

Correlation between Leukocyte Count and Lymphatic Neutrophil Ratio to Procalcitonin in Covid-19 Confirmed Patients at Gresik Regional General Hospital

Hubungan Jumlah Leukosit dan Rasio Neutrofil Limfosit Terhadap Procalcitonin pada Pasien Terkonfirmasi Covid-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Gresik

Verdiana Verdiana, Verdiana0205@gmail.com, (0)

Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Puspitasari Puspitasari, puspitasari@umsida.ac.id, (1)

Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

✉Corresponding author

Abstract

Covid-19 is a new type of virus that attacks the respiratory system and can infect humans, which can cause respiratory illness and death from acute pneumonia. Hematology and procalcitonin are laboratory investigations that are often used. This study aims to determine the relationship between the results of the examination of the leukocyte count and the ratio of neutrophil lymphocytes to procalcitonin in patients with confirmed Covid-19. This type of research uses a cross sectional design using a purposive random sampling technique that uses secondary data. Research data collection was carried out in June 2022 at the Ibnu Sina Gresik Hospital Laboratory. Statistical test using Spearman correlation test. Based on the results of the study, it was found $p = 0.481$, indicating that the results were not statistically significant with the correlation coefficient (r) showing a negative value of 0.134, so it can be concluded that there is a very weak relationship between the number of leukocytes and procalcitonin in patients with confirmed Covid-19. A decrease in the number of leukocytes by 1 cell/l can increase procalcitonin levels by 0.134 ng/ml and based on the results $p = 0.491$ indicating that the results are not statistically significant with a correlation coefficient value (r) of 0.131 so that it shows a very weak correlation between the ratio relationship neutrophil lymphocytes to procalcitonin in patients with confirmed Covid-19.

Published date: 2023-04-24 00:00:00

Pendahuluan

Pandemi Covid-19 terjadi sejak akhir tahun 2019 yang menyerang berbagai negara dan masih belum dapat dihentikan. Kasus pneumonia berat pertama kali dilaporkan pada Desember tahun 2019 yang belum diketahui penyebabnya. Identifikasi dilakukan pada 7 Januari 2020 untuk menemukan penyebab dari kasus pneumonia berat tersebut. Penyebab dari kasus tersebut diidentifikasi sebagai Coronavirus yang mempunyai kesamaan >70% dengan virus *Severe Acute Coronavirus* (SARS-CoV). Menurut *World Health Organization* (WHO) menyebutkan virus yang menyebar tersebut sebagai Novel Viral Pneumonia "*Coronavirus Disease 2019*" (Covid-19). Virus penyebab penyakitnya disebut "*Severe Acute Coronavirus-2*" (SARS-CoV-2) [1].

Di Indonesia sendiri kasus Covid-19 dari 34 Provinsi per tanggal 10 Maret 2021 terjadi penambahan 5.144 kasus sehingga total kasus dapat dikonfirmasi menjadi 1.403.722 dimana di dalamnya tercatat 141.070 kasus tengah aktif, 1.224.603 kesembuhan dan 38.049 kematian [2]. Tercatat tanggal 3 Agustus 2021 bahwa kasus covid-19 yang terjadi dilaporkan sebanyak 3.496.700 kasus positif dan sebanyak 98.889 jiwa meninggal dunia [3]. Kemenkes RI melaporkan dalam laporan mingguan periode 28 Agustus-3 September 2021 di Pulau Jawa-Bali tercatat sebanyak 27.644 kasus baru dengan persentase 45,7% dan jumlah kematian sebanyak 2.408 dengan persentase 58,0%. Jawa Timur merupakan salah satu provinsi yang menjadi kontribusi tertinggi di Jawa-Bali sebanyak 6.454 kasus baru dengan persentase 23,3% dengan jumlah kematian sebanyak 922 dengan persentase 38,3% [4].

Beberapa kasus yang terjadi menunjukkan bahwa pasien Covid-19 akan mengalami gangguan respon imun pada kasus yang berat. Kondisi tersebut disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang menyebabkan adanya perkembangan peradangan. Diharapkan pada pasien dengan kondisi yang berat agar segera melakukan pemeriksaan laboratorium sebagai penanda adanya inflamasi dan diharapkan dapat memperbaiki angka mortalitas yang terjadi. Pemeriksaan laboratorium diperlukan untuk menggambarkan status inflamasi dan imun dikarenakan inflamasi terjadi diakibatkan karena adanya infeksi. Hal ini dapat berguna sebagai prediktor yang potensial dalam prognosis pasien yang terkonfirmasi covid-19 [5].

Menurut penelitian yang dilakukan [6] pasien yang terkonfirmasi covid-19 dalam kasus yang berat hasil pemeriksaan laboratoriumnya cenderung mengalami peningkatan jumlah leukosit dan rasio neutrofil-limfosit serta terjadinya penurunan persentase monosit, eosinofil, basofil dan limfosit. Jumlah neutrofil yang meningkat menunjukkan intensitas respon inflamasi, sedangkan jumlah limfosit menurun menunjukkan kerusakan sistem kekebalan tubuh [7]. Dalam penelitian [8] memaparkan bahwa pasien covid-19 yang mengalami kasus berat juga akan mengalami peningkatan procalcitonin, ferritin dan *C-Reactive Protein* sebagai penanda adanya infeksi. Hasil pemeriksaan hematologi yang dilakukan pada pasien covid-19 didapatkan hasil bahwa terdapat peningkatan neutrofil dan limfosit yang dimana menjadi salah satu respon pertahanan tubuh saat tubuh mengalami infeksi sistemik.

Menurut penelitian yang dilakukan oleh [9] menjelaskan procalcitonin adalah salah satu parameter yang berperan penting untuk menilai tingkat keparahan reaksi inflamasi terhadap infeksi yang disebabkan oleh mikroba yang sedang terjadi. Ketika infeksi yang terjadi diakibatkan oleh virus maka kadar procalcitonin akan tetap normal dan sebaliknya apabila infeksi yang terjadi disebabkan oleh bakteri maka kadar procalcitonin akan mengalami peningkatan. Menurut penelitian [10] mengatakan bahwa pada pasien dengan gejala berat kadar procalcitonin 4 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien gejala sedang, sedangkan pada gejala kritis akan 8 kali dibandingkan dengan pasien gejala sedang.

Pemeriksaan laboratorium yang mudah serta sederhana dibutuhkan untuk mendiagnosis adanya infeksi virus SARS-CoV-2 seperti pemeriksaan hematologi rutin yang digunakan untuk memonitoring progresifitas penyakit terutama pada pasien tanpa gejala [11]. Apabila seseorang terinfeksi virus tersebut, maka segera bisa dilanjutkan pemeriksaan serologi dan molekuler dengan hasil yang lebih akurat [5] Hal ini diharapkan dapat mencegah derajat keparahan penyakit tersebut. Penelitian ini dilakukan karena penelitian yang membahas tentang biomarker yang digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan maupun mortalitas pasien Covid-19 hingga saat ini hanya sedikit. Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara jumlah leukosit dan rasio neutrofil limfosit terhadap procalcitonin pada pasien yang terkonfirmasi Covid-19 di RSUD Ibnu Sina Gresik.

Metode Penelitian

A. Metode

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *cross sectional* dengan menggunakan data sekunder. Penelitian dilakukan setelah mendapatkan surat keterangan lolos kaji etik dari RSUD Ibnu Sina Gresik dengan no: 071/043/437.76/2022

B. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah jumlah leukosit dan rasio neutrofil limfosit.

C. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah procalcitonin.

D. Populasi dan Sampel

Populasi penelitian ini yaitu pasien yang terkonfirmasi Covid-19 yang sedang menjalani pengobatan di RSUD Ibnu Sina Gresik. Sedangkan Sampel dari penelitian ini yaitu sebanyak 30 sampel pasien yang terkonfirmasi Covid-19.

F. Analisis Data

Data penelitian dilanjutkan dengan uji non parametrik yaitu uji korelasi *Spearman*.

Basil dan Pembahasan

Karakteristik subjek pasien yang terkonfirmasi Covid-19 dari 30 sampel yang digunakan menunjukkan bahwa sebagai mana dapat dilihat pada Tabel 1 sebagai berikut.

Karakteristik	Kriteria	N	%
Usia	26 - 40 Tahun	7	23,3
	41–50 Tahun	8	26,7
	51–65 Tahun	15	50,0
Jenis Kelamin	Laki-laki	16	53,3
	Perempuan	14	46,7
Leukosit	Normal (3.800–10.600 sel/l)	14	46,7
	Tinggi (>10.600 sel/pl)	16	53,3
Rasio Neutrofil Limfosit	Beresiko (>3,3)	26	86,7
	Tidak beresiko (<3,3)	4	13,3
Procalcitonin	Normal (0,0-0,5 ng/ml)	27	90,0
	Tinggi (=0,5 ng/ml)	3	10,0

Table 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek penelitian dengan kategori usia yang terkonfirmasi Covid-19 dengan rata-rata usia 26-40 tahun sebesar 23,3%, sedangkan usia 41-50 sebesar 26,7% dan usia 51-65 sebesar 50%. Pasien yang terkonfirmasi Covid-19 dengan jenis kelamin laki-laki sebesar 53,3% sedangkan perempuan sebesar 46,7%. Pasien yang terkonfirmasi Covid-19 dalam penelitian ini yang memiliki jumlah leukosit normal (3.800-10.600 sel/ μ l) 14 pasien dengan persentase sebesar 46,7% sedangkan yang memiliki jumlah leukosit tinggi yaitu 16 pasien dengan persentase sebesar 53,3%. Pasien terkonfirmasi Covid-19 yang memiliki nilai rasio neutrofil limfosit tidak beresiko (<3,3) yaitu sebanyak 4 pasien dengan persentase 13,3% sedangkan nilai rasio neutrofil limfosit yang beresiko (>3,3) sebanyak 26 pasien dengan persentase 86,7%. Adapun nilai procalcitonin normal (0,0-0,5 ng/ml) pada pasien yang terkonfirmasi Covid-19 sebanyak 27 pasien dengan persentase 90%, sedangkan nilai procalcitonin yang tidak normal (>0,5 ng/ml) sebanyak 3 pasien dengan persentase 10%.

Tabel 2 dari hasil korelasi *Spearman* antara jumlah leukosit terhadap procalcitonin pada pasien terkonfirmasi Covid-19 menunjukkan bahwa nilai $p = 0,481$ yang menandakan bahwa hasil tersebut tidak signifikan secara statistik dengan koefisien korelasi (r) menunjukkan nilai negatif 0,134 sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan sangat lemah antara jumlah leukosit terhadap procalcitonin pada pasien yang terkonfirmasi Covid-19. Penurunan jumlah leukosit sebesar 1 sel/ μ l dapat meningkatkan kadar procalcitonin sebesar 0,134 ng/ml.

Parameter	R	p Value
LeukositProcalcitonin	-0,134	0,481

Table 2. Uji korelasi *Spearman* hubungan jumlah leukosit terhadap procalcitonin pada pasien Covid 19

Tabel 3 dari hasil korelasi *spearman* menunjukkan bahwa hasil penelitian didapatkan $p = 0,491$ menunjukkan bahwa hasil tersebut tidak signifikan secara statistik dengan nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,131 menunjukkan nilai positif sehingga nilai tersebut dapat menandakan bahwa terdapat korelasi sangat lemah antara hubungan rasio neutrofil limfosit terhadap procalcitonin pada pasien yang terkonfirmasi Covid-19.

Parameter	R	p Value
Rasio neutrofil limfosit Procalcitonin	0,131	0,491

Table 3. Uji korelasi Spearman hubungan nilai rasio neutrofil limfosit terhadap procalcitonin pada pasien Covid-19

Berdasarkan analisis statistik menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara jumlah leukosit terhadap procalcitonin dengan nilai signifikan sebesar 0.481 yang menunjukkan tidak signifikan secara statistik dengan koefisien korelasi (r) menunjukkan nilai negatif 0,134 sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan sangat lemah antara jumlah leukosit terhadap procalcitonin pada pasien yang terkonfirmasi Covid-19. Penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan [12] mengatakan bahwa pasien yang mengalami jumlah leukosit meningkat juga akan mengalami peningkatan konsentrasi procalcitonin, CRP dan IL-6 dalam serum.

Hasil dari penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan [9] mengatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara jumlah leukosit terhadap procalcitonin. Hal ini disebabkan karena procalcitonin akan lebih spesifik sebagai penanda infeksi bakteri, sedangkan leukosit akan mengalami peningkatan apabila infeksi yang disebabkan oleh bakteri ataupun virus. Untuk memantau perkembangan penyakit dan keberhasilan terapi dapat dipantau secara berkala dengan pengukuran procalcitonin. Peningkatan procalcitonin disebabkan karena aktivitas penyakit yang berkelanjutan. Kadar procalcitonin akan mengalami penurunan dikarenakan adanya respon penyembuhan terhadap infeksi. Pengukuran procalcitonin dipergunakan juga untuk mengukur ke efektifitasan antibiotik, sehingga pemeriksaan rutin dapat digunakan untuk menilai terapi antibiotik dapat dimulai atau dihentikan [9].

Berdasarkan penelitian ini didapatkan hasil bahwa nilai $p = 0,491$ yang menunjukkan tidak signifikan secara statistik dengan nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,131 sehingga menunjukkan korelasi sangat lemah antara hubungan rasio neutrofil limfosit terhadap procalcitonin pada pasien yang terkonfirmasi Covid-19. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan [13] mengatakan bahwa tidak menemukan adanya hubungan yang bermakna antara kadar procalcitonin dengan kondisi rasio neutrofil/limfosit ($p = 0,879$ dan nilai $r = -0,024$) pada pasien sepsis yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi selama periode penelitian. Hal tersebut dapat disebabkan oleh faktor-faktor yang juga berpengaruh terhadap kadar procalcitonin yaitu, etiologi infeksi, waktu pengukuran procalcitonin dan pneumonia dengan komorbiditas. Periode terbaik untuk mengevaluasi konsentrasi procalcitonin yaitu pada hari ke 0 hingga ke 3. Kadar serum procalcitonin telah terbukti akan mengalami peningkatan setelah 6 hingga 12 jam pada awal terjadi infeksi bakteri. Waktu paruh procalcitonin diantara 20 hingga 24 jam oleh karena itu saat respon imun dan terapi antibiotik diberikan maka kadar serum procalcitonin menurun hingga 50% selama 24jam [14].

Secara fisiologis transkripsi gen Calc-1 terbatas pada sel neuroendokrin di kelenjar tiroid dan paru-paru. Hal ini yang menyebabkan kadar procalcitonin sangat rendah pada orang yang sehat. Diproduksinya procalcitonin disebabkan karena terjadinya peningkatan kalsium, glukokortikoid, glukagon, dan gastrin yang kemudian procalcitonin akan dipecah menjadi CT. Pada kondisi sepsis bakterial akan terjadi peningkatan ekspresi gen Calc-1 dan procalcitonin akan dilepaskan oleh hampir semua jaringan tubuh yang memiliki sel-sel adiposit seperti hati, paru-paru, ginjal, dan usus. Kombinasi produk mikroba dan sitokin proinflamasi IL-1B, TNF-a, dan IL-6 yang menyebabkan terjadinya peningkatan procalcitonin dimana dalam kondisi ini procalcitonin tidak dipecah menjadi CT. induksi procalcitonin dapat dilemahkan oleh IFN-y yang berperan penting dalam awal pertahanan inang untuk melawan virus. Hal ini yang menyebabkan konsentrasi procalcitonin serum dapat digunakan untuk membedakan antara infeksi bakteri dan virus [15].

Simpulan

Kesimpulan dari hasil penelitian yang diperoleh adalah terdapat korelasi yang sangat lemah antara jumlah leukosit terhadap procalcitonin dengan nilai koefisien korelasi (r) menunjukkan nilai negatif 0,134 dan tidak signifikan secara statistik ($p = 0,481$) pada pasien konfirmasi Covid-19 yang dirawat di RSUD Ibnu Sina Gresik dan Terdapat korelasi yang lemah antara rasio neutrofil limfosit terhadap procalcitonin dengan nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,131 dan tidak signifikan secara statistik ($p = 0,491$) pada pasien konfirmasi Covid-19 yang dirawat di RSUD Ibnu Sina Gresik.

References

1. Atmaja, K.S., Wicaksana Suta, A.A., Putra Suamerta, I.W., & Putra Semara, W.W. (2021). Hubungan Konsentrasi Serum C-Reactive Protein Dan D-dimer Dengan Derajat Keparahan dan Mortalitas Pasien COVID-19. *Intisari Sains Medis*. Volume 12, Number 2. Hal. 680-685. Doi: 10.15562/ism.v12i2.971.
2. Rahman, F. A., Latuconsina, V.Z., Kusadhiani, I., Hutagalung, I., Jolanda, D., AngkeJaya, O.W. (2021). Hubungan Jumlah Leukosit Dengan Severitas Klinis Pasien COVID-19 Pada Dua Rumah Sakit Rujukan COVID-19 Di Kota Ambon Tahun 2020. *Molucca Medica*. Volume 14, Nomor 2. Hal. 109-116. Retrieved From: <https://ojs3.unpatti.ac.id/index.php/moluccamedica/article/view/4379/3327>

3. Alkautsar, A. (2021). Hubungan Penyakit Komorbid Dengan Tingkat Keparahan Pasien COVID-19. *Jurnal Medika Hutama*. vol. 03 No 01., Hal. 1488-1494. Retrieved From: <https://jurnalmedikahutama.com/index.php/JMH/article/view/302>
4. Kementerian Kesehatan RI. (2021). Ikhtisar Mingguan COVID-19 Indonesia 28 Agustus - 3 September 2021. Indonesia di akses pada tanggal 25 November 2021. Retrieved From: <https://news.un.org/en/story/2021/09/1098942>.
5. Khairinisa, G., Ningrum, N.R. (2020). Gambaran Leukosit, Limfosit dan Granulosit Pada Mahasiswa Di Kondisi Pandemi COVID-19. *PIN-LITAMAS I/Vol. 2, No. 1/ISSN: 2654-5411*, Hal. 99-103. Retrieved From: <http://ejournal.stikesjayc.id/index.php/PLT/article/view/20>
6. Susilo, A., Rumende, M., Pitoyo, C.W., Santoso, W.D., Yulianti, M., Heri K., Sinto, R., Singh, G., Nagolan, L., Nelwan, E.J., Chen, L.K., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, C.O.M., Yuniastuti, E. (2020). Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini Coronavirus Disease 2019: Review of Current Literatures. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 7 (1), Hal. 45-67. Retrieved From: <http://jurnalpenyakitdalam.ui.ac.id/index.php/jpdi/article/download/415/228>
7. Mus, R., Abbas, M., Thaslifa., Sunaidi, Y. (2020). Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium Pada Pasien COVID-19. *Jurnal Kesehatan Vokasional*. Vol.5 No. 4. Hal. 242-252. Doi <http://doi.org/10.22146/jkesvo.58741>
8. Sintoro, K.D., Sintoro, F., Artanti, D. (2021). Hubungan Antara Rasio Neutrofil Limfosit Dengan Derajat Klinis COVID-19 Pada Pasien Anak Di RSUD Tarakan Provinsi Kalimantan Utara. *Intisari Sains Medis*. Volume 1, Number 2. Hal. 449-452, 450. Retrieved From: <https://isainsmedis.id/index.php/ism/article/view/985>
9. Puspitasari., Aliviameita A., Rinata E. (2021). Korelasi Antara Profil Hematologi Dengan Procalcitonin Pada Pasien Terkonfirmasi Covid-19. *The Journal Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist*. Vol: 4, No.1. Hal. 66-73, 67. Doi: <http://dx.doi.org/10.30651/jmlt.v4i1.7290>
10. Hu D., Kong Y., Li W., Han Q., Zhang X., Zhu LX., Wan, W.S., Liu, Z., Shen, Q., Yang, J., He, G.H. (2020). Frontline Nurses' Burnout, Anxiety, Depression, and Fear Statuses and Their Associated Factors During the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China: A Big-Scale Cross-Sectional Study. *Eclinical Medicine*. Volume 24, Nomor 4. Hal. 1-10 Doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100424>
11. Pramana, I.G.A.A.S.P., Masyuni, P.U.S., Surawan, I.D.P. (2021). Nilai Rasio Neutrofil-Limfosit Sebagai Prediktor Kasus COVID-19 Serangan Berat Pada Pasien Dewasa. *Intisari Sains Medis*. Volume 12, Number 2. Hal. 530-533. Retrieved from: <https://isainsmedis.id/index.php/ism/article/view/1093>
12. JSani, D.F. (2021). Gambaran Jumlah Leukosit Dalam Darah Pada Pasien COVID-19. Tesis. Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Insan Cendekia Medika.
13. Wardhani, K.A., Rahayu, M., Wibawa, D., Setyadi, A. (2020). Hubungan Eosinopenia dan Rasio Neutrofil/Limfosit dengan Procalcitonin Pada Pasien Sepsis. *Jurnal Kesehatan Andalas*. Vol. 9 no. 1. Hal. 48-53. Retrieved From: <http://jurnal.fk.unand.ac.id/index.php/jka/article/view/1232/1075>
14. Adilla, N.R. (2021). Hubungan Prokalsitonin Dan Rasio Neutrofil Limfosit Dengan Angka Mortalitas Pasien Pneumonia Anak Di PICU RSUP Haji Adam Malik Medan Tahun 2018-2019. Skripsi. Fakultas Kedokteran. Universitas Sumatera Utara: Medan.
15. Ambaringrum, L.S., Hernaningsih, Y., Kusuma, E., Kahar, H. (2022). Cut-Off Value of Procalcitonin in Sepsis and Septic Shock patients at Dr. Soetomo Hospital. *Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory*. Vol. 28. No. 2. Hal. 179-184. Retrieved From: <https://www.indonesianjournalofclinicalpathology.org/index.php/patologi/article/view/1827>