



## Perbedaan NLR, PLR dan CRP pada Pasien COVID-19 di ICU dengan Non ICU

*The Comparison of NLR, PLR and CRP in COVID-19 Patients Admitted to ICU with Non ICU Wards*

Melisa Ratnawati Tjandra<sup>1\*</sup>, Purwanto Adipireno<sup>2</sup>

<sup>1</sup> PPDS-1 Patologi Klinis Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

<sup>2</sup> Bagian Patologi Klinis Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

\*Penulis korespondensi: Melisa Ratnawati Tjandra. Email: melisatjan@gmail.com

### Article Info

#### Article History:

Received : 22 September 2022

Accepted : 31 Desember 2022

### Kata Kunci:

COVID-19, NLR, PLR, CRP, ICU

### Keywords:

COVID-19, NLR, PLR, CRP, ICU

### Abstrak

**Latar Belakang:** COVID-19 merupakan penyakit menular yang diakibatkan oleh infeksi SARS-CoV-2. Gejala klinis bervariasi dari penyakit seperti flu ringan sampai berat hingga mengarah ke ARDS. Parameter inflamasi seperti *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR), *Platelet Lymphocyte Ratio* (PLR) dan *C-Reactive Protein* (CRP) adalah penanda prognosis keparahan dan kematian COVID-19.

**Metode:** Mulai bulan Juni hingga September 2021, 91 pasien yang terinfeksi COVID-19 di Rumah Sakit Dr. Kariadi dilakukan pendataan dengan pendekatan *cross sectional* mengenai karakteristik umum, analisis darah lengkap, kadar NLR, PLR dan CRP dari rekam medis pasien di ICU dan non-ICU menggunakan *independent t-test* pada tahap observasi analitik. Hasil uji statistik bermakna apabila  $p < 0,05$ . Data disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.

**Hasil:** Partisipan berasal dari dua kelompok, 46 pasien dirawat di ICU dan 45 pasien dirawat di non-ICU. Rerata usia pasien dengan infeksi COVID-19 di ICU ( $52,78 \pm 7,41$ ) lebih tua dari pasien di non-ICU ( $47,09 \pm 9,86$ ). Nilai PLR ( $29.089,63 \pm 16.597,39$ ), NLR ( $8,9 \pm 4,37$ ) dan CRP ( $12,15 \pm 6,75$  mg/dL) secara signifikan ( $p=0,000$ ) lebih tinggi pada kelompok ICU.

**Kesimpulan:** NLR, PLR, dan CRP secara signifikan lebih tinggi pada pasien COVID-19 di ICU. Parameter ini dapat membantu mengidentifikasi keparahan infeksi dan risiko kematian COVID-19.

### Abstract

**Background:** COVID-19 is an infectious disease caused by SARS-CoV-2 infection. The clinical symptoms vary from a mild flu like illness to a severe from leading to ARDS. Inflammatory parameters such as *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR), *Platelet Lymphocyte Ratio* (PLR) and *C-Reactive Protein* (CRP) are prognostic markers of COVID-19 severity and mortality.

**Method:** From June to September 2021, 91 patients infected with COVID-19 at Dr. Kariadi collected data using a cross-sectional approach regarding general characteristics, complete blood count, NLR, PLR and CRP levels from the medical records of patients in the ICU and non-ICU using an independent *t-test* at the analytic observation stage. Statistical test results are significant if  $p < 0,05$ . The data is presented in the form of tables and graphs.

**Result:** Participants came from two groups, 46 patients were treated in ICU and 45 patients were admitted to non-ICU wards. The mean age of patients in ICU ( $52.78 \pm 7.41$  years old) was older than patients in non-ICU ( $47.09 \pm 9.86$  years old). The values of PLR ( $29.089,63 \pm 16.597,39$ ), NLR ( $8.9 \pm 4.37$ ) and CRP ( $12.15 \pm 6.75$  mg/dL) was significantly ( $p=0,000$ ) higher in ICU group.

**Conclusion:** *NLR, PLR and CRP were significantly higher in patients admitted to the ICU. These parameters can help identify the severity of infection and the mortality risk from COVID-19.*

---

## PENDAHULUAN

*Coronavirus disease 2019* (COVID-19) disebut penyakit infeksi yang ditimbulkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Menurut laporan, wilayah Wuhan di Tiongkok menjadi lokasi pertama munculnya penyakit tersebut pada Desember 2019 dan kini telah menyebar ke semua belahan dunia.<sup>1</sup> Pasien dengan penyakit COVID-19 menunjukkan gejala klinis bervariasi dari penyakit seperti flu ringan hingga pneumonia berat yang menyebabkan gagal napas akut (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) dan disfungsi multi organ.<sup>2</sup>

Jumlah pasien yang terinfeksi COVID-19 sangat meningkat secara global yang mempengaruhi efisiensi sistem perawatan kesehatan khususnya ketersediaan tempat tidur ICU.<sup>3</sup> Umumnya, pasien dengan infeksi berat dipindahkan ke ICU untuk perawatan. Oleh karena itu, memprediksi pasien dengan infeksi berat pada tahap awal sangat penting secara klinis dalam mengurangi morbiditas klinis dan meningkatkan proses pengobatan.<sup>4</sup>

Studi di seluruh dunia telah menunjukkan bahwa jumlah leukosit total, rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) dan rasio trombosit terhadap limfosit (PLR) adalah indikator yang dapat diandalkan dari respons inflamasi sistemik yang terjadi di dalam tubuh sebagai akibat dari virus COVID-19.<sup>2</sup> Peningkatan kadar prokalsitonin, protein C-reaktif (CRP) dan serum ferritin membedakan antara kasus COVID-19 ringan dan berat.<sup>3</sup> Pada penelitian Qu R et.al. dikatakan bahwa NLR, PLR, dan CRP sebagai biomarker untuk memprediksi prognosis keparahan dan kematian akibat COVID-19.<sup>5</sup> Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan adanya perbedaan NLR, PLR dan CRP pada pasien COVID-19 di ICU dengan non-ICU.

## METODE

Observasional analitik dengan pendekatan (*cross sectional*) dalam penelitian ini dimulai bulan Juni sampai September 2021 di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang. Populasi sampel adalah pasien dengan diagnosa COVID-19 yang dirawat di ruang ICU dan non-ICU, dengan kriteria inklusi berusia 30-65 tahun, laki-laki dan perempuan, serta dengan hasil swab antigen atau PCR positif. Kriteria eksklusi adalah wanita hamil, anak-anak, penderita dengan penyakit hati, penyakit paru-paru kronis, rheumatoid arthritis, gangguan hematologi, riwayat keganasan dan penderita yang mendapat kemoterapi maupun radioterapi.

NLR dihitung sebagai jumlah neutrofil absolut dibagi dengan jumlah limfosit absolut sedangkan PLR dihitung sebagai jumlah trombosit dibagi dengan jumlah limfosit absolut. Jumlah neutrofil, limfosit dan trombosit diperiksa dengan metode *flowcytometry* menggunakan alat Sysmex XN-1000. Kadar CRP dalam serum yang diperiksa dengan metode *particle enhanced turbidimetric immunoassay*/ PETIA.

Analisis data menggunakan SPSS 22.0, uji normalitas data dengan *Shapiro-Wilk*. Distribusi data NLR, PLR dan CRP yang tidak normal setelah dilakukan transformasi data, data menjadi normal dan analisis dilakukan dengan menggunakan *independent t-test*. Sejumlah 100 responden mengikuti penelitian, telah sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Saat pengolahan data didapatkan 9 data *outlier* dan *extreme*, yang kemudian dikeluarkan dari penelitian. Hasil uji statistik bermakna apabila  $p < 0,05$  dengan nilai rentang interval kepercayaan 95%. Izin penelitian diperoleh dengan izin etis dari komite etik penelitian kedokteran dan kesehatan RSUP Dr. Kariadi Semarang.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil

Data akhir menggunakan 91 sampel, yang terdiri dari 46 sampel pasien ICU, dan 45 sampel pasien non ICU. Tabel data ka-

rakteristik subjek pada kedua kelompok disajikan pada Tabel 1.

Data hasil pemeriksaan yang dianalisis meliputi PLR, NLR, dan CRP. Perbedaan nilai PLR, NLR, dan kadar CRP pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU dan non ICU disajikan pada Tabel 2.

Tabel 1. Data Karakteristik Subyek Penelitian

Variabel	ICU (n= 46)	Non ICU (n= 45)	p
	Rerata ± SB	Rerata ± SB	
Jenis Kelamin			0,93 <sup>χ</sup>
Laki – laki	26 (56,5%)	25 (55,6%)	
Perempuan	20 (43,5%)	20 (44,4%)	
Usia (tahun)	52,78 ± 7,41	47,09 ± 9,86	0,003* <sup>†</sup>
Trombosit (uL) <sup>#</sup>	276.891 ± 106.155	255.266,67 ± 98.141,46	0,273 <sup>M</sup>
Neutrofil (%) <sup>#</sup>	82,15 ± 5,86	74,67 ± 8,7	0,000* <sup>M</sup>
Limfosit (%) <sup>#</sup>	11,22 ± 4,54	16,44 ± 5,88	0,000* <sup>M</sup>

SB, simpang baku; min, minimum; maks, maksimum; <sup>#</sup>distribusi data tidak normal ( $p^n < 0,05$ );  $p^n$ , nilai uji normalitas; \*signifikan ( $p < 0,05$ ); p, nilai uji perbedaan; <sup>M</sup>Mann Whitney; <sup>†</sup>independent t-test; <sup>χ</sup>Chi kuadrat.

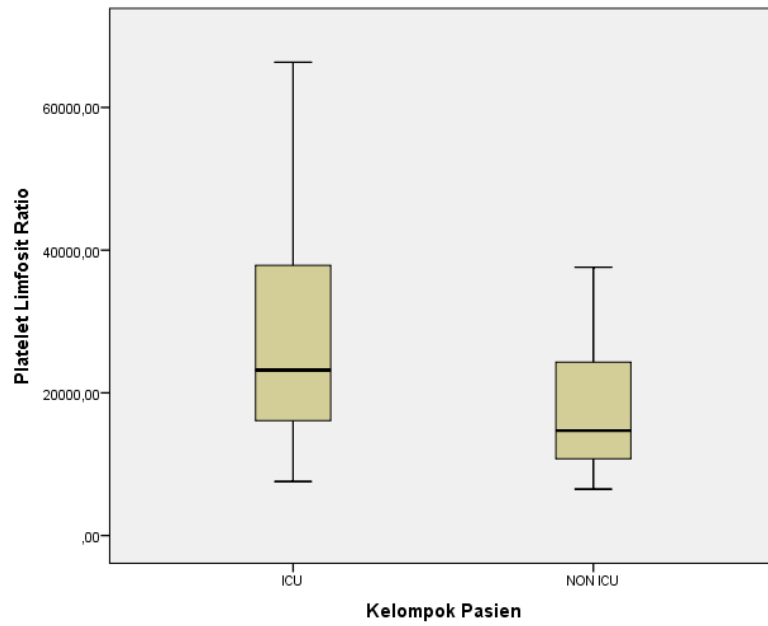
Tabel 2. Perbedaan nilai PLR, NLR, dan kadar CRP pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU dan non ICU

Variabel	ICU (n= 46)	Non ICU (n= 45)	p
	Rerata ± SB	Rerata ± SB	
PLR	29.089,63 ± 16.597,39	17.382,02 ± 8.582,87	0,000* <sup>†</sup>
NLR	8,9 ± 4,37	5,22 ± 2,17	0,000* <sup>†</sup>
CRP (mg/dL)	12,15 ± 6,75	7,09 ± 5,08	0,000* <sup>†</sup>

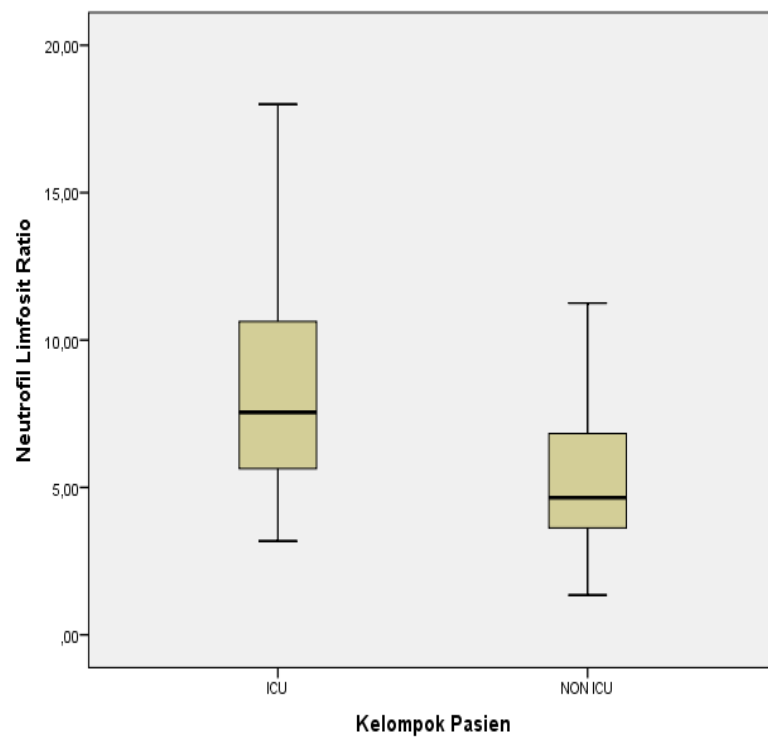
CRP, C-reactive protein; PLR, platelet limfosit ratio; NLR, neutrofil limfosit ratio; SB, simpang baku; min, minimum; maks, maksimum; \*signifikan ( $p < 0,05$ ); p, nilai uji perbedaan; <sup>†</sup>independent t-test

Nilai PLR pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU mempunyai rerata 29.089,63 ± 16.597,39, dan rerata pada pasien COVID-19 yang dirawat di non ICU adalah 17.382,02 ± 8.582,87. Nilai NLR pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU mempunyai rerata 8,9 ± 4,37, dan rerata pada pasien COVID-19 yang dirawat di non ICU adalah 5,22 ± 2,17. Kadar CRP pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU mempunyai rerata 12,15 ± 6,75 mg/dL, dan rerata pada pasien COVID-19 yang dirawat di non ICU adalah 7,09 ± 5,08 mg/dL.

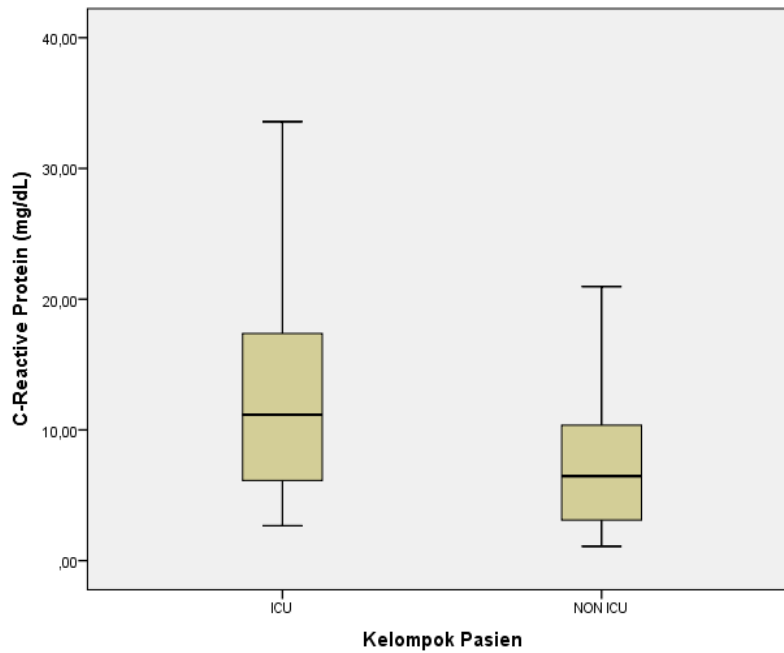
Distribusi data PLR, NLR, dan CRP pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU dan non ICU ditampilkan pada Gambar 1, Gambar 2, dan Gambar 3 berikut ini:



Gambar 1. Grafik box plot nilai PLR pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU dan non ICU



Gambar 2. Grafik box plot nilai NLR pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU dan non ICU



Gambar 3. Grafik box plot kadar CRP pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU dan non ICU

## Pembahasan

Penelitian ini melibatkan 91 pasien, dengan 46 pasien diantaranya dirawat di ICU. Pasien yang masuk ICU rerata berusia lebih tua, terutama laki-laki dengan frekuensi lebih tinggi. Terdapat perbedaan bermakna nilai PLR pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU dan non ICU, dimana nilai PLR lebih tinggi pada kelompok ICU ( $p=0,000$ ). Peningkatan kadar PLR saat masuk dapat digunakan sebagai indikator prognostik keparahan pada pasien COVID-19.<sup>6</sup> Perbedaan bermakna nilai NLR pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU dan non ICU, dimana nilai NLR lebih tinggi pada kelompok ICU ( $p= 0,000$ ). NLR meningkat secara signifikan pada pasien ICU dibandingkan dengan pasien non-ICU, membuktikan bahwa NLR sebagai indikator keparahan yang berharga. Studi lain, juga menemukan bahwa NLR merupakan parameter untuk memprediksi infeksi berat COVID-19.<sup>7</sup> Terdapat perbedaan bermakna kadar CRP pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU dan non ICU, dimana kadar

CRP lebih tinggi pada kelompok ICU ( $p=0,000$ ). Peningkatan parameter tersebut pada pasien yang dirawat di ICU menjadi penanda untuk identifikasi awal pasien COVID-19 dengan prognosis yang buruk.<sup>8</sup>

COVID-19 telah menunjukkan penyebaran wabah yang cepat dengan penularan dari manusia ke manusia dengan masa inkubasi 3-5 hari dan tingkat mortalitas yang relatif tinggi.<sup>2</sup> Respon inflamasi memainkan peran utama dalam patofisiologi COVID-19. Jumlah sitokin proinflamasi yang dilepaskan setelah respon imun terhadap SARS-CoV-2 dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit. Kelebihan produksi sitokin proinflamasi dapat menyebabkan manifestasi parah atau kritis dan menyebabkan perubahan parameter hematologi, biokimia, inflamasi dan imunologi. Perubahan tersebut ditandai dengan peningkatan CRP, limfositopenia, neutrofilia dan trombositopenia. Dengan demikian, pengukuran penanda inflamasi seperti CRP atau indeks inflamasi berbasis sel imun NLR dan PLR dapat mencerminkan tingkat respons inflamasi sistemik yang terjadi pada pasien COVID-19 dan dapat digunakan untuk

penilaian risiko awal pasien COVID-19. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kasus COVID-19 yang parah bahkan meninggal cenderung memiliki jumlah neutrofil lebih tinggi dan jumlah limfosit yang lebih rendah, jika dibandingkan dengan kasus yang tidak parah.<sup>2,8,9</sup>

Diao et.al, melaporkan bahwa sel T menurun secara signifikan pada pasien di unit perawatan intensif (ICU), jika dibandingkan dengan pasien yang tidak berada di ICU. Selanjutnya, sel T total, dan sel CD4+ dan CD8+ pada pasien parah dan kritis secara signifikan lebih rendah, jika dibandingkan dengan penyakit ringan/sedang pasien yang tidak dirawat di ICU. Temuan ini dapat dijelaskan dengan alasan berikut: 1) *Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2)* dianggap sebagai reseptor utama untuk SARS-CoV-2 yang diekspresikan dalam limfosit, berakibat SARS-CoV-2 menginfeksi sel-sel limfosit sehingga terjadi limfopenia, membuat tubuh rentan terhadap bakteri dan mendorong pengikatan neutrofil. 2) badai sitokin telah dianggap sebagai kontributor penting untuk infeksi virus pernafasan, sementara sitokin seperti IL-10, IL-6 dan TNF  $\alpha$ , akan mengaktifkan sel neutrofil dan merusak sel limfosit. Dengan demikian, NLR dapat menggambarkan tingkat keparahan COVID-19.<sup>10,11</sup>

PLR dapat menggambarkan perkembangan penyakit pada pasien COVID-19, sehingga dapat mencegah komplikasi yang lebih berat seperti badai sitokin. PLR juga memiliki kemampuan untuk memprediksi prognosis dan mortalitas pasien selama menjalani pengobatan. Nilai PLR yang tinggi menggambarkan keadaan yang lebih berat yaitu badai sitokin dan bertambahnya hari perawatan juga semakin buruk prognosisnya.<sup>5,12,13</sup> CRP sebagai biomarker inflamasi adalah salah satu reaktan fase akut yang paling sensitif dan hampir tidak ada dalam serum darah pada orang sehat. Nilai CRP dapat meningkat secara dramatis setelah infeksi bakteri, infeksi virus, peradangan dan trauma parah. CRP meningkat signifikan pada pasien COVID-19 dengan sakit parah dibandingkan pasien

sakit sedang.<sup>14,15</sup> Pasien dengan penyakit COVID-19 berat lebih mungkin untuk berkembang menjadi ARDS dan memerlukan tingkat perawatan intensif (ICU).<sup>2</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan dimana penelitian didasarkan pada rekam medis pasien. Semua nilai laboratorium diperoleh saat pasien masuk rawat inap, hasil tindak lanjut dan kondisi klinis pasien tidak dievaluasi. Jumlah sampel yang kecil dan tidak adanya penilaian kondisi komorbiditas antara kelompok studi.

## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

NLR, PLR, dan CRP lebih tinggi pada pasien yang dirawat di ICU. Parameter ini dapat membantu mengidentifikasi keparahan infeksi dan risiko kematian COVID-19. NLR dan PLR dapat menjadi faktor prognostik yang berguna dan tersedia dengan mudah dalam skrining awal penyakit kritis pasien COVID-19 pada terbatasnya sumber daya.

### Saran

Diperlukan adanya analisis mengenai tindak lanjut dan kondisi klinis pasien serta kondisi komorbiditas antara kelompok studi pada penelitian berikutnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman pencegahan dan pengendalian coronavirus disease (covid-19). Listiana Aziza; Adistikah Aqmarina; Maulidiah Ihsan, editor. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI Pengarah; 2020. 1–214 p.
2. Goyal N, Poswal L, Bhatia G, Kumari P, Rajak V, Garg D. Analysis of neutrophil to lymphocytes ratio (NLR), platelet to lymphocytes ratio (PLR) and Ct value as a prognostic tool in Covid-19 patients-A cross sectional study in southern Rajasthan. *Int J Clin Diagnostic Pathol.* 2020;3(3):225–9.
3. Hashem MK, Khedr EM, Daef E,

- Mohamed-Hussein A, Mostafa EF, Hassany SM, et al. Prognostic biomarkers in covid-19 infection: value of anemia, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and D-dimer. *Egypt J Bronchol*. 2021;15(1).
4. Mousavi-Nasab SD, Mardani R, Azadani HN, Zali F, Vasmehjani AA, Sabeti S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and C-reactive protein level as prognostic markers in mild versus severe covid-19 patients. *Gastroenterol Hepatol From Bed To Bench*. 2020;13(4):361–6.
  5. Qu R, Ling Y, Zhang Y hui zhi, Wei L ya, Chen X, Li X mian, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020;92(9):1533–41.
  6. Simadibrata DM, Pandhita BAW, Ananta ME, Tango T. Platelet-to-lymphocyte ratio, a novel biomarker to predict the severity of covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Soc*. 2022; 23(1):20–6.
  7. Sahu P, Rai A, Sahu S, Raut K. Haematological findings and pattern analysis in patients with COVID-19 infection. *Int J Curr Res Rev*. 2021;13(6):36–41.
  8. Prasetya IB, Cucunawangsih, Lorens JO, Sungono V, El-Khobar KE, Wijaya RS. Prognostic value of inflammatory markers in patients with covid-19 in Indonesia. *Clin Epidemiol Glob Heal*. 2021; 11:1–6.
  9. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: understanding covid-19. *Immunity*. 2020;53:19–25.
  10. Wang X, Li X, Shang Y, Wang J, Zhang X, Su D, et al. Ratios of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte predict all-cause mortality in inpatients with coronavirus disease 2019 (covid-19): a retrospective cohort study in a single medical center. *Epidemiol Infect*. 2020;
  11. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of t cells in patients with coronavirus disease 2019 (covid-19). *Front Immunol*. 2020;11(May):1–7.
  12. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diag-nosis of covid-19. *J Pharm Anal*. 2020; 10(2):102–8.
  13. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with covid-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):355–62.
  14. Yufei Y, Mingli L, Xuejiao L, Xuemei D, Yiming J, Qin Q, et al. Utility of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and c-reactive protein level for coronavirus disease 2019 (covid-19). *Scand J Clin Lab Invest*. 2020;80(7):536–40.
  15. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.