
 <p>UNIVERSITAS ABDURRAB</p>	<p>Klinikal Sains 11 (2) (2023)</p> <p><b>JURNAL ANALIS KESEHATAN KLINIKAL SAINS</b></p> <p><a href="http://jurnal.univrab.ac.id/index.php/klinikal">http://jurnal.univrab.ac.id/index.php/klinikal</a></p>	
<p><b>HUBUNGAN PARAMETER HEMATOLOGI DENGAN HASIL SWAB PCR PASIEN SUSPEK COVID-19</b></p> <p><b>Donaliazarti, May Valzon</b></p> <p>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Abdurrah Jln. Riau Ujung No. 73, Tampan, Kec. Payung Sekaki, Kota Pekanbaru, Riau <a href="mailto:donaliazarti@gmail.com">donaliazarti@gmail.com</a></p>		
<p><b>Info Artikel</b></p> <hr/> <p><i>Sejarah Artikel:</i></p> <p>Diterima Mei 2023</p> <p>Disetujui November 2023</p> <p>Dipublikasikan Desember 2023</p> <hr/> <p><i>Keywords:</i></p> <p><b>COVID-19, Hematology Parameters, PCR, NLR</b></p> <hr/>	<p><b>Abstrak</b></p> <hr/> <p>Baku emas untuk menegakkan diagnosis COVID-19 adalah pemeriksaan PCR namun sulit dilakukan. Pemeriksaan laboratorium rutin yang paling awal diminta klinisi adalah hematologi meliputi hemoglobin, leukosit, trombosit, ALC dan NLR. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang murah dan mudah diperoleh. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan parameter hematologi dengan hasil PCR pasien suspek COVID-19. Penelitian memiliki rancangan potong lintang dengan melakukan pemeriksaan hematologi pada pasien suspek Covid-19 yang menjalani swab PCR. Penelitian menggunakan dua spesimen; pertama, swab naso/orofaring untuk pemeriksaan PCR; kedua, darah vena dengan antikoagulan EDTA untuk pemeriksaan hemoglobin, leukosit, trombosit, NLR dan ALC menggunakan alat hematologi otomatis. Analisis univariat dilakukan untuk menentukan rerata serta standar deviasi. Data variabel bebas diuji dengan Kolmogorov-Smirnov yang selanjutnya dianalisis bivariat dengan uji t bebas. Rerata usia subjek penelitian adalah 48,94 tahun. Sebagian besar subjek yang menjalani pemeriksaan swab PCR adalah wanita (63%) dengan hasil swab PCR positif sebanyak 88%. Rerata parameter NLR lebih tinggi pada pasien hasil swab PCR positif dibandingkan PCR negatif dengan nilai <math>p=0,025</math> (<math>p&lt;0,05</math>). Parameter NLR lebih tinggi secara bermakna pada pasien dengan hasil pemeriksaan PCR positif sehingga dapat dijadikan pedoman bagi klinisi dalam evaluasi awal pasien suspek Covid-19.</p> <p><b>Kata Kunci:</b> COVID-19, Parameter hematologi, PCR, NLR</p> <p><b>Abstract</b></p> <p><i>The gold standard for diagnosing COVID-19 is PCR examination, but it is difficult to implement. The earliest routine laboratory examinations requested by clinicians were hematology including hemoglobin, leukocytes, platelets, ALC and NLR. This examination is inexpensive and easy to obtain. This study aims to evaluate the relationship between hematological parameters and PCR results in patients with suspected COVID-19. The study had a cross-sectional design by conducting hematological examinations on suspected Covid-19 patients undergoing PCR swabs. The study used two specimens; first, naso/oropharyngeal swab for PCR examination; second, venous blood with EDTA anticoagulant for examination of</i></p>	

	<p><i>hemoglobin, leukocytes, platelets, NLR and ALC using an automated hematology equipment. Univariate analysis was performed to determine the mean and standard deviation. Independent variable data were tested by Kolmogorov-Smirnov which were then analyzed bivariately by independent t test. The mean age of the research subjects was 48.94 years. Most of the subjects who underwent PCR swab examination were women (63%) with positive PCR swab results of 88%. The mean NLR parameter was higher in patients with positive PCR than in patients with negative PCR with p value =0.025 (p&lt;0.05). The NLR parameter was significantly higher in patients with positive PCR so that it can be used as a guideline for clinicians in the initial evaluation of patients with suspected Covid-19.</i></p> <p><b>Keywords:</b> COVID-19, Hematology Parameters, PCR, NLR</p> <hr/> <p style="text-align: right;">© 2023</p> <p>Universitas Abdurrah</p>
<p>Alamat korespondensi:                  Jln. Riau Ujung No. 73, Tampan, Kec. Payung Sekaki,                  Kota Pekanbaru, Riau  <a href="mailto:donaliazarti@gmail.com">donaliazarti@gmail.com</a></p>	<p style="text-align: right;">ISSN 2338-4921</p>

## PENDAHULUAN

*Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)* adalah sebuah nama baru untuk varian pneumonia yang disebabkan oleh virus korona, kelompok virus *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)* dan *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)* (Ma *et al.*, 2020). Pasien yang terinfeksi virus ini pertama kali dilaporkan pada akhir tahun 2019 dari kota Wuhan, provinsi Hubei, Cina (Zhou *et al.*, 2020). Indonesia telah melaporkan sebanyak 743.196 kasus COVID-19 pada tanggal 31 desember 2020 (Kemenkes, 2020). Spektrum klinis COVID-19 bervariasi mulai dari asimtomatik hingga simtomatik derajat berat (Ma *et al.*, 2020). Penyakit biasanya muncul setelah kurang dari seminggu pasca infeksi yang terdiri dari demam (suhu tubuh 37 hingga 38°C), batuk, hidung tersumbat, dan kelelahan. Pneumonia sebagian besar terjadi di minggu kedua atau minggu ketiga dari infeksi simtomatik (WHO, 2020).

Diagnosis dini sangat penting untuk mengendalikan penyebaran COVID-19. Pemeriksaan yang menjadi baku emas untuk menegakkan diagnosis COVID-19 adalah pemeriksaan laboratorium dengan mendeteksi secara molekuler *Deoxyribo Nucleic Acid (DNA)* SARS-CoV-2 menggunakan *Polymerase Chain Reaction (PCR)*. Pemeriksaan ini berlangsung sekitar beberapa jam tergantung metode yang digunakan. Sampel pemeriksaan di antaranya swab nasofaring, orofaring, sputum dan cairan bronkus (Corman *et al.*, 2019; Konrad *et al.*, 2020). Pemeriksaan dengan metode molekuler ini memiliki beberapa kekurangan di antaranya memerlukan teknologi yang tinggi, membutuhkan sumber daya manusia yang khusus dan tidak dapat dilakukan di laboratorium biasa sehingga dibutuhkan pemeriksaan laboratorium lain yang

lebih sederhana untuk membantu klinisi untuk menegakkan diagnosis dini COVID-19 (Gómez, 2020; Review, 2020).

Pemeriksaan laboratorium yang paling awal dilakukan pada pasien COVID-19 adalah pemeriksaan hematologi meliputi hemoglobin (Hb), leukosit, trombosit, *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) dan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR). Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang rutin, murah, mudah dikerjakan dan tersedia luas di berbagai pusat layanan kesehatan (Shahid *et al.*, 2022). *Neutrophil Lymphocyte Ratio* dihitung dengan membagi jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut. *Absolute Lymphocyte Count* dihitung dengan mengali jumlah limfosit dalam persentase dengan jumlah leukosit (Illg *et al.*, 2020; Shahid *et al.*, 2022). Profil hematologi pasien dengan COVID-19 menunjukkan peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan ALC. *Neutrophil Lymphocyte Ratio* telah banyak dilaporkan sebagai pemeriksaan laboratorium yang akurat dan mudah diperoleh sebagai penanda inflamasi yang digunakan untuk diagnosis, pengobatan, dan prognosis pneumonia (Gómez, 2020; Review, 2020; Shahid *et al.*, 2022). Penelitian yang dilakukan di Pakistan menunjukkan bahwa NLR dan ALC merupakan penanda yang efektif dalam mendiagnosis dini COVID-19 (Shahid *et al.*, 2022). Penelitian yang dilakukan di Makassar, Indonesia menemukan bahwa jumlah leukosit dan NLR lebih tinggi pada pasien COVID-19 derajat berat dibandingkan derajat ringan-sedang sedangkan kadar Hb dan jumlah trombosit lebih rendah pada pasien COVID-19 derajat berat dibandingkan derajat ringan-sedang (Setio *et al.*, 2022). Penelitian lain yang dilakukan di Malang, Indonesia menemukan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada parameter hematologi antara kasus COVID-19 derajat berat dengan derajat sedang (Arthamin *et al.*, 2023).

Klinisi perlu mengetahui adanya kemungkinan pasien menderita COVID-19 sehingga dapat melakukan tata laksana yang tepat. Pemeriksaan laboratorium paling awal yang dilakukan pada pasien di rumah sakit adalah hematologi. Penelitian sebelumnya terutama di Indonesia tentang pemeriksaan laboratorium COVID-19 banyak berfokus pada pasien yang sudah terdiagnosis COVID-19 dengan derajat penyakit yang berbeda sedangkan penelitian ini lebih mengarah kepada pemeriksaan laboratorium pada pasien yang dicurigai menderita COVID-19. Berdasarkan hal tersebut, maka penelitian ini penting dilakukan yang bertujuan untuk mengevaluasi hubungan parameter hematologi dengan hasil PCR pasien suspek COVID-19.

## **METODE**

Penelitian ini memiliki rancangan potong lintang dengan melakukan pemeriksaan hematologi pada pasien suspek COVID-19 yang menjalani swab PCR. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April-Juni 2022, bertempat di Laboratorium RSUD Lubuk Sikaping

Pasaman Sumbar. Sampel dalam penelitian ini adalah pasien di RSUD Lubuk Sikaping yang melakukan pemeriksaan PCR untuk COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel adalah *consecutive sampling*. Kriteria inklusi di antaranya usia > 18 tahun dan hasil pemeriksaan darah lengkap saat pertama kali masuk rumah sakit. Kriteria eksklusi yaitu kondisi hamil, Hb < 10 g/dL dan menderita penyakit kelainan darah sebelumnya.

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pengambilan spesimen. Pertama, swab naso dan orofaring yang dikirim ke laboratorium FK Unand Sumbar untuk dilakukan pemeriksaan PCR. Kedua, darah vena yang dimasukkan ke dalam vacutainer yang mengandung antikoagulan EDTA untuk pemeriksaan hematologi (Hb, leukosit, trombosit, NLR dan ALC) dengan menggunakan alat hematologi otomatis.

Analisis univariat dilakukan pada Hb, leukosit, trombosit, NLR dan ALC untuk menentukan rerata serta Standar Deviasi (SD). Data variabel bebas diuji normalitas dengan Kolmogorov-Smirnov; jika distribusi data normal maka analisis bivariat dilakukan dengan uji t bebas dan jika data memiliki distribusi tidak normal maka dilakukan transformasi log. Hasil transformasi log diuji kembali dengan Kolmogorov-Smirnov, jika distribusi data tersebut masih tidak normal maka untuk analisis bivariat dilakukan dengan uji Mann Whitney. Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui perbedaan rerata variabel bebas antara kelompok hasil PCR positif dengan kelompok hasil PCR negatif dengan nilai  $p < 0,05$  menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna. Analisis bivariat yang akan dilakukan adalah hemoglobin dengan hasil PCR, leukosit dengan hasil PCR, trombosit dengan hasil PCR, NLR dengan hasil PCR, dan ALC dengan hasil PCR.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 100 sampel diperoleh dalam penelitian ini yang melakukan pemeriksaan hematologi dan swab PCR COVID-19. Adapun hasil yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel 1 dan 2.

**Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian**

No	Variabel	Rentang		Rerata (SD)	Jumlah (%)
		Minimal	Maksimal		
1.	Usia	21	87	48,94 (16,39)	
2.	Jenis kelamin				
	Pria				37 (37)
	Wanita				63 (63)
3.	Hasil PCR				
	Positif				88 (88)
	Negatif				12 (12)

Tabel di atas menunjukkan rerata usia subjek penelitian adalah 48,94 tahun dan sebagian besar subjek yang menjalani pemeriksaan swab PCR adalah wanita (63%) dengan hasil swab PCR positif sebanyak 88%. Hasil penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian (Mardani *et al.*, 2020) yang memperoleh rerata usia subjek penelitian yaitu 41,3 tahun, didominasi oleh jenis kelamin pria (53%) dan hasil swab PCR lebih banyak negatif (65%) daripada positif (35%).

**Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Hematologi Subjek Penelitian**

No	Variabel	Jumlah (%)	Rentang		Rerata (SD)
			Minimal	Maksimal	
1.	Hb		10,0	16,3	12,40 (1,48)
2.	Leukosit		2.100	21.800	8.425 (4.120)
	< 5000/mm <sup>3</sup>	17 (17)			
	5.000-10.000 /mm <sup>3</sup>	58 (58)			
	> 10.000/mm <sup>3</sup>	25 (25)			
3.	Trombosit		10.480	458.000	202.844 (85.097)
	< 150.000/mm <sup>3</sup>	28(28)			
	150.000 - 450.000/mm <sup>3</sup>	71 (71)			
	> 450.000/mm <sup>3</sup>	1 (1)			
4.	ALC		361	4.238	1.208 (729)
	< 1500/mm <sup>3</sup>	30 (30)			
	≥ 1500/mm <sup>3</sup>	70 (70)			
5.	NLR		0,6	28,4	6,99 (5,20)
	< 3,13	31 (31)			
	≥ 3,13	69 (69)			

Tabel di atas menunjukkan rerata Hb, leukosit, dan trombosit berada dalam batas normal. Rerata ALC dari semua subjek penelitian yaitu 1.208/mm<sup>3</sup> (<1500/mm<sup>3</sup>) namun jumlah pasien yang ALCnya lebih rendah dari batas 1.500/mm<sup>3</sup> hanya sebanyak 30%. Rerata NLR dari semua subjek penelitian yaitu 6,99 (> 3,13) yang didukung oleh persentase jumlah pasien dengan rerata NLR lebih 3,13 cukup tinggi yaitu 69%. Parameter hematologi di atas dilakukan uji Kolmogorov Smirnov untuk melihat normalitas data seperti tampak pada tabel 3.

**Tabel 3 Hasil Uji Normalitas Data Hematologi**

No	Parameter	Hasil uji normalitas (Nilai p)	
		Sebelum transformasi	Setelah transformasi
1	Hb	0,737	
2	Leukosit	0,092	
3	Trombosit	0,116	
4	ALC	0,058	
5	NLR	0,007	0,199

Tabel 3 menunjukkan hasil uji Kolmogorov Smirnov untuk semua parameter memiliki nilai  $p > 0,05$  kecuali NLR. Hal ini menunjukkan bahwa data parameter Hb, Leukosit, Trombosit serta ALC memiliki distribusi yang normal. Parameter NLR memiliki data yang berdistribusi tidak normal sehingga dilakukan transformasi data dan setelah diuji kembali, data NLR sudah memiliki data berdistribusi normal. Uji statistik berikutnya yang dilakukan adalah uji t bebas antara masing-masing parameter hematologi dengan hasil swab PCR seperti tampak pada Tabel 4.

**Tabel 4 Hasil Uji t Bebas Data Hematologi dengan Hasil Swab PCR**

No	Parameter	Hasil swab PCR				Nilai p
		Positif (n=88)		Negatif (n=22)		
		X	SD	x	SD	
1	Hb	12,53	1,58	11,8	1,33	0,316
2	Leukosit	7964	3549	10325	5509	0,070
3	Trombosit	197914	79109	241333	111696	0,078
4	ALC	1174	696	1279	624	0,639
5	NLR	7,09	5,59	6,49	2,74	-*
6	TransNLR					0,025

Ket: TransNLR: data hasil transformasi NLR

\* : tidak dilakukan uji t karena distribusi data tidak normal

Tabel di atas menunjukkan parameter leukosit, trombosit, dan ALC pada pasien dengan hasil swab PCR positif lebih rendah daripada pasien dengan hasil swab PCR negatif, namun tidak bermakna secara statistik. Rerata parameter NLR lebih tinggi pada pasien dengan hasil swab PCR positif dibandingkan pasien dengan hasil swab PCR negatif. Hasil uji statistik menunjukkan parameter TransNLR memiliki nilai  $p = 0,025$  ( $p < 0,05$ ), yang artinya terdapat perbedaan NLR yang bermakna antara pasien hasil swab PCR positif dengan negatif.

Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian (Shahid *et al.*, 2022), yang memperoleh jumlah leukosit dan ALC lebih rendah pada pasien dengan swab PCR positif serta parameter NLR yang lebih tinggi secara bermakna pada pasien dengan swab PCR positif ( $p = < 0,001$ ). Penelitian sebelumnya juga menemukan bahwa jumlah leukosit dan persentase limfosit yang lebih rendah serta persentase neutrofil lebih tinggi pada pasien dengan hasil swab PCR positif (Mardani *et al.*, 2020).

Infeksi virus telah sering dianggap sebagai penyebab terjadinya limfopenia sekunder. Limfopenia ditemukan berperan dalam kondisi proinflamasi selama proses infeksi COVID-19. Badai sitokin yang ditandai dengan peningkatan *Interleukin-2* (IL-2), IL-6, IL-7 dan *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), berperan dalam terjadinya apoptosis limfosit. Hipotesis sebelumnya menyatakan bahwa virus COVID-19 memiliki efek sitotoksik langsung terhadap

limfosit yang diperantarai oleh reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme-2* (ACE-2) (Alain Mina, 2020). Virus COVID-19 juga diperkirakan memiliki kemampuan supresi langsung terhadap sel stem hematopoiesis sehingga menyebabkan penurunan kecepatan limfopoiesis pada organ limfoid seperti kelenjar getah bening, sumsum tulang dan timus (Ratajczak, 2020). Mekanisme lain penyebab limfopenia pada infeksi COVID-19 adalah perubahan metabolik berupa peningkatan serum laktat (Zijing Guo, Zhidong Zhang, 2021). Penelitian sebelumnya menyimpulkan bahwa sel neutrofil kemungkinan tidak dipengaruhi oleh virus COVID-19 pada fase awal infeksi. Adanya penurunan limfosit ini menyebabkan jumlah neutrofil terhitung lebih banyak dan NLR pun akan meningkat (Mardani *et al.*, 2020) .

### **SIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh maka dapat disimpulkan bahwa parameter NLR lebih tinggi secara bermakna pada pasien dengan hasil swab PCR positif dibandingkan pasien dengan hasil swab PCR negatif sehingga dapat dijadikan pedoman bagi klinisi dalam evaluasi awal pasien dengan kecurigaan COVID-19.

### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada LPPM Universitas Abdurrab yang telah memberi dukungan dana sehingga penelitian ini dapat diselesaikan.

### **DAFTAR PUSTAKA**

Alain Mina, K. van B. & Leonidas C. P. R. H. L. C. (2020) 'Hematological manifestations of COVID-19', *Leukemia & Lymphoma*, 61(12).

Arthamin, M. Z. *et al.* (2023) 'Comparative Analysis of Hematological and Inflammatory Biomarkers in Moderate and Severe COVID-19 Patients', *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 30(1), pp. 66–72. doi: 10.24293/ijcpml.v30i1.2096.

Corman, V. M. *et al.* (2019) 'Detection of 2019 novel coronavirus ( 2019-nCoV ) by', (December), pp. 1–8.

Gómez, H. L. (2020) 'Herminia Lozano Gómez \* , Ana Pascual Bielsa, Maria José Arche Banzo Strengths and weaknesses of the diagnostic tests for SARS-CoV-2 infection', 155(10), pp. 464–465.

Illg, Z. *et al.* (2020) 'Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information ' , (January).

Kesehatan, K. (2020) *Pedoman Kesiapsiagan Menghadapi Coronavirus Disease (COVID-19)*.

Jakarta.

Konrad, R. *et al.* (2020) 'Rapid establishment of laboratory diagnostics for the novel coronavirus SARS-CoV-2 in Bavaria , Germany , February 2020', (February), pp. 2–6.

Ma, X. *et al.* (2020) 'A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019', pp. 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

Mardani, R. *et al.* (2020) 'Laboratory Parameters in Detection of COVID-19 Patients with Positive RT-PCR ; a Diagnostic Accuracy Study', 8(1), pp. 4–8.

Ratajczak, M. Z. (2020) 'SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 in inflammasome as a trigger of cytokine “ storm ” and risk factor for damage of hematopoietic stem cells', *Leukemia*. Springer US, pp. 1726–1729. doi: 10.1038/s41375-020-0887-9.

Review, C. (2020) 'Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review', 2019. doi: 10.1001/jama.2020.12839.

Setio, F. *et al.* (2022) 'Hematology profile analysis in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients', *Advances in Laboratory Medicine*, 3(4), pp. 383–389. doi: 10.1515/almed-2022-0053.

Shahid, M. F. *et al.* (2022) 'Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count as Early Diagnostic Tools for Corona Virus Disease 2019', 14(3). doi: 10.7759/cureus.22863.

WHO (2020) *WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard*.

Zhou, P. *et al.* (2020) 'A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin', *Nature*. Springer US, 579(March). doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

Zijing Guo, Zhidong Zhang, M. P. and Y. L. (2021) 'Lymphopenia Caused by Virus Infections and the Mechanisms Beyond', *viruses*, 13(1876), pp. 1–18.