

Artikel Penelitian

Limfopenia dan Rasio Neutrofil-Limfosit pada Infeksi Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

Hevrina Yufani¹, Rikarni², Zelly Dia Rofinda²

ABSTRAK

Infeksi *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dapat menyebabkan badai sitokin yang ditandai dengan pelepasan sitokin proinflamasi yang berlebihan sehingga menyebabkan limfopenia dan neutrofilia. Limfopenia dan rasio neutrofil-limfosit yang tinggi saat awal rawatan berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit. **Tujuan:** Mengetahui limfopenia dan rasio neutrofil-limfosit yang tinggi pada infeksi SARS-CoV-2. **Metode:** Penelitian ini merupakan studi deskriptif *cross-sectional* pada semua pasien terinfeksi SARS-CoV-2 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RSUP. Dr. M. Djamil Padang dari Maret sampai Agustus 2020. Jumlah limfosit dan neutrofil pada awal rawatan diperiksa dengan metode *flowcytometry*, kemudian dihitung rasio neutrofil-limfosit. Limfopenia adalah jumlah limfosit $<1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ dan rasio neutrofil-limfosit yang tinggi adalah $\geq 3,13$. **Hasil:** Sampel penelitian berjumlah 123 pasien dengan 58,5% adalah perempuan. Rerata usia 47,80 (15,59) tahun. Limfopenia ditemukan pada 39% pasien dengan rerata jumlah limfosit $1,84 (0,83) \times 10^3/\text{mm}^3$. Rasio neutrofil-limfosit yang tinggi ditemukan pada 48% pasien dengan rerata rasio neutrofil-limfosit 5,06 (4,87). **Simpulan:** Limfopenia ditemukan pada 39% pasien terinfeksi SARS-CoV-2 dan rasio neutrofil-limfosit yang tinggi ditemukan pada 48% pasien terinfeksi SARS-CoV-2.

Kata kunci: limfopenia, rasio neutrofil-limfosit, SARS-CoV-2

ABSTRACT

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection can cause cytokine storm characterized by the excessive release of pro-inflammatory cytokines, leading to lymphopenia and neutrophilia. Lymphopenia and high Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) on admission were associated with the severity of the disease. **Objectives:** To found out lymphopenia and high NLR in SARS-CoV-2 infection. **Methods:** This was a cross-sectional descriptive study on all patients infected with SARS-CoV-2 who met the inclusion and exclusion criteria at Dr. M. Djamil Hospital Padang from March until August 2020. Lymphocyte count and neutrophil count on admission were examined by flowcytometry method and NLR was calculated. Lymphopenia is a lymphocyte count of $<1.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ and high NLR is ≥ 3.13 . **Results:** The study samples were 123 patients, with 58.5% women. The mean age was 47.80 (15.59) years. Lymphopenia was present in 39% of patients with mean lymphocyte count was $1.84 (0.83) \times 10^3/\text{mm}^3$. High NLR was present in 48% of patients with a mean NLR was 5.06 (4.87). **Conclusion:** Lymphopenia was present in 39% of patients infected with SARS-CoV-2 and high NLR was present in 48% of patients infected with SARS-CoV-2. **Keywords:** lymphopenia, neutrophil-lymphocyte ratio, SARS-CoV-2

Affiliasi penulis: ¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia
²Bagian Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.

Korespondensi: Hevrina Yufani, Email: hevrina@gmail.com
 Telp: 081366333090

PENDAHULUAN

Infeksi *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) menyebabkan *coronavirus disease 2019* (COVID-19).¹ Pandemi COVID-19 saat ini bermula pada Desember 2019 di kota Wuhan, ibukota Provinsi Hubei, Cina. World

Health Organization (WHO) menyatakan COVID-19 sebagai pandemi pada 11 Maret 2020.² Lebih dari 32,7 juta kasus COVID-19 dan 991.000 kematian hingga 27 September 2020 di seluruh dunia.³

Infeksi SARS-CoV-2 tidak hanya terbatas pada saluran pernapasan, namun dapat memengaruhi sistem organ lain seperti kardiovaskular, ginjal, gastrointestinal, dan hematopoetik.^{4,5} Manifestasi klinis bervariasi mulai dari tanpa gejala, gejala pneumonia ringan, pneumonia berat hingga *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), asidosis metabolik, koagulopati dan syok septik.^{1,6,7} Pasien usia lanjut, obesitas, mempunyai penyakit penyerta kronis seperti penyakit kardiovaskular, diabetes, penyakit paru kronik dan kanker memiliki prognosis yang lebih buruk.⁶

Respon imun *host* terhadap SARS-CoV-2 berperan penting dalam patogenesis dan manifestasi penyakit COVID-19. Infeksi SARS-CoV-2 selain mengaktivasi respon imun terhadap virus, dapat pula menyebabkan gangguan sistem imun pada kasus berat yang ditandai dengan pelepasan sitokin proinflamasi yang berlebihan sehingga terjadi badai sitokin. Kondisi ini juga menyebabkan terjadinya limfopenia, aktivasi dan disfungsi limfosit, serta neutrofilia.⁸

Limfopenia adalah temuan utama pasien dengan COVID-19, khususnya pada kasus berat.^{8,9} Penelitian Guan *et al* (2020) tentang karakteristik klinis COVID-19 pada 1.099 pasien selama dua bulan pertama epidemi di Cina mendapatkan limfopenia (jumlah limfosit $<1,5 \times 10^9/L$) ditemukan pada 83,2% pasien saat awal rawatan, dan 92,6% pasien mendapat perawatan intensif, menggunakan ventilasi mekanik atau meninggal.¹⁰ Penelitian Huang *et al.*, (2020) mengenai perbedaan gambaran klinis pasien COVID-19 rawatan intensif dan non intensif di Wuhan mendapatkan limfopenia (limfosit absolut $<1,0 \times 10^9/L$) terjadi pada 63% pasien dan 85% pasien rawatan intensif mengalami limfopenia.¹¹

Neutrofilia dan rasio neutrofil-limfosit yang tinggi lebih sering ditemukan pada pasien dengan gejala berat dan menjadi indikator penting kemungkinan perburukan penyakit.^{8,9,12} Penelitian retrospektif Wu *et al* (2020) tentang faktor risiko terkait *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan kematian pada 194

pasien COVID-19 mendapatkan 34,5% pasien menunjukkan neutrofilia dan jumlah neutrofil pasien dengan ARDS lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa ARDS.¹³ Penelitian Liu *et al* (2020) tentang rasio neutrofil-limfosit dan kemungkinan perburukan COVID-19 mendapatkan rasio neutrofil-limfosit $\geq 3,13$ pada pasien usia ≥ 50 tahun meningkatkan insiden perburukan penyakit sebesar 50% dan sebesar 9,1% pada pasien dengan rasio neutrofil-limfosit $<3,13$ dan usia ≥ 50 tahun.¹² Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat limfopenia dan rasio neutrofil-limfosit yang tinggi pada pasien terinfeksi *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*.

METODE

Penelitian ini adalah studi deskriptif dengan rancangan potong-lintang. Penelitian dilakukan di Instalasi Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang dari Juli sampai September 2020.

Populasi penelitian adalah semua pasien terinfeksi SARS-CoV-2 di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada bulan Maret 2020 sampai Agustus 2020. Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yaitu pasien yang berusia >18 tahun. Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan keganasan darah (leukemia) dan pasien post kemoterapi.

Pemeriksaan hematologi rutin dan pemeriksaan jumlah limfosit dan jumlah neutrofil dilakukan pada spesimen darah pasien dengan antikoagulan EDTA yang dikirim ke instalasi laboratorium RSUP Dr M Djamil Padang saat awal rawatan pasien. Pemeriksaan jumlah limfosit dan jumlah neutrofil dilakukan menggunakan metode *flow cytometry* dengan alat hematologi otomatis Sysmex XN 1500 series. Rasio neutrofil-limfosit kemudian dihitung. Limfopenia adalah jumlah limfosit $<1,5 \times 10^3/mm^3$ dan rasio neutrofil-limfosit yang tinggi adalah $\geq 3,13$.^{9,12}

Data diolah dan disajikan dalam bentuk tabel. Variabel kategorik disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase sedangkan variabel kontinyu disajikan dalam bentuk rerata (standar deviasi).

Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. M. Djamil Padang Nomor: 328/KEPK/2020.

HASIL

Total 123 pasien terinfeksi SARS-CoV-2 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sebagian besar pasien adalah perempuan (58,5%). Rerata usia pasien adalah 47,80 (15,59) tahun dengan rentang usia 21 tahun sampai 82 tahun. Usia 30-39 tahun dan 50-59 tahun adalah golongan usia yang terbanyak terinfeksi SARS-CoV-2 (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian menurut usia dan jenis kelamin

Karakteristik	Rerata (SD)	n	%
Jenis Kelamin:			
- Laki-laki		51	41,5%
- Perempuan		72	58,5%
Usia, tahun			
20-29 tahun	47,80 (15,59)	18	14,6%
30-39 tahun		27	22,0%
40-49 tahun		22	17,9%
50-59 tahun		27	22,0%
60-69 tahun		17	13,8%
70-79 tahun		8	6,5%
80-89 tahun		4	3,2%

Limfopenia ditemukan pada 48 (39%) pasien. Rerata jumlah limfosit pasien saat awal rawatan adalah 1,84 (0,83) $\times 10^3/\text{mm}^3$ dengan rentang 0,34 $\times 10^3/\text{mm}^3$ sampai 4,16 $\times 10^3/\text{mm}^3$ (Tabel 2).

Tabel 2. Jumlah limfosit pasien terinfeksi SARS-CoV-2

Parameter	Rerata (SD)	n	%
Jumlah limfosit, $\times 10^3/\text{mm}^3$	1,84 (0,83)		
Limfopenia ($<1.5 \times 10^3/\text{mm}^3$)		48	39,0%
Limfosit ($\geq 1.5 \times 10^3/\text{mm}^3$)		75	61,0%
Total		123	100%

Rasio neutrofil-limfosit yang tinggi ditemukan pada 59 (48%) pasien. Rerata rasio neutrofil-limfosit pasien terinfeksi SARS-CoV-2 pada awal rawatan adalah 5,06 (4,87) dengan rentang 0,65 sampai 23,25 (Tabel 3).

Tabel 3. Rasio neutrofil-limfosit pasien terinfeksi SARS-CoV-2

Parameter	Rerata (SD)	n	%
Rasio neutrofil-limfosit	5,06 (4,87)		
Rasio neutrofil-limfosit $\geq 3,13$		59	48,0%
Rasio neutrofil-limfosit $< 3,13$		64	52,0%
Total		123	100%

PEMBAHASAN

Sampel penelitian ini berjumlah 123 orang, 58,5% perempuan dan 41,5% laki-laki. Rerata usia pasien adalah 47,80 (15,59) tahun dengan rentang usia 21 tahun sampai 82 tahun. Usia 30-39 tahun dan 50-59 tahun adalah golongan usia yang terbanyak terinfeksi SARS-CoV-2. Penelitian Tian *et al* (2020) mengenai karakteristik infeksi COVID-19 di Beijing mendapatkan 51,5% pasien dari 262 pasien adalah perempuan dengan median usia 47,5 tahun.¹⁴ Penelitian Wang *et al* (2020) mengenai epidemiologi dan gambaran klinis pasien rawatan COVID-19 di Anhu, Cina dari 125 pasien didapatkan pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu 56,8% dengan rerata usia 41,46 (15,09) tahun.¹⁵ *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* dapat menginfeksi segala usia dengan kelompok berisiko tinggi adalah orang tua dan pasien yang memiliki komorbid.³ Laki-laki dan perempuan menunjukkan kerentanan yang sama terhadap infeksi SARS-CoV-2, namun beberapa penelitian menunjukkan tingginya persentase kasus pada laki-laki dibandingkan perempuan dikaitkan dengan perlindungan dari kromosom X dan hormon seks seperti estrogen dan progesteron yang berperan penting pada sistem imun.¹⁶

Limfopenia terjadi pada 39% pasien dengan rerata jumlah limfosit adalah 1,84 (0,83) $\times 10^3/\text{mm}^3$. Penelitian Guan *et al* (2020) mendapatkan limfopenia terjadi pada 83,2% pasien dari 1.099 pasien saat awal rawatan di 552 rumah sakit, di Cina.¹⁰ Temuan ini sesuai dengan penelitian Bhattraju *et al* (2020) di sembilan rumah sakit sekitar kota Seattle, Washington yang mendapatkan limfopenia terjadi pada 75% pasien dengan median jumlah limfosit 720/ mm^3 .¹⁷

Limfopenia dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme, diantaranya SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel host dan berikatan dengan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang selain terdapat pada sel alveolar paru juga diekspresikan pada limfosit terutama sel T sehingga SARS-CoV-2 dapat secara langsung menginfeksi sel T; peningkatan kadar sitokin inflamasi seperti TNF α , IL-6 dan IL-10 dapat menyebabkan pengurangan populasi limfosit sejalan dengan perkembangan penyakit; kerusakan organ limfatik oleh infeksi SARS-CoV-2 dan peningkatan asam laktat pada COVID-19 berat yang menghambat proliferasi limfosit.⁸ Limfopenia terjadi pada sebagian besar kasus pada beberapa penelitian sebelumnya. Perbedaan temuan dapat disebabkan tingkat keparahan pasien COVID-19 yang berbeda saat awal rawatan. Limfopenia berkorelasi dengan beratnya infeksi dan pemeriksaan serial jumlah limfosit dapat menjadi prediktor luaran klinis pasien.^{5,9}

Rasio neutrofil-limfosit yang tinggi terjadi pada 48% dengan rerata rasio neutrofil-limfosit 5,06 (4,87). Penelitian Sun *et al* (2020) mengenai abnormalitas darah perifer pada pasien COVID-19 di Wenzhou, Cina mendapatkan rasio neutrofil-limfosit pada pasien COVID-19 lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat dengan median 2,91 (1,87-4,83).¹⁸ Penelitian Ye *et al* (2020) dari 349 pasien COVID-19 di rumah sakit paru Wuhan mendapatkan median rasio neutrofil-limfosit awal rawatan adalah 3,33 (1,94-9,42) dan terjadi peningkatan rasio neutrofil-limfosit seiring perburukan penyakit dengan median rasio neutrofil-limfosit pasien yang akhirnya meninggal yaitu 14,96.¹⁹

Peningkatan neutrofil pada pasien COVID-19 berhubungan dengan limfopenia. Infeksi mikroba dapat secara langsung menyebabkan pengerahan neutrofil ke jaringan. Limfopenia dan kelainan limfosit pada COVID-19 dapat memudahkan terjadinya infeksi oleh mikroba lain sehingga menyebabkan aktivasi dan peningkatan neutrofil dalam darah.⁸ Rasio neutrofil-limfosit dihitung secara sederhana dengan membandingkan jumlah neutrofil dengan limfosit dan digunakan sebagai biomarker baru inflamasi sistemik. Peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan limfosit akan menyebabkan rasio neutrofil-limfosit menjadi tinggi. Respon inflamasi dapat menstimulasi produksi

neutrofil dan mempercepat apoptosis limfosit.²⁰ Rasio neutrofil-limfosit bersama dengan usia menjadi indikator penting kemungkinan perburukan penyakit dan dapat digunakan untuk stratifikasi risiko untuk manajemen pasien COVID-19.^{9,12}

Keterbatasan penelitian ini adalah penelitian ini tidak mengklasifikasikan derajat penyakit pasien. Klasifikasi berdasarkan derajat penyakit dapat menilai kejadian limfopenia dan rasio neutrofil-limfosit yang tinggi terbanyak terjadi pada derajat penyakit ringan, sedang atau berat. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menilai hubungan limfopenia dan rasio neutrofil-limfosit yang tinggi dengan derajat keparahan infeksi.

SIMPULAN

Limfopenia ditemukan pada 39% pasien terinfeksi SARS-CoV-2 dan rasio neutrofil-limfosit yang tinggi ditemukan pada 48% pasien terinfeksi SARS-CoV-2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: Indications of progression of disease. *Annals of Hematology*. 2020; 99(7):1421-28.
2. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. Covid-19 and The Clinical Hematology Laboratory. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2020; 42(Suppl.1): 11-8.
3. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report. 2020:1-23 [diakses 30 September 2020]. Tersedia dari: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---28-september-2020>
4. Mina A, Besien KV, Platanias LC. Hematological manifestations of Covid-19. *Leukemia and Lymphoma*. 2020; 61(12): 2790-8.
5. Terpos E, Ntanas-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, *et al*. Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology*. 2020; 95 (7):: 834-47.
6. Chan AS, Rout A. Use of neutrofil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19. *J Clin Med Res*. 2020;12(7): 448-53.

7. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman pencegahan dan pengendalian coronavirus disease (COVID-19), Revisi 5, Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2020.hlm.17-171.
8. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, *et al.* COVID-19: Immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020; 5:128.
9. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2020; 57(6): 389-99.
10. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(18):1-13.
11. 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. *Lancet*. 2020; 395 (10223):497-506.
12. 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 early stage. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18:206.
13. Wu C, Chen W, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *et al.* Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020; 180 (7): 934-43.
14. Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, *et al.* Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *Journal of Infection*. 2020;80:401-6.
15. Wang R, Pan M, Zhang X, Han M, Fan X, Zhao F, *et al.* Epidemiological and clinical features of 125 hospitalized patients with COVID-19 in Fuyang, Anhui, China. *International Journal of Infectious Disease*. 2020;95:421-8.
16. Channappanavar R, Fett C, Mack M, Eyck P, Meyerholz DK, Periman S. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Immunol*. 2017; 198(10):4046-53.
17. Bhatraju PK, Ghassemiah BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, *et al.* Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region – case series. *New England Journal of Medicine*. 2020;382: 2012-22.
18. Sun S, Cai X, Wang H, He Q, Lin Y, Lu B, *et al.* Abnormalities of peripheral blood system in patient with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clinica Chimica Acta*. 2020;507:174-80.
19. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, *et al.* Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respiratory Research*. 2020; 21(1):169.
20. 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. *Journal of Infection*. 2020; 81(1): e6-e12.