



## Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit dengan Derajat Keparahan COVID-19 pada Pasien Diabetes

Zahara Findi<sup>1</sup>, Beni Indra<sup>2</sup>, Netti Suharti<sup>3</sup>, M Zulfadli Syahrul<sup>2</sup>, Roza Mulyana<sup>4</sup>, Elfira Yusri<sup>5</sup>

<sup>1</sup> S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

<sup>2</sup> Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

<sup>3</sup> Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

<sup>4</sup> Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

<sup>5</sup> Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

### ABSTRACT

#### Abstrak

**Latar Belakang:** Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2). Peningkatan kasus COVID-19 di Indonesia cukup cepat dan menyebar ke berbagai wilayah di Indonesia. Diabetes Melitus merupakan salah satu komorbiditas yang berkaitan dengan infeksi berat COVID-19, gagal napas akut, dan peningkatan mortalitas pasien COVID-19. Oleh karena itu, diperlukan penanda klinis yang ekonomis, cepat, dan bersifat sensitif dan spesifik. Peningkatan rasio neutrofil-limfosit merupakan biomarker peradangan yang mudah dianalisis untuk memprediksi risiko COVID-19 dan menilai keparahan COVID-19.

**Objektif:** Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis hubungan antara rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien diabetes.

**Metode:** Jenis penelitian adalah kohort retrospektif dengan teknik *convenience sampling*. Sampel pada penelitian ini adalah 84 pasien diabetes yang terkonfirmasi COVID-19 pada bulan April 2020 hingga Agustus 2021 di RS Universitas Andalas. Data dianalisis menggunakan uji *Chi-square* dan *Independent group t-test*.

**Hasil:** Hasil penelitian didapatkan derajat keparahan COVID-19 paling banyak pada derajat berat (32,1%). Terdapat hubungan yang signifikan antara rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahan COVID-19 ( $p = 0,00$ ). Gula darah sewaktu pada kasus *severe* (291.82 mg/dL) lebih tinggi dibandingkan dengan kasus *non severe* (272.33 mg/dL), tetapi secara statistik tidak signifikan ( $p = 0,389$ ).

**Kesimpulan:** Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat hubungan yang signifikan antara rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien diabetes. Peningkatan rasio neutrofil-limfosit ini dapat digunakan sebagai penanda awal yang mempengaruhi derajat keparahan COVID-19 pada pasien diabetes.

**Kata kunci:** COVID-19, diabetes, rasio neutrofil-limfosit

#### Abstract

**Background:** Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) is a new name for the disease caused by SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2). The increase in COVID-19 cases in Indonesia is quite fast and it spreads to various regions in Indonesia. Diabetes Mellitus is one of the comorbidities associated with severe COVID-19 infection, acute respiratory failure, and increased mortality of COVID-19 patients. Therefore, clinical markers that are economical, rapid, sensitive and specific are needed. Elevated neutrophil-lymphocyte ratio is an inflammation biomarker that is easy to analyze to predict COVID-19 risk and assess COVID-19 severity. **Objective:** The purpose of this study is to analyze the relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and the severity of COVID-19 in diabetic patients.

**Methods:** The type of this research was a retrospective cohort with convenience sampling technique. The sample of this research was 84 diabetic patients who were confirmed to have COVID-19 from April 2020 to August 2021 at RS Universitas Andalas. Data were analyzed using *Chi-square* test and *Independent group t-test*.

**Results:** The results showed that the majority of severity of COVID-19 was severe (32.1%). There was a significant relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and the severity of COVID-19 ( $p$  value = 0.00). Random blood sugar in severe cases (291.82 mg/dL) was higher than in non-severe cases (272.33 mg/dL), but not statistically significant ( $p$  value = 0.389).

**Conclusion:** The conclusion of the study is that there is a significant relationship between the neutrophil-lymphocyte ratio and the severity of COVID-19 in diabetic patients. This increase in the neutrophil-lymphocyte ratio can be used as an early marker that affects the severity of COVID-19 in diabetic patients.

**Keyword:** COVID-19, diabetes, neutrophil-lymphocyte ratio

**Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?**

Peningkatan rasio neutrofil-limfosit (*Neutrophil-Lymphocyte Ratio / NLR*) merupakan *biomarker* peradangan yang mudah dianalisis untuk memprediksi risiko COVID-19 dan menilai keparahan COVID-19.

**Apa yang ditambahkan pada studi ini?**

Penelitian ini menganalisis hubungan antara rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahan COVID-19 pada populasi khusus, yaitu pada pasien diabetes yang terkonfirmasi COVID-19 di RS Universitas Andalas.

**CORRESPONDING AUTHOR**

Phone: +6282392114053

E-mail: zaharafindi2000@gmail.com

**ARTICLE INFORMATION**

Received: February 15<sup>th</sup>, 2023

Revised: June 10<sup>th</sup>, 2023

Available online: June 17<sup>th</sup>, 2023

**Pendahuluan**

Penyakit virus korona 2019 (*Corona Virus Disease 2019 / COVID-19*) merupakan nama baru untuk penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2*) yang ditetapkan oleh WHO (*World Health Organization*) pada tanggal 11 Februari 2020.<sup>1</sup> Penyakit ini sebelumnya dikenal sebagai *2019 novel coronavirus*. COVID-19 pertama kali muncul di Wuhan, provinsi Hubei, China pada bulan Desember 2019 dengan manifestasi klinis yang sangat mirip dengan pneumonia virus.<sup>2</sup> COVID-19 merupakan penyakit menular yang telah menyebar ke seluruh dunia dengan cepat dan luas. Oleh karena itu, COVID-19 ditetapkan sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (KKMMD)/*Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) pada tanggal 30 Januari 2020 dan kemudian ditetapkan sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020 oleh WHO.<sup>3</sup>

Indonesia mengumumkan kasus COVID-19 pertama pada tanggal 2 Maret 2020.<sup>3</sup> Peningkatan kasus COVID-19 di Indonesia cukup cepat dan menyebar ke berbagai wilayah di Indonesia. Hingga kini, kasus COVID-19 di Indonesia masih bertambah, dengan jumlah penambahan kasus positif COVID-19 pada 12 April 2022 mencapai 1.455 kasus dan 43 orang meninggal dunia, dengan keseluruhan total 6.035.358 kasus dan 155.717 orang meninggal dunia.<sup>4</sup> Presentasi klinis COVID-19 bervariasi dari asimtomatik hingga simtomatik derajat berat, bahkan dapat menyebabkan kematian.<sup>5,6</sup> Gejala yang timbul dapat berupa demam, batuk, sesak napas, sakit tenggorokan hingga gejala berat berupa pneumonia berat, sepsis, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), dan kegagalan organ multipel.<sup>6</sup> Orang usia lanjut dan orang-orang dengan komorbiditas yang mendasari lebih cenderung memiliki prognosis yang lebih buruk.<sup>7</sup>

Di Sumatera Barat, kasus COVID-19 masih meningkat. Hingga tanggal 10 April 2022 tercatat jumlah kasus positif COVID-19 di Sumatera Barat mencapai 103.640 kasus dengan prevalensi 1,7% dari jumlah terkonfirmasi nasional dan kematian mencapai 2.328 jiwa. Sebanyak 387 pasien tercatat memiliki penyakit penyerta. Prevalensi penyakit penyerta atau komorbid yang banyak ditemukan pada pasien positif COVID-19 di Sumatera Barat, yaitu hipertensi (43,4%), diabetes melitus (33,1%), dan penyakit jantung (15,8%).<sup>4</sup>

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu komorbiditas yang berkaitan dengan infeksi berat COVID-19, gagal napas akut, dan peningkatan mortalitas pasien COVID-19.<sup>7</sup> Pada tahun 2021, *International Diabetes Federation* (IDF) mencatat 537 juta orang dewasa (berusia 20 hingga 79 tahun), atau 1 dari 10 orang di seluruh dunia menderita diabetes.<sup>8</sup> Di Indonesia, jumlah penderita DM meningkat pesat hingga mencapai 19,47 juta dengan prevalensi sebesar 10,6% pada tahun 2021 sehingga menempatkan Indonesia di posisi kelima penderita diabetes terbanyak di dunia setelah Tiongkok, India, Pakistan, dan Amerika Serikat.<sup>9</sup> Diperkirakan jumlah pasien DM akan meningkat hampir 50% pada tahun 2045 di seluruh dunia. Setiap 7 detik seseorang akan meninggal akibat DM atau komplikasi terkait, dengan sebagian besar kematian tersebut terjadi di usia <60 tahun.<sup>10</sup>

Diabetes Melitus adalah keadaan pro-inflamasi yang ditandai dengan respon sitokin yang berlebihan, digambarkan dengan kadar interleukin-6, protein C-reaktif, dan feritin yang lebih tinggi pada pasien DM, menyebabkan mereka lebih rentan terhadap badai sitokin inflamasi yang mengarah ke ARDS, syok, dan perburukan COVID-19.<sup>7</sup> Diabetes juga dikaitkan dengan peningkatan kadar plasminogen, yang diduga meningkatkan virulensi SARS-CoV-2.<sup>5</sup>

Selain itu, kontrol glikemik yang buruk pada diabetes dapat mempengaruhi respon imun bawaan terhadap infeksi virus dan juga meningkatkan risiko infeksi sekunder oleh bakteri.<sup>5,10</sup> Defek imun yang disebut *inappropriate T-cell action*, gangguan aktivitas *natural killer cell*, dan defek pada komplemen dapat mengurangi *viral clearance*.<sup>5</sup> Dengan demikian, pasien diabetes memiliki prognosis COVID-19 yang lebih buruk<sup>7,11</sup> dan memiliki risiko kematian tiga kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan non-diabetes.<sup>10</sup>

Tanda peringatan dini terhadap infeksi COVID-19 yang parah seharusnya dapat diidentifikasi secara klinis sehingga penatalaksanaan yang tepat waktu dapat membantu mengurangi angka mortalitas, meningkatkan angka kesembuhan, dan mempersingkat masa rawat inap.<sup>5</sup> Diperlukan penanda klinis yang ekonomis, hasil yang cepat, dan bersifat sensitif dan spesifik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan rasio neutrofil-limfosit (*Neutrophil-Lymphocyte Ratio / NLR*) merupakan *biomarker* peradangan yang mudah dianalisis untuk memprediksi risiko COVID-19 dan menilai keparahan COVID-19.<sup>5,12-15</sup> Dengan demikian, pemeriksaan NLR akan bermanfaat dalam diagnosis dan manajemen pasien lebih awal sehingga mencegah progresivitas penyakit dan mengurangi angka mortalitas pasien COVID-19.<sup>12,15</sup>

Namun, masih sedikit penelitian yang menganalisis mengenai hubungan antara NLR dengan derajat keparahan COVID-19 pada populasi khusus seperti pada pasien diabetes. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien diabetes yang terkonfirmasi COVID-19 di RS Unand tahun 2020-2021.

## Metode

Metode penelitian yang digunakan adalah metode *retrospective cohort study*. Penelitian ini merupakan penelitian dengan menggunakan data sekunder dari rekam medik pasien COVID-19 di RS Universitas Andalas. Jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 84 pasien diabetes yang terkonfirmasi COVID-19 di RS Universitas Andalas pada bulan April 2020 hingga Agustus 2021. Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah secara non probabilitas yaitu teknik *convenience sampling*.

Data yang didapatkan merupakan data sekunder dari data hasil rekam medik pasien diabetes yang terkonfirmasi COVID-19 pada bulan April 2020 hingga Agustus 2021 di RS Universitas Andalas. Peneliti melakukan pengumpulan dan pembacaan semua data pasien dan melakukan pencatatan data yang diperlukan untuk penelitian sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien diabetes yang terkonfirmasi COVID-19 dan dirawat di RS Universitas Andalas periode April 2020 hingga Agustus 2021 dengan data rekam medik lengkap termasuk hasil laboratorium. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu pasien dengan penyakit hematologi, immunodefisiensi, menggunakan obat kemoterapi dan mengonsumsi kortikosteroid jangka panjang karena kondisi tersebut dapat mempengaruhi rasio neutrofil-limfosit (NLR).

Pada penelitian ini, derajat keparahan COVID-19 dikelompokkan menjadi 2 kriteria, yaitu kriteria *non severe* yang terdiri dari gejala ringan dan sedang dan kriteria *severe* yang terdiri dari gejala berat dan kritis. Gejala ringan adalah pasien dengan gejala tanpa bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia ( $SpO_2 >95\%$  dengan udara ruangan). Gejala sedang adalah pasien dengan tanda klinis, seperti demam, batuk, sesak, dan napas cepat tetapi tidak ada tanda pneumonia berat ( $SpO_2$  93-95% dengan udara ruangan). Gejala berat adalah pasien dengan tanda klinis pneumonia, seperti demam, batuk, sesak, dan napas cepat ditambah satu dari: frekuensi napas  $>30x/menit$ , distress pernapasan berat, atau  $SpO_2 <93\%$  dengan udara ruangan. Gejala kritis adalah pasien dengan ARDS, sepsis, dan syok sepsis.

Selain itu, rasio neutrofil-limfosit (NLR) juga dikelompokkan menjadi 2 kriteria, yaitu NLR  $<3,13$  yang memiliki risiko rendah untuk berkembang menjadi penyakit kritis dan NLR  $\geq 3,13$  yang memiliki risiko tinggi untuk berkembang menjadi penyakit kritis.

Setelah data terkumpul, dilakukan pengolahan data dan analisis. Analisis bivariat dilakukan untuk melihat hubungan antara variabel independen dan dependen. Proporsi variabel kategorik dibandingkan dengan menggunakan uji *Chi-square*. Analisis data menggunakan derajat kepercayaan/ *Confidence Interval* (CI) 95 persen. Untuk uji kategorik-numerik dilakukan dengan uji *Independent group t-test*. *Independent group t-test*

digunakan untuk membandingkan variabel kontinu parametrik. Hubungan antara variabel independen dengan variabel dependen dikatakan bermakna apabila didapatkan  $p$  value  $<0,05$ . Penelitian ini telah dilaksanakan sesuai izin etik yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran No: 1015/UN.16.2/KEP-FK/2022.

## Hasil

**Tabel 1** Karakteristik subjek penelitian berdasarkan keparahan COVID-19

Karakteristik	Non severe (n = 40)	Severe (n = 44)	Nilai p
Jenis Kelamin, f (%)			
Laki-laki	19 (47,5)	19 (43,2)	0,859
Perempuan	21 (52,5)	25 (56,8)	
Umur, f (%)			
<50 Tahun	13 (32,5)	8 (18,2)	0,207
≥50 Tahun	27 (67,5)	36 (81,8)	
Pengobatan DM, f (%)			
Rutin minum obat	21 (52,5)	8 (18,2)	0,002
Tidak rutin minum obat	19 (47,5)	36 (81,8)	
Komorbidity, f (%)			
Hipertensi	22 (55)	23 (52,3)	1,00
Penyakit kardiovaskular	2 (5)	9 (20,5)	0,06
PPOK	0 (0)	1 (2,3)	1,00
Komorbidity lain (dispepsia, TB, asma, CKD)	6 (15)	8 (18,2)	0,488
Tanpa Komorbidity lain	14 (35)	8 (18,2)	0,046

Tabel 1 menunjukkan bahwa dari 84 pasien diabetes yang terkonfirmasi COVID-19 di RS Universitas Andalas, 44 (52,4%) dikategorikan ke dalam kasus *severe* dan 40 (47,6%) dikategorikan ke dalam kasus *non severe*. Ada beberapa perbedaan yang signifikan dalam karakteristik awal antara kelompok *severe* dan kelompok *non severe*. Pada pasien dengan kelompok *severe* sebagian besar tidak rutin minum obat ( $p = 0,002$ ), dibandingkan dengan kelompok *non severe*. Pada pasien dengan kelompok *non severe* lebih cenderung tanpa komorbidity lain ( $p = 0,046$ ), dibandingkan dengan kelompok *severe*. Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam jenis kelamin, umur, penyakit hipertensi, penyakit kardiovaskular, PPOK, dan komorbidity lain pada kedua kelompok tersebut.

**Tabel 2** Distribusi Frekuensi dan Persentase Derajat Keparahannya COVID-19 pada Pasien Diabetes

Derajat Keparahannya	f	%
<i>Non Severe</i>		
Ringan	19	22,6%
Sedang	21	25%
<i>Severe</i>		
Berat	27	32,1%
Kritis	17	20,2%

Tabel 2 menunjukkan bahwa derajat keparahannya COVID-19 pada subjek penelitian terdiri atas 22,6% berderajat ringan dan 25% berderajat sedang, yang tergolong pada kasus *non severe*. Selain itu, sebanyak 32,1% berderajat berat dan 20,2% berderajat kritis, yang tergolong pada kasus *severe*. Subjek penelitian mayoritas merupakan kasus berat.

**Tabel 3** Hubungan rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahannya COVID-19 pada pasien diabetes

Rasio Neutrofil-Limfosit	Derajat Keparahannya		Nilai p
	Non severe	Severe	
Risiko Rendah (<3,13)	24 (75)	8 (25)	<0,001
Risiko Tinggi (≥3,13)	16 (30,8)	36 (69,2)	

Tabel 3 menunjukkan bahwa sebagian besar pasien diabetes berada pada kasus *severe* dengan rasio neutrofil-limfosit yang berisiko tinggi (69,2%). Data dianalisis dengan menggunakan uji *Chi-square*. Melalui uji analisis *Chi-square* mengenai hubungan antara rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahannya COVID-19 pada pasien diabetes didapatkan nilai  $p < 0,001$  yang menunjukkan terdapat hubungan antara rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahannya COVID-19 pada pasien diabetes.

**Tabel 4** Perbedaan Gula Darah Sewaktu berdasarkan Derajat Keparahannya COVID-19 pada Pasien Diabetes

	Derajat Keparahannya		Nilai p
	Non severe	Severe	
Gula Darah Sewaktu	272.33	291.82	0.389

Tabel 4 menunjukkan bahwa melalui uji *Independent group t-test* mengenai hubungan antara gula darah sewaktu dengan derajat keparahannya COVID-19 pada pasien diabetes didapatkan gula darah sewaktu pada kasus *severe* (291.82 mg/dL) lebih tinggi dibandingkan dengan kasus *non severe* (272.33 mg/dL), tetapi secara statistik tidak ada hubungan yang signifikan antara gula darah sewaktu dengan derajat keparahannya COVID-19 pada pasien diabetes (nilai  $p = 0,389$ ;  $p > 0,05$ ).

## Pembahasan

### Derajat Keparahan COVID-19 pada Pasien Diabetes

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa subjek penelitian ini mayoritas tergolong derajat berat (32,1%) yang termasuk kasus *severe*. Hal ini disebabkan subjek penelitian mayoritas berusia tua ( $\geq 50$  tahun), adanya penyakit penyerta terutama diabetes dan komorbid lain, seperti hipertensi, penyakit kardiovaskular, dll, serta mayoritas tidak rutin minum obat sehingga lebih memperparah infeksi COVID-19. Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu komorbiditas yang dapat meningkatkan keparahan COVID-19. DM adalah keadaan pro-inflamasi yang ditandai dengan respon sitokin yang berlebihan sehingga pasien diabetes lebih rentan terhadap badai sitokin inflamasi yang mengarah ke ARDS, syok, dan perburukan cepat COVID-19.<sup>7</sup>

Penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Guo W dkk.<sup>11</sup> terhadap 174 pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 yang dirawat di rumah sakit Wuhan Union, didapatkan hasil bahwa pasien COVID-19 dengan diabetes berisiko lebih tinggi mengalami pneumonia berat dan lebih rentan terhadap badai inflamasi yang pada akhirnya mengarah pada perburukan cepat COVID-19. Sebuah penelitian *cross sectional* yang dilakukan oleh Damayanti R.<sup>16</sup> yang melibatkan 238 pasien COVID-19 di RS Islam Siti Khadijah Palembang, menemukan hasil bahwa pasien COVID-19 dengan kondisi yang parah dan memiliki penyakit bawaan seperti diabetes, hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan penyakit penyerta lain ditemukan nilai NLR yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang tidak memiliki penyakit bawaan dan dengan gejala yang ringan.

### Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit dengan Derajat Keparahan COVID-19 pada Pasien Diabetes

Hubungan rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien diabetes dianalisis menggunakan metode *Chi-square*. Metode ini dipilih karena kedua variabel tersebut merupakan data kategorik. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara rasio neutrofil-limfosit dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien diabetes. Peningkatan rasio neutrofil-limfosit dapat disebabkan oleh neutrofilia yang

menggambarkan derajat inflamasi dan limfositopenia yang menggambarkan respon imun tidak adekuat.<sup>17</sup> Pada proses inflamasi sistemik akibat infeksi COVID-19 menyebabkan demarginasi neutrofil, penundaan apoptosis neutrofil, dan stimulasi sel punca oleh faktor pertumbuhan yang menyebabkan neutrofilia. Limfositopenia pada kasus infeksi disebabkan oleh redistribusi dan marginasi limfosit dan peningkatan apoptosis sel.<sup>18</sup> NLR yang tinggi merupakan penanda penting yang menunjukkan peningkatan proses inflamasi, ketidakseimbangan respon imun terhadap inflamasi, dan penanda keparahan penyakit. Oleh karena itu, peningkatan rasio neutrofil-limfosit ini dapat digunakan sebagai penanda awal yang mempengaruhi derajat keparahan penyakit COVID-19.

Pada penelitian prospektif yang dilakukan oleh Liu J, dkk. yang melibatkan 61 pasien dengan COVID-19 sebagai kohort derivasi dan 54 pasien sebagai kohort validasi, menemukan bahwa pada pasien usia  $< 50$  tahun dengan NLR  $< 3,13$  tidak mungkin untuk berkembang menjadi penyakit kritis, sedangkan jika pasien usia  $< 50$  tahun dengan NLR  $\geq 3,13$  memiliki risiko rendah untuk berkembang menjadi penyakit kritis sehingga perlu dirawat di bangsal isolasi umum. Sementara itu, pada pasien usia  $\geq 50$  tahun dengan NLR  $< 3,13$  memiliki risiko sedang untuk berkembang menjadi penyakit kritis sehingga perlu dirawat di bangsal isolasi dengan dilakukan pemantauan pernapasan dan perawatan suportif, sedangkan jika pasien usia  $\geq 50$  tahun dengan NLR  $\geq 3,13$  memiliki risiko tinggi untuk berkembang menjadi penyakit kritis sehingga membutuhkan akses cepat untuk pelayanan intensif. Pada penelitian tersebut disimpulkan bahwa NLR dapat dijadikan sebagai prediksi awal pasien yang terinfeksi COVID-19 yang kemungkinan berkembang menjadi kritis.<sup>12</sup>

Penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Kong M, dkk. yang melibatkan 210 pasien yang didiagnosis COVID-19 di Rumah Sakit Pusat Wuhan, menemukan hasil bahwa jumlah neutrofil lebih tinggi dan jumlah limfosit lebih rendah secara signifikan pada kelompok dengan gejala berat dibandingkan kelompok dengan gejala ringan.<sup>15</sup> Selain itu, sebuah penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Yang A, dkk. yang melibatkan 93 pasien yang terkonfirmasi COVID-19, didapatkan data yang menunjukkan bahwa

peningkatan usia dan NLR berhubungan signifikan dengan keparahan penyakit dan dapat dijadikan sebagai *biomarker* yang menunjukkan *clinical outcome* yang buruk.<sup>14</sup>

### Hubungan Gula Darah Sewaktu dengan Derajat Keparahan COVID-19 pada Pasien Diabetes

Hubungan gula darah sewaktu dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien diabetes dianalisis menggunakan uji *Independent group t-test*. Metode *Independent group t-test* digunakan karena data yang dianalisis merupakan data numerik dan data kategorik. Hasil analisis menunjukkan bahwa gula darah sewaktu pada kasus *severe* (291.82 mg/dL) lebih tinggi dibandingkan dengan kasus *non severe* (272.33 mg/dL), tetapi secara statistik tidak ada hubungan yang signifikan antara gula darah sewaktu dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien diabetes. Tidak didapatkannya hubungan antara gula darah sewaktu dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien diabetes diduga karena data gula darah yang digunakan adalah gula darah sewaktu. Gula darah sewaktu memiliki banyak faktor yang dapat mempengaruhinya. Selain inflamasi akibat COVID-19, faktor yang dapat mempengaruhi gula darah sewaktu, antara lain asupan karbohidrat sebelum pemeriksaan, aktivitas fisik, pemakaian terapi insulin dan obat diabetes oral, dan kondisi stress.

Hasil ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wu dkk.<sup>19</sup> yang melibatkan 2041 pasien rawat inap dengan COVID-19 di dua pusat medis di Wuhan mendapat hasil bahwa kadar glukosa darah yang tinggi secara signifikan dapat memprediksi *outcome* yang lebih buruk pada pasien rawat inap dengan COVID-19. Perbedaan hasil antara penelitian yang telah dilakukan peneliti dengan penelitian tersebut disebabkan adanya perbedaan teknik pengambilan sampel, jumlah sampel, dan klasifikasi keparahan COVID-19 yang digunakan.

### Simpulan

Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan signifikan antara rasio neutrofil-limfosit (NLR) dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien diabetes. Pemeriksaan NLR dapat bermanfaat untuk memprediksi kasus parah lebih awal dan memulai manajemen pasien yang efektif tepat waktu sehingga mencegah progresivitas penyakit

dan mengurangi mortalitas keseluruhan pasien diabetes dengan COVID-19.

### Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu peneliti dalam menyelesaikan penelitian ini.

### Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. 2020. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
2. Huang C, Wang Y, Li X, dkk.. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman pencegahan dan pengendalian corona virus disease (COVID-19) revisi ke-5. Jakarta: Kemenkes RI; 2020.
4. Menteri Kesehatan. Peta Sebaran. Covid19.go.id. 2022. <https://covid19.go.id/peta-sebaran>. Diakses 13 April 2022.
5. Cahyani C, Novida H, Soelistijo SA, dkk.. Correlation between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Disease Severity in Diabetic Patients with COVID-19 at Tertiary Referral Hospital in Indonesia. *J Hunan Univ Sci*. 2021;48(9). 10.14710/dmj.v12i3.37911
6. Sintoro DK, Sintoro F, Artanti D. Hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinis COVID-19 pada pasien anak di RSUD Tarakan provinsi Kalimantan Utara. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(2): 449–52. doi: 10.15562/ism.v12i2.985
7. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4):513–517. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.049
8. International Diabetes Federation. Diabetes around the world in 2021. IDF; 2021. <https://diabetesatlas.org/>. Diakses 16 Jan 2022
9. Pahlevi R. Jumlah Penderita Diabetes Indonesia Terbesar Kelima di Dunia. *Databoks*; 2021. <https://databoks.katadata.co.id/datapublish/2021/11/22/jumlah-penderita-diabetes-indonesia-terbesar-kelima-di-dunia>. Diakses 16 Jan 2022
10. Taher N, Huda MSB, Chowdhury TA. COVID-19 and diabetes: What have we learned so far? *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2020;20(4):E87–90. doi: 10.7861/clinmed.2020-0261
11. Guo W, Li M, Dong Y, dkk.. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36. doi: 10.1002/dmrr.3319
12. Liu J, Liu Y, Xiang P, dkk.. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020;18(206). doi: 10.1186/s12967-020-02374-0
13. Liu Y, Du X, Chen J, dkk.. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):e6–12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002
14. Yang A, Liu J, Tao W, dkk.. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19

- patients. *Int Immunopharmacol.* 2020;84. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504
15. Kong M, Zhang H, Cao X, dkk.. Higher level of Neutrophil-to-Lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol Infect.* 2020;148(e139). doi: 10.1017/S0950268820001557
  16. Damayanti R. Gambaran nilai Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) pada Pasien COVID-19 di RS Islam Siti Khadijah Palembang Tahun 2020. Repos Poltekkes Kemenkes Palembang. 2020.
  17. Amanda DA. Rasio Neutrofil-Limfosit pada Covid-19; Sebuah tinjauan literatur. *Wellness Heal Mag.* 2020;2(2):219–23. doi:10.30604/well.0202.8200100
  18. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, dkk.. The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *PLoS One.* 2012; 7(10). doi:10.1371/journal.pone.0046561
  19. Wu J, Huang J, Zhu G, dkk.. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001476