Artikel Penelitian

Hubungan Antara Nilai Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) dengan Kadar Procalcitonin (PCT) pada Pasien COVID-19 di Kabupaten Jember

Sofia Yusnur Rafida[1], Hairrudin[2], Muhammad Hasan[3]

Abstrak

Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) dan Procalcitonin (PCT) adalah biomarker yang merepresentasikan aktivitas inflamasi dan status imun sebagai prediktor untuk prognosis pasien COVID-19 . Nilai NLR dan kadar PCT berkorelasi positif dengan tingkat keparahan COVID-19, tetapi hubungan diantara kedua biomarker tersebut belum jelas. **Tujuan**: Menganalisis korelasi antara nilai NLR dengan kadar PCT pada pasien COVID-19 di Kabupaten Jember. **Metode**: Penelitian observasional analitik potong-lintang yang dilakukan dari Maret sampai April 2022 ini, telah mengambil data 444 pasien terkonfirmasi COVID-19 di RS Perkebunan Jember Klinik. Data sekunder didapatkan dari rekam medis pasien rawat inap periode Januari–Desember 2021. **Hasil**: Rerata nilai NLR sebesar 8,58, sedangkan rerata PCT sebesar 0,43 ng/mL. Hasil Analisis Korelasi Spearman menunjukkan korelasi positif antara nilai NLR dan kadar PCT pada pasien COVID-19 di Kabupaten Jember dengan nilai p=0,00 dan memiliki derajat korelasi sedang dengan r hitung sebesar 0,41. **Simpulan**: Terdapat korelasi positif antara nilai NLR dan kadar PCT pada pasien COVID-19 di Kabupaten Jember. Perlu dilakukan pemeriksaan NLR dan PCT secara rutin sebagai pertimbangan prediktor keparahan penyakit dan prognosis pada pasien COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, NLR, PCT

Abstract

The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and Procalcitonin (PCT) are biomarkers that represent inflammatory activity and immune status as predictors for the prognosis of COVID-19 patients. NLR values and PCT levels are positively correlated with the severity of COVID-19, but the relationship between the two biomarkers is unclear. ***Objectives****: To analyzed the correlation between NLR values and PCT levels in COVID-19 patients in Jember Regency.* ***Methods****: This cross-sectional analytic observational study, conducted from March to April 2022, took data from 444 confirmed COVID-19 patients at the Jember Clinic Plantation Hospital. Secondary data were obtained from medical records of inpatients for the period January–December 2021.* ***Results****: The average NLR value was 8.58, while the average PCT level was 0.43 ng/mL. The results of the Spearman Correlation Analysis showed a positive correlation between NLR values and PCT levels in COVID-19 patients in the Jember Regency with a p-value = 0.00 and a moderate degree of correlation with an r count of 0.41.* ***Conclusion****: There is a positive correlation between NLR values and PCT levels for COVID-19 patients in Jember Regency. It is necessary to carry out routine NLR and PCT examinations to consider predictors of disease severity and prognosis in COVID-19 patients.*

Keywords*: COVID-19, NLR, PCT*

Affiliasi penulis: [1]Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Indonesia. [2]Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Indonesia. [3]Laboratorium Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Indonesia.
Korespondensi: Hairrudin, Email: hairrudin.fk@unej.ac.id Telp: 08123200364

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) adalah penyakit infeksi menular sistem pernapasan. Penyakit ini menjadi perhatian global karena penyebaran yang cepat ke seluruh dunia dengan rata-rata mortalitas yang tinggi.[1] Kasus terkonfirmasi COVID-19 di negara

Indonesia per tanggal 24 Desember 2021 terdapat 4,26 juta kasus dengan jumlah kematian 144 ribu.[2] Kabupaten Jember tercatat per tanggal 24 Desember 2021 kasus terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 16.225 jiwa dengan jumlah kematian sebanyak 1.455 jiwa.[3] Gelombang kedua COVID-19 di Indonesia terjadi pada akhir Juni 2021 yakni sebanyak 125.396 kasus per minggunya. Lonjakan kasus positif COVID-19 dapat menyebabkan keterlambatan dalam penanganan pasien yang mengakibatkan perburukan gejala klinis pada pasien.[2]

Perburukan gejala pada pasien dengan gejala kritis berkembang cepat sehingga diperlukan biomarker inflamasi dengan hasil yang lebih cepat. Banyak biomarker digunakan untuk mengevaluasi status inflamasi pasien COVID-19. Pemeriksaan *Neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dan *Procalcitonin* (PCT) merupakan biomarker yang sering digunakan dalam praktik klinis. Pemeriksaan PCT dapat membantu dalam mengidentifikasi lebih awal pasien berisiko tinggi. Pengujian PCT disarankan pada pasien karena peningkatan konsentrasi biomarker dapat mencerminkan adanya koinfeksi bakteri, dapat menunjukkan meningkatnya keparahan penyakit yang mendorong terjadinya komplikasi sepsis, juga sebagai *guideline* penggunaan antimikroba pada pasien COVID-19.[4]

Neutrofil dan limfosit adalah kunci dari sistem pertahanan manusia selama inflamasi. Peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit menunjukkan adanya inflamasi. Pembagian jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit akan menghasilkan nilai NLR.[5] Pemeriksaan NLR merupakan biomarker sederhana inflamasi yang dapat diukur dalam pemeriksaan hematologi rutin, mudah diakses setiap layanan kesehatan dan harga terjangkau. Banyak penelitian yang menyebutkan NLR penting dalam *early warning system* pada COVID-19. Pemeriksaan NLR penting dalam deteksi dini COVID-19 tetapi tetap harus dibandingkan dengan gejala klinis, pemeriksaan fisik, dan penunjang lainnya.[6] Nilai NLR pasien COVID-19 dengan gejala berat menunjukkan peningkatan yang signifikan dari minggu pertama sampai keempat rawat inap. Peningkatan tersebut disertai dengan peningkatan kadar PCT secara bertahap.[7]

METODE

Desain penelitian ini ialah studi potong-lintang Populasi penelitian adalah semua pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Perkebunan Jember Klinik, subjek diambil dengan metode *total sampling* yang memenuhi kritera inklusi: Semua pasien terkonfirmasi COVID-19 dibuktikan dengan hasil *test swab* RT-PCR positif yang dirawat inap di Rumah Sakit Perkebunan Jember Klinik pada periode Januari hingga Desember 2021; Setidaknya memiliki satu pengukuran *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dan *Procalcitonin* (PCT) saat masuk rumah sakit; Usia kurang dari atau sama dengan 60 tahun. Kriteria eksklusi: Pasien disertai penyakit inflamasi seperti meningitis, osteomyelitis, peritonitis dan pasien memiliki imunokompromais baik karena penyakit maupun obat-obatan.

Pada penelitian ini variabel dependen ialah nilai kadar serum PCT pasien COVID-19 dan variabel independen adalah nilai NLR pasien COVID-19. Pengumpulan data dilakukan pada bulan Maret hingga April 2022. Data sekunder diperoleh dari rekam medis pasien COVID-19 di Rumah Sakit Perkebunan Jember Klinik pada periode Januari hingga Desember 2021. Data yang diambil meliputi identitas pasien, jenis kelamin, usia, tanggal masuk rumah sakit, nomer rekam medis, jenis ruang perawatan, alamat, *differential count*, dan kadar serum *Procalcitonin* (PCT). Data yang diperoleh diolah secara komputerisasi, dan analisis hasil penelitiannya dilakukan menggunkan uji korelasi Spearman. Penelitian ini telah menjalani telaah oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember dan dinyatakan layak secara etik sesuai surat nomor 1.568/H25.1.11./KE/2022.

HASIL

Berdasarkan distribusi karakteristik sampel pada tabel 1, didapatkan 241 pasien berjenis kelamin laki-laki (54,3%) dengan rerata NLR 8,43 dan PCT 0,44 ng/mL dan 203 pasien berjenis kelamin perempuan (45,7%) dengan rerata NLR 8,75 dan PCT 0,4 ng/mL. Kelompok usia terbanyak (41–60 tahun) sejumlah 268 orang (60,4%) memiliki rerata NLR 8,38 dan PCT 0,44 ng/mL, kemudian kelompok dengan usia 21–40 tahun dengan jumlah pasien 156 orang (35,1%) memiliki

rerata NLR 9,16 dan PCT 0,42, dan yang paling sedikit merupakan pasien dengan kelompok usia 0–20 tahun dengan jumlah 20 orang (4,5%) memiliki rerata NLR 6,86 dan PCT 0,24. Ruang perawatan yang paling sering digunakan pada pasien dalam penelitian ini adalah ruang non-ICU dengan jumlah sebanyak 390 pasien (87,8%) dan diikuti dengan ruang *intensive care unit* (ICU) sebanyak 54 pasien (12,2%). Ruang non-ICU rata-rata NLR dan PCT sebesar 8,42 dan 9,79 ng/mL, sedangakan ruang ICU sebesar 9,79 dan 0,43 ng/mL.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik	Jumlah (%)	Rerata NLR	Rerata PCT (ng/mL)
Jumlah Sampel	444 (100)		
Jenis Kelamin			
Pria	241 (54,3)	8,43	0,44
Wanita	203 (45,7)	8,75	0,4
Usia			
0–20 tahun	20 (4,5)	6,86	0,24
21–40 tahun	156 (35,1)	9,16	0,42
41–60 tahun	268 (60,4)	8,38	0,44
Ruang Perawatan			
Ruang non-ICU	390 (87,8)	8,42	0,42
Ruang ICU	54 (12,2)	9,79	0,43

Tabel 2 menunjukkan distribusi data dari masing-masing variabel. distribusi nilai neutrofil pada pasien COVID-19 di Kabupaten Jember. Rerata neutrofil dari 444 pasien terkonfirmasi positif COVID-19 didapatkan sebesar 75,66±12,6% (*Standard Error* (SE) 0,598%). Nilai limfosit pada pada penelitian ini memiliki rerata sebesar 17,91±12,41 % (SE 0,589%). Rerata NLR dari 444 pasien terkonfirmasi positif COVID-19 didapatkan sebesar 8,59±0,47 (SE 0,472%). Rerata kadar PCT dari 444 pasien terkonfirmasi positif COVID-19 didapatkan sebesar 0,42±0,58 ng/mL (SE 0,058%).

Tabel 2. Hasil uji univariat variabel penelitian

Parameter Statistik	Variabel Penelitian (n = 444)			
	Neutrofil (%)	Limfosit (%)	NLR	PCT (ng/mL)
Mean	75,66	17,91	8,59	0,42
Standard Deviation	12,6	12,41	9,95	1,23
Standard Error of Mean	0,598	0,589	0,472	0,058

Tabel 3 menunjukkan terdapat korelasi yang signifikan antara NLR dan PCT (p=0,00) dengan koefisien korelasi sebesar 0,41. Hal ini dapat diartikan bahwa kedua variabel memiliki korelasi positif dengan kekuatan yang sedang/*moderate*. Hasil uji hipotesis tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan korelasi antara nilai NLR dan PCT dengan kekuatan sedang/*moderate* dan arah korelasi positif.

Tabel 3. Hasil uji korelasi Spearman

Variabel	Procalcitonin (PCT)	
Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)	Koefisien korelasi (r)	0,41
	p-value (2-tailed)	0,00
	n	444

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan, mayoritas pasien COVID-19 berjenis kelamin pria dengan jumlah sebanyak 241 pasien (54,3%) dengan rerata NLR sebesar 8,43 dan PCT sebesar 0,44 ng/mL, dan pasien perempuan sebanyak 203 pasien (45,7%) dengan rerata NLR sebesar 8,75 dan PCT sebesar 0,4 ng/mL. Hal ini selaras dengan yang disampaikan Heer *et al.* (2021),[8] bahwa mayoritas penderita COVID-19 adalah pria, dengan perbandingan sebanyak 49 pasien (82%) berjenis kelamin pria dan perempuan dengan jumlah sebanyak 11 pasien (18%).[8] Penelitian Rossman *et al*. (2021) pada pasien COVID-19 di Israel juga menunjukkan

mayoritas berjenis kelamin pria sejumlah 11.566 pasien (51,1%).[9] Rerata PCT lebih tinggi pada pria. Hasil ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Lv *et al*. (2020) menunjukkan kadar PCT pasien COVID-19 pada pria sebesar 0,3 ng/mL dibandingkan perempuan sebesar 0,14 ng/mL. Rerata NLR pada penelitian ini ditemukan lebih tinggi pada perempuan, hasil ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Lv *et al*. (2020) menemukan rerata NLR pada pria lebih tinggi daripada perempuan.[10] Perbedaan hasil ini disebabkan karena ketidakseimbangan dari jumlah sampel tiap jenis kelamin yang terlibat dalam penelitian.

Temuan yang selaras dengan berbagai penelitian tersebut mengindikasikan bahwa terdapat kerentanan salah satu jenis kelamin tertentu terhadap jenis kelamin yang lain pada infeksi COVID-19. Temuan ini juga menandakan bahwa hipotesis yang dikemukakan Gemmati *et al*. (2020) bahwa pria lebih rentan terhadap COVID-19 adalah benar. Gemmati *et al*. (2020) mengungkapkan bahwa ACE2 (*angiotensin-converting-enzyme 2*) dan beberapa mediator imunitas yang berfungsi melindungi tubuh dari infeksi SARS-CoV-2 dikode oleh gen pada kromosom X sehingga perempuan dengan kromosom XX memiliki peluang lebih rendah dibandingkan pria dengan kromosom XY dalam terjangkit COVID-19. Jumlah ACE2 yang diekspresikan lebih banyak pada perempuan akan meningkatkan jumlah ikatan antara ACE2 dengan reseptor ACE2 sehingga SARS-CoV-2 memiliki peluang lebih kecil dalam berikatan dengan reseptor ACE2. Mediator imunitas yang diekspresikan juga akan memiliki fungsi protektif apabila virus SARS-CoV-2 menginfeksi inang.[11]

Karakteristik sampel berdasarkan usia pasien tertinggi pada kelompok usia 41–60 tahun sebanyak 268 pasien (60,4%) memiliki rerata NLR 8,38 dan PCT 0,44 ng/mL, kelompok usia 21–40 tahun sebanyak 156 pasien (35,1%) dengan rerata NLR 9,16 dan PCT 0,42 ng/mL, dan kelompok usia 0–20 tahun sebanyak 20 pasien (4,5%) dengan rerata NLR 6,86 dan PCT 0,24 ng/mL. Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Paranjpe *et al*. (2020) di New York pada tahun 2020 pasien COVID-19 didominasi oleh kelompok usia 41–60 tahun sebanyak 620 orang (71,1%).[12] Rossman *et al*. (2021) menemukan pasien COVID-19 paling banyak pada kelompok usia 41–60 tahun sebanyak 5.387 pasien (54,8%), diikuti usia 21–40 tahun sebanyak 3469 pasien (35,3%) dan usia <20 tahun sebanyak 958 pasien (9,7%).[9] Rerata PCT yang lebih tinggi pada kelompok usia 41–60 tahun didukung oleh studi yang dilakukan oleh Chen *et al*. (2020) yang menyebutkan nilai PCT pada usia yang sama memiliki kadar PCT sebesar 1,72 ng/mL.[13]

Hasil temuan ini sesuai dengan yang dikemukakan oleh Chen *et al*. (2021) yaitu orang dengan usia lebih tua lebih rentan terhadap COVID-19. Hal ini disebabkan penurunan fungsi imunitas pada tubuh seiring bertambahnya usia. Salah satu dampak penuaan pada fungsi imunitas adalah penurunan fungsi Interferon (IFN) tipe 1. Interferon tipe 1 memiliki peran pada regulasi sel T CD8+ yang berperan penting dalam supresi infeksi virus. Infeksi SARS-CoV-2 juga ditemukan menjadi penyebab menurunnya fungsi IFN tipe 1, sehingga kombinasi antara penuaan dan infeksi SARS-CoV-2 pada fungsi IFN tipe 1 memiliki dampak signifikan pada respon tubuh, khususnya sel T CD8+ dalam menekan infeksi virus SARS-CoV-2.[13]

Karakteristik sampel berdasarkan ruang perawatan pasien menunjukkan paling banyak dirawat di ruang non-ICU sebanyak 390 orang (87,8%) dengan rata-rata NLR dan PCT sebesar 8,42 dan 0,42 ng/mL, kemudian disusul oleh ruang ICU sebanyak 54 orang (12,2%) memiliki rerata NLR dan PCT sebesar 9,79 dan 0,43 ng/mL. Hasil yang sama pada penelitian Liu *et al*. (2020) di Rumah Sakit Beijing didapati mayoritas pasien COVID-19 dirawat di ruang isolasi sebanyak 78 orang (84,7%) dan di ruang ICU sebanyak 14 orang (15,3%).[15] Wang *et al*. (2020) meneliti karakteriktistik klinis pada 138 pasien COVID-19 di China paling banyak dirawat di ruang isolasi sejumlah 102 orang (73,9%) dan di ruang ICU sejumlah 36 orang (26.1%).[16] Pirsalehi *et al*. (2020) mendapatkan nilai NLR lebih tinggi pada pasien perawatan ruang ICU COVID-19 sebesar 8,17 dibandingkan pasien non-ICU sebesar 4,45, hal ini selaras dengan rerata NLR penelitian ini, pada pasien dengan perawatan di ruang ICU lebih tinggi dibandingkan pasien dengan perawatan di ruang non-ICU.[17] Rerata PCT lebih tinggi pada pasien dengan

perawatan ruang ICU daripada pasien non-ICU didukung oleh penelitian yang dilakukan Tong *et al*. (2022) yang menemukan nilai PCT pada pasien ICU COVID-19 sebesar 0,47 ng/mL lebih tinggi dibandingkan pasien non-ICU sebesar 0,1 ng/mL.[18]

Ada banyak perbedaan dalam temuan laboratorium antara pasien yang dirawat di ICU dan yang tidak dirawat di ICU, termasuk jumlah sel darah putih dan neutrofil yang lebih tinggi. Pasien yang dirawat di ICU berusia lebih tua dan memiliki komorbiditas lebih banyak daripada mereka yang tidak dirawat di ICU. Ini menunjukkan bahwa usia dan komorbiditas mungkin merupakan faktor risiko untuk gejala yang berat.[16] Peningkatan PCT pada pasien COVID-19 dengan ruang perawatan ICU dapat dijelaskan dengan melihat jalur sintesis PCT. Sintesis PCT diregulasi oleh beberapa sitokin, salah satunya adalah IL-6 dan TNF-alfa. Hiperinflamasi dan respon inflamasi yang tidak beraturan pada pasien COVID-19 dapat memicu produksi PCT.[18]

Nilai neutrofil dari penelitian ini memiliki rerata sebesar 75,68%. Nilai normal dari neutrofil berkisar antara 55–70% , sehingga nilai neutrofil pada penelitian ini mengalami peningkatan di atas nilai normal. Berdasarkan studi oleh Fuad *et al*. (2021) ditemukan bahwa studi tersebut juga mengalami peningkatan pada kelompok bergejala sedang dengan rerata nilai hitung jenis neutrofil sebesar 60% pada kelompok bergejala ringan dan 82% pada kelompok dengan gejala sedang hingga berat.[19] Studi lain oleh AlJishi *et al*. (2021) menemukan rata-rata hitung jenis neutrofil pada semua kelompok gejala sebesar 77,5% yang menunjukkan peningkatan jumlah neutrofil di atas nilai normal.[20] Hal ini dapat disimpulkan bahwa hasil penelitian ini selaras dengan berbagai penelitian tersebut, yaitu nilai neutrofil mengalami peningkatan di atas nilai normal pada kondisi COVID-19.

Nilai limfosit pada penelitian ini mendapatkan rerata sebesar 17,91%. Nilai normal dari limfosit berkisar antara 20–40% sehingga nilai limfosit pada penelitian ini mengalami penurunan dari rentang nilai normal. Penelitian yang dilakukan oleh Kong *et al*. (2020) pada 210 pasien COVID-19 di Wuhan, China memiliki rerata nilai hitung jenis limfosit sebesar 17,8% pada semua kelompok gejala yang menunjukkan terdapat penurunan pada jumlah limfosit pasien COVID-19.[21] Zhang *et al*. (2020) juga menemukan penurunan nilai limfosit dengan rerata sebesar 16,4% pada semua jenis gejala, 20% pada kelompok bukan gejala berat, dan 12,7% pada kelompok dengan gejala berat.[22] Hal tersebut dapat disimpulkan bahwa hasil penelitian ini selaras dengan berbagai penelitian sebelumnya, yakni nilai limfosit kurang dari nilai normal pada kondisi COVID-19.

Hasil perhitungan nilai NLR dari penelitian ini memiliki rerata sebesar 8,59. Nilai normal dari NLR sangat bervariasi berdasarkan penyakit dan profil hematologis suatu daerah. Nilai normal NLR yang dikemukakan oleh Liu *et al*. (2020) adalah NLR <3,13, sehingga hasil rerata penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan nilai NLR.[15] Berdasarkan studi Yang *et al*. (2020), pasien dengan gejala ringan hingga sedang memiliki rerata nilai NLR sebesar 4,8, sedangkan pasien dengan gejala berat dan kritis memiliki rerata nilai NLR sebesar 20,7.[23] Studi serupa oleh Efrina *et al*. (2021) juga ditemukan adanya peningkatan rerata nilai NLR pada 105 pasien COVID-19 di RSUD Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh yaitu sebesar 13,51.[24] Hasil penelitian ini dan berbagai studi terdahulu memiliki kesamaan yaitu terjadi peningkatan nilai NLR pada kasus COVID-19.

Hasil perhitungan kadar PCT pada penelitian ini memiliki rerata sebesar 0,42 ng/mL. Nilai tersebut lebih tinggi dibandingkan nilai normal yang telah ditetapkan untuk pengukuran kadar PCT, yaitu 0,05 ng/mL, sehingga dapat diartikan terjadi peningkatan kadar PCT pada infeksi virus SARS-CoV-2. Penelitian Hu *et al*. (2020) yang diikuti oleh 95 sampel mengenai kadar PCT berdasarkan derajat keparahan penyakit pada pasien COVID-19 menunjukkan pasien dengan gejala sedang memiliki kadar rerata PCT sebesar 0,05 ng/mL, pasien dengan gejala berat memiliki kadar rata-rata sebesar 0,23 ng/mL dan pasien dengan gelaja kritis memiliki rerata kadar PCT sebesar 0,44 ng/mL.[25] Penelitian oleh Lv *et al*. (2020) pada 354 pasien rawat inap COVID-19 serupa dengan hasil rata-rata kadar PCT pada seluruh kelompok gejala sebesar 0,22 ng/mL.[10] Hasil penelitian ini dan berbagai penelitian tersebut memiliki kesamaan yaitu terjadi peningkatan kadar PCT diatas normal pada kasus

terkonfirmasi COVID-19. Temuan tersebut menunjukkan kadar PCT dapat menjadi salah satu penanda terjadinya infeksi COVID-19.

Hasil analisis korelasi Spearman pada penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan searah dengan kekuatan korelasi yang sedang/*moderate* antara nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dan kadar *Procalcitonin* (PCT) pada pasien terkonfirmasi positif COVID-19 di Kabupaten Jember. Peningkatan nilai NLR akan menyebabkan peningkatan PCT.

Temuan ini dapat terjadi akibat reaksi berantai dari sistem imunitas tubuh dalam merespon infeksi virus SARS-CoV-2. Infeksi virus SARS-CoV-2 akan memicu peningkatan produksi dan rekrutmen sel-sel imun, seperti neutrofil, limfosit dan monosit. Limfosit yang terekrut pada daerah infeksi, khususnya limfosit T akan terinfeksi oleh virus SARS-CoV-2 dikarenakan pada permukaan sel limfosit T terdapat reseptor ACE2 sehingga memungkinkan untuk terjadi infeksi pada sel limfosit T. Peningkatan produksi neutrofil dan destruksi limfosit (yang ditandai dengan peningkatan *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR)) akan menyebabkan pelepasan sitokin inflamasi, salah satunya *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF-α) dan Interleukin-6 (IL-6). Sitokin TNF-α dan IL-6 tersebar pada sirkulasi sistemik dan menginduksi gen CALC-1 pada adiposit yang meningkatkan sintesis PCT. Berdasarkan hasil penelitian ini, peningkatan pada NLR dan PCT secara bersamaan dapat dijadikan sebagai salah satu pertimbangan dalam deteksi dini untuk menilai faktor risiko perburukan gejala pada pasien COVID-19.[23,25]

Penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al.* (2021) pada 38 data pasien COVID-19 di China menemukan adanya hubungan nilai NLR dengan kadar PCT pada minggu pertama masuk rumah sakit secara signifikan ($p < 0,05$) pada pasien COVID-19 gejala berat, dengan nilai koefisien korelasi r adalah 0,702 memiliki arti kekuatan antar kedua variabel bersifat kuat [7]. Berbeda dengan penelitian ini yang memiliki kekuatan korelasi sedang/*moderate*, hal ini bisa disebabkan beberapa faktor salah satunya adalah perbedaan jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian, waktu pengambilan sampel darah yang berbeda setelah *onset* gejala COVID-19 yang tidak bisa diketahui, serta perbedaan periode waktu pengambilan sampel yang bisa dipengaruhi perbedaan tipe variasi virus SARS-CoV-2 yang menginfeksi.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan diantaranya desain penelitian ini menggunakan desain potong-lintang yang tidak bisa menggambarkan perjalanan penyakit secara menyeluruh. Penelitian ini hanya mengambil data *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dan *procalcitonin* (PCT) pada pemeriksaan pasien diawal masuk rumah sakit saja sehingga perkembangan penyakit tidak dapat diikuti.

SIMPULAN

Terdapat hubungan antara nilai NLR dengan kadar PCT pada pasien COVID-19 di Kabupaten Jember dengan derajat korelasi sedang/*moderate.* Pemeriksaan NLR dan PCT perlu dilakukan secara rutin sebagai pertimbangan prediktor keparahan penyakit dan prognosis pada pasien COVID-19.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada pihak Rumah Sakit Perkebunan Jember Klinik yang telah memberikan dukungan sehingga penelitian ini berjalan dengan lancar.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [serial online]. Geneva: World Health Organization. 2020. Tersedia dari: https://www.who.int/emergencies/%0Adiseases/novel-coronavirus-2019
2. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Peta Sebaran. [serial online]. 2021. Tersedia dari: https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19
3. Pemprov Jatim. Peta Sebaran COVID-19 JATIM. [serial online]. 2021. Tersedia dar: https://infocovid19.jatimprov.go.id/
4. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-mohi M, Jackson AIR, Celinski M, Dushianthan A, *et al.* Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. J Glob Antimicrob Resist. 2020; 22 (September): 782-4.

5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020;395(10223):497-506.
6. Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. J Med Virol. 2020;92(11):2573-81.
7. Wang K, Wang X, Du J, Liu C, Jiang Y, Zhang H, *et al.* Relationship between changes in the course of COVID-19 and ratio of neutrophils-to-lymphocytes and related parameters in patients with severe versus mild/moderate disease. Epidemiol Infect. 2021;149:e81.
8. Heer RS, Mandal AKJ, Kho J, Szawarski P, Csabi P, Grenshaw D, *et al.* Elevated pro-calcitonin concentrations in severe Covid-19 may not reflect bacterial co-infection. Ann Clin Biochem. 2021;58(5):520-7.
9. Rossman H, Meir T, Somer J, Shilo S, Gutman R, Arie AB, *et al.* Hospital load and increased COVID-19 related mortality in Israel. Nat Commun. 2021;12(1): 1904.
10. Lv Z, Cheng S, Le J, Huang J, Feng L, Zhang B, *et al*. Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Microbes Infect. 2020;22(4-5):195-9.
11. Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli G, Tisato V. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: Role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. might the double x-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males? Int J Mol Sci. 2020;21(10):3474.
12. Paranjpe I, Russak AJ, De Freitas JK, Lala A, Miotto R, Vaid A, *et al.* Clinical characteristics of hospitalized COVID-19 patients in New York city. medRxiv. 2020:1-20.
13. Chen TL, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A single-centered, retrospective study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020;75(9):1788-95.
14. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, *et al.* Aging in COVID-19: vulnerability, immunity and intervention. Ageing Res Rev. 2021;65:101205.
15. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. J Transl Med. 2020;18(1):206.
16. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;323(11):1061-9.
17. Pirsalehi A, Salari S, Baghestani A, Vahidi M, Khave LJ, Akbari ME, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) greater than 6.5 May reflect the progression of COVID-19 towards an unfavorable clinical outcome. Iran J Microbiol. 2020;12(5):466-74.
18. Tong-Minh K, van der Does Y, Engelen S, de Jong E, Ramakers C, Gommers D, *et al.* High procalcitonin levels associated with increased intensive care unit admission and mortality in patients with a COVID-19 infection in the emergency department. BMC Infect Dis. 2022;22(1):165.
19. Fuad M, Oehadian A, Prihatni D, Marthoenis. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and COVID-19 symptom-based severity at admission. Althea Med J. 2021; 8(1):1-6.
20. AlJishi JM, Alhajjaj AH, Alkhabbaz FL, AlAbduljabar TH, Alsaif A, Alsaif H, *et al.* Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic COVID-19 patients in the Eastern Province of Saudi Arabia. J Infect Public Health. 2020; 14 (1): 6-11.
21. Kong M, Zhang H, Cao X, Mao X, Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. . Epidemiology and Infection. 2020;148:e139,
22. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020; 75 (7): 1730-41.

23. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. Int Immunopharmacol. 2020;84(April):106504.
24. Efrina D, Priyanto H, Andayani N, Arliny Y, Yanti B. Neutrophil to lymphocyte ratio as a marker of COVID-19 disease severity in Banda Aceh. J Respirologi Indones. 2021;41(4):272-7.
25. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(2):106051.