Komorbid DM secara signifikan juga berpengaruh terhadap luaran mortalitas, dengan penderita DM pada COVID-19 1,582 kali lebih berisiko mengalami kematian (95% CI 1,032 – 2,425; $p = 0,035$). Infeksi mikroba lain, yang diidentifikasi melalui hasil kultur, pada penderita COVID-19 menjadi variabel lain yang memiliki hubungan signifikan dengan kematian (HR 2,054 95% CI 1,353 – 3,117 $p = 0,001$). Hal ini sejalan dengan penelitian Corona *et al* yang menyatakan bahwa diabetes melitus berperan penting dalam meningkatkan laju kematian di rumah sakit dan pada penelitian oleh Alqahtani *et al.*, (2022) yang menunjukkan bahwa 75% dari pasien COVID-19 yang meninggal dunia mengalami koinfeksi bakteri ($p = 0,059$)^{11,12,13}.

Variabel terakhir berhubungan signifikan terhadap peningkatan risiko mortalitas adalah NLR, dengan NLR $\geq 7,62$ dapat meningkatkan risiko kematian sebesar 3,691 kali lipat lebih banyak dibanding kelompok NLR $< 7,62$ (HR 2,540 – 5,608; $p < 0,001$). Pada meta analisis terhadap 61 penelitian ditemukan bahwa peningkatan NLR berasosiasi dengan meningkatnya keparahan kasus (OR 6,22; 95%CI 4,93 to 7,84; $P < 0,001$) dan tingkat kematian (OR 12,6; 95%CI 6,88 to 23,06; $p < 0,001$)¹⁴. Hal serupa juga ditunjukkan oleh analisis univariat penelitian retrospektif oleh Vafadar *et al.*, (2020) yang menunjukkan peningkatan NLR 1,05 kali lipat meningkatkan risiko terjadinya mortalitas (95% CI 1,02 – 1,07; $p < 0,001$). Hal ini disebabkan oleh sistem imun yang paling sering terkena dampak COVID-19 adalah lien. Atrofi lien dengan nekrosis dan perdarahan, diindikasikan pada pasien

subjek penelitian tersebut. Selain itu, limfonodi juga menjadi kekurangan jumlah limfosit dan $CD4+$ dan $CD8+$, sehingga terjadi peningkatan nilai NLR, disfungsi organ, hingga kematian¹⁰.

Setelah dilakukan analisis univariat, dilakukan analisis multivariat antara variabel dengan $P < 0,25$, yakni usia, DM, obesitas, CKD, infeksi, keganasan, dan NLR untuk menilai variabel yang independen pengaruhnya luaran mortalitas. Dari hasil analisis tersebut didapatkan bahwa NLR merupakan faktor independen dan paling signifikan yang dapat meningkatkan 3,345 kali risiko kematian pada pasien COVID-19 (95% CI 2,161 – 5,176; $p < 0,001$). Hal serupa ditemukan pada penelitian Liu *et al.*, (2020) dengan analisis multivariat yang menunjukkan bahwa kelompok tertilit 3 secara signifikan memiliki risiko kematian 15,04 kali lipat lebih tinggi dengan dibanding kelompok tertilit 1 dengan $p = 0,0395$ ³. Hal ini menunjukkan bahwa penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya NLR merupakan variabel yang independen dan signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas pasien COVID-19¹.

Selain NLR, komorbid infeksi (HR 1,798; 95% CI 1,164 – 2,775; $p = 0,008$), dan DM (HR 1,588, 95% CI 1,015 – 2,486; $p = 0,043$) merupakan variabel yang independen dan signifikan berhubungan terhadap peningkatan risiko kematian pada pasien COVID-19. Hal ini sejalan dengan meta-analisis yang dilakukan oleh Corona *et al.*, (2021) terhadap 3714 artikel, yang menunjukkan bahwa DM merupakan prediktor terbaik untuk menentukan laju mortalitas pasien COVID-19 di rumah sakit walaupun setelah dilakukan analisis *meta-regression* ($p < 0,001$)¹². Infeksi sebagai faktor independen juga ditunjukkan pada penelitian oleh Contou *et al.*, (2020) bahwa pada terdapat 28% koinfeksi bakteri pada pasien COVID-19 yang masuk ICU serta dapat mengalami *respiratory failure* sehingga dapat berujung pada kematian¹⁵.

Hubungan nilai NLR dan lama rawat inap juga dianalisis menggunakan Kaplan Meier. Terdapat perbedaan signifikan lama rawat inap pada pasien dengan anter kelompok NLR.

Pasien dengan nilai NLR <7,62 memiliki median lama rawat inap selama 19 hari, sedangkan pasien dengan nilai NLR \geq 7,62 memiliki median lama rawat inap selama 23 hari. Peningkatan NLR juga dikaitkan dengan gejala klinis yang parah dan unit perawatan intensif terkait penerimaan, pemulihan, dan kondisi seperti: lama perawatan dan ventilasi mekanis²⁰.

Analisis univariat dan multivariat pun dilakukan untuk mengetahui faktor lain yang memengaruhi luaran lama rawat inap. Analisis univariat menggunakan *Cox Regression* menunjukkan komorbid asma, infeksi, dan nilai NLR berhubungan signifikan terhadap mortalitas. Penelitian terdahulu di Hongkong menunjukkan pasien COVID-19 dengan riwayat asma membutuhkan hari rawat inap lebih lama dibanding pasien COVID tanpa asma, dengan rata-rata lama rawat inap 21,7 hari \pm 15,6 untuk pasien asma sedang - berat dan 13,0 \pm 18,0 hari pada pasien tanpa asma ($p < 0,001$). Subjek dengan asma membutuhkan lama rawat inap lebih lama karena membutuhkan ventilasi mekanik invasif serta perawatan pada ruang ICU²⁷. Ko- infeksi juga merupakan variabel yang secara signifikan berhubungan dengan lama rawat inap ($p < 0,001$). Hal serupa ditunjukkan pada penelitian terdahulu yang menunjukkan adanya hari rawat inap yang lebih lama pada pasien COVID-19 dengan ko-infeksi bakteri (median 35,2 hari) dibanding pasien yang hanya mengalami COVID-19 (median 16,2 hari) ($p < 0,001$)²¹.

Pada penelitian ini, analisis univariat juga menunjukkan NLR merupakan parameter yang berhubungan dan signifikan statistik dengan lama rawat inap (HR 0,660; 95% CI 0,450 – 0,969; $p = 0,034$). Hal ini juga ditemukan pula pada penelitian terhadap pasien dengan COVID-19 di RS Serui di Papua, dimana 54,2% pasien memiliki lama rawat inap lebih lama (>11 hari) dan berkaitan erat dengan peningkatan nilai NLR ($p = 0,034$; OR 4,55; 95% CI 1,12-18,49)¹⁸.

Variabel usia, jenis kelamin, DM, asma, infeksi, keganasan, serta NLR dianalisis secara multivariat karena memiliki $p < 0,25$. Jenis kelamin

(HR=0,713; 95% CI 0,527 – 0,966; $p = 0,029$) dan komorbid infeksi (HR=0,375; 95% CI 0,246 – 0,573; $p < 0,001$) signifikan secara statistik berpengaruh secara independen terhadap lama rawat inap. Berpengaruhnya jenis kelamin juga ditemukan pada penelitian oleh Jin *et al.*, (2020), bahwa terdapat perbedaan rata-rata lama rawat inap pada pasien COVID-19 pria dan wanita ($p < 0,01$). Koinfeksi merupakan faktor yang paling signifikan dalam berhubungan dengan lama rawat inap. Hal ini dikarenakan adanya disregulasi sistem imun berupa meningkatnya neutrofil supresif dan anergi limfosit yang menyebabkan mudahnya infeksi sekunder pada subjek COVID-19⁶. Sementara itu, NLR tidak terbukti sebagai faktor paling berpengaruh terhadap lama rawat inap pasien COVID-19 ($p = 0,090$).

KESIMPULAN DAN SARAN

Peningkatan NLR $\geq 7,62$ secara independen dan signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas dan lama rawat inap pasien COVID-19. Pasien dengan nilai NLR $> 7,62$ memiliki risiko 3,345 lebih tinggi untuk mengalami kematian (95% CI 2,161 – 5,176 $p < 0,001$). Kelompok NLR $\geq 7,62$ juga terkait dengan hari rawat inap yang lebih lama ($p = 0,024$), namun tidak cukup independen dan signifikan pada analisis multivariat ($p = 0,090$).

Pengukuran NLR dapat dilakukan beberapa kali untuk mengetahui tren perkembangan penyakit pada COVID-19. Selain itu, diperlukan penelitian prospektif, dengan kondisi awal data pasien yang lengkap, seperti severitas COVID-19 dan komorbid lain yang dapat memengaruhi nilai NLR, lama rawat inap, dan mortalitas.

Perlu penelitian lebih lanjut mengenai topik ini karena adanya beberapa keterbatasan penelitian, seperti pemeriksaan NLR hanya 1 kali di awal tanpa pemeriksaan severitas gejala karena beberapa kondisi, seperti *electronic medical record* yang belum kerap digunakan dan skoring severitas COVID-19 yang masih sering berubah seiring dengan penelitian. Selain itu, *onset* subjek penelitian yang merupakan pasien

RSUP Dr. Sardjito sangat beragam karena merupakan RS rujukan. Hal ini dapat memengaruhi lama rawat inap subjek penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to- lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):e6–12.
2. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones.* 2020;7(1):45.
3. Ozma MA, Maroufi P, Khodadadi E, Köse Ş, Esposito I, Ganbarov K, et al. Clinical manifestation, diagnosis, prevention and control of SARS- CoV-2 (COVID-19) during the outbreak period. *Infez Med.* 2020;28(2):153–65.
4. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J [Internet].* 2020;55(4):9–11, Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>
5. Anesi GL. COVID-19: Epidemiology, clinical features, and prognosis of the critically ill adult. *Up.* 2021, p. 8–17.
6. Peñaloza HF, Lee JS, Ray P. Neutrophils and lymphopenia, an unknown axis in severe COVID-19 disease. *PLoS Pathog.* 2021;17(9):1–9.
7. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci [Internet].* 2020;0(0):1–11, Available from: <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>
8. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Med (United States).* 2018;97(26):1–5.
9. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect [Internet].* 2020;81(1):e6–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>
10. Vafadar E, Teimouri A, Rezaee R, Morovatdar N, Foroughian M. Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and white blood cells count are associated with higher COVID-19 mortality. *Am J Emerg Med.* 2020;40(January):11–4.
11. Alqahtani A, Alamer E, Mir M, Alasmari A, Alshahrani MM, Asiri M, et al. Bacterial Coinfections Increase Mortality of Severely Ill COVID-19 Patients in Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(4).
12. Corona G, Pizzocaro A, Vena W, Rastrelli G, Semeraro F, Isidori AM, et al. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(2):275–96.
13. Wu Z hong, Tang Y, Cheng Q. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta- analysis. *Acta Diabetol.* 2021;58(2):139–44.
14. Ulloque-Badaracco JR, Ivan Salas-Tello W, Alkassab-Córdova A, Alarcón-Braga EA, Benites-Zapata VA, Maguiña JL, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta- analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):1–16.
15. Contou D, Claudinon A, Pajot O, Micaëlo M, Longuet Flandre P, Dubert M, et al. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU. *Ann Intensive Care [Internet].* 2020;10(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00736-x>
16. Citu C, Gorun F, Motoc A, Sas I, Gorun OM, Burlea B, et al. The Predictive Role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 Mortality. *Diagnostics.* 2022;12(1):2–11, Kwok WC, Tam AR, Ho JCM, Lam DCL, Tam TCC, Chan KPF, et al. Asthma, from mild to severe, is an independent prognostic factor for mild to severe Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Respir J.* 2022;(November 2021):293–300.
17. Baihaqi FA, Rumaropen H. Faktor- Faktor yang Berhubungan dengan Lama Rawat Inap Pasien COVID-19 di RSUD Serui Provinsi Papua: Studi Potong Lintang. *J Penyakit Dalam Indones.* 2022;8(4):187.
18. Baihaqi FA, Rumaropen H. Faktor- Faktor yang Berhubungan dengan Lama Rawat Inap Pasien COVID-19 di RSUD Serui Provinsi Papua: Studi Potong Lintang. *J Penyakit Dalam Indones.* 2022;8(4):187.
19. Jin JM, Bai P, He W, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Heal.* 2020;8(April):1–6.

20. Güneysu F, Guner NG, Erdem AF, Durmus E, Durgun Y, Yurumez Y. Can covid-19 mortality be predicted in the emergency room? *J Coll Physicians Surg Pakistan*. 2020;30(9):928–32. DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Heal*. 2020;8(April):1–6.