Artikel Penelitian

Perbedaan Parameter Hematologi Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) Antara Pasien Diabetes Melitus dan Tanpa Diabetes Melitus berdasarkan Derajat Keparahan Sakit Covid-19

Luse Loe,[*,] Nanny Natalia Mulyani Soetedjo,[**] Hikmat Permana,[**] Bachti Alisjahbana[**,***]**

**Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Atma Jaya, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta*
*** Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran – RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, Indonesia*
**** Unit Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia*

Abstrak

Pendahuluan: *Penderita diabetes melitus (DM) memiliki risiko lebih tinggi mengalami komplikasi akibat infeksi Coronavirus 2019 (COVID-19). COVID-19 dapat menyebabkan kondisi leukopenia dan limfopenia. Parameter neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) merupakan komponen pemeriksaan darah rutin awal yang dapat mudah diperiksa.*
Metode: *Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan informasi perbedaan NLR, antara pasien DM dan tanpa DM berdasarkan derajat keparahan COVID-19. Studi ini bersifat deskriptif analitik, retrospektif dan bersifat potong lintang. Berdasarkan data rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, pada periode Maret 2020 hingga Maret 2021. Subjek penelitian sebanyak 612 pasien.*
Hasil: *Ditemukan median NLR lebih tinggi pada kelompok DM dibandingkan kelompok tanpa DM (4.3 vs 3.3, p<0.001). Median NLR lebih tinggi pada subjek DM (4.1, IQR 2.3-6.2) dibandingkan tanpa DM pada derajat ringan-sedang (2.9, IQR 2.0-4.0) (p<0.001). Median NLR lebih tinggi pada subjek DM berat kritis (4.8, IQR 3.0-6.8) dibandingkan tanpa DM ringan-sedang (2.9, IQR 2.0-4.0), dengan p<0.001. NLR sudah meningkat pada kondisi DM dengan derajat keparahan ringan-sedang, subjek DM median 4.1 (IQR: 2.3-6.2) vs tanpa DM median 2.9 (IQR: 2.0-4.0) dengan p < 0.001.*
Kesimpulan: *Terdapat perbedaan parameter NLR antara pasien DM dan tanpa DM berdasarkan derajat keparahan. Pemeriksaan NLR penting dilakukan untuk evaluasi derajat keparahan pada pasien COVID-19.*

Kata Kunci: *Diabetes Melitus, COVID-19, NLR, derajat keparahan COVID-19*

Korespondensi: **Luse Loe**
E-mail: *luse@atmajaya.ac.id*

Neutrophil to Lymphocyte Ratio Difference between Diabetic and Non-Diabetic COVID-19 Patients, Based on Disease Severity

Luse Loe,[*,**] Nanny Natalia Mulyani Soetedjo,[**] Hikmat Permana,[**] Bachti Alisjahbana[**,***]

*Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and Health Science, Atma Jaya Catholic University of Indonesia, Jakarta
** Internal Medicine Department, Faculty of Medicine Padjajaran University – Dr. Hasan Sadikin Central General Hospital Bandung, Indonesia
*** Health Research Unit, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

Abstract

Background: *Patients with diabetes mellitus (DM) have higher risk of complications caused by coronavirus 2019 (COVID-19). COVID-19 virus causes leukopenia and lymphopenia. The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) is a parameter in the complete blood count routinely performed on admission.*
Method: *This study aims to evaluate the difference between NLR in diabetic and non-diabetic patients based on COVID-19 severity. This is a cross-sectional, retrospective, descriptive-analytical study, and the analysis was performed using the comparison test in COVID-19 patients admitted to Hasan Sadikin Hospital from March 2020 to March 2021 using secondary data collected from medical records. There were 612 subjects included in this study*
Result: *We found a higher NLR median in diabetic (4.1, IQR 2.3-6.2) than non-diabetic (2.9, IQR 2.0-4.0) subjects, with p<0.001. Increased NLR was seen in diabetic COVID-19 subjects with mild to moderate severity, median NLR in diabetic group 4.1 (IQR: 2.3-6.2) vs 2.9 (IQR: 2.0-4.0) in non-diabetic group (p=<0.001). The median NLR was significantly higher in severe-critical diabetic subjects (4.8, IQR 3.0-6.8) than in mild-moderate non-diabetic subjects (2.9, iQR 2.0-4.0).*
Conclusion: *NLR differs between the diabetic and non-diabetic groups depending on the severity of the disease. The NLR is an important parameter in assessing the severity of disease in COVID-19.*

Key words: *Diabetes Mellitus, COVID-19, NLR, COVID-19 disease severity*

Pendahuluan

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia, termasuk di Indonesia. Sampai 24 Juli 2022, telah dliaporkan sebanyak 6.168.342 kasus COVID-19 dengan jumlah kematian sebanyak 156.902 kasus. *Case Fatality Rate* (CFR) Indonesia lebih tinggi dari rata-rata CFR di dunia dan dialami oleh pasien dengan komorbid. Komorbid terbanyak yang didapatkan adalah diabetes melitus (DM).[1,2] Disregulasi sistem imun berperan dalam kerusakan jaringan pada infeksi COVID-19. Respons imun yang terlambat, atau tidak adekuat, menyebabkan viremia sehingga terjadi kerusakan jaringan secara luas, atau respon imun dari penjamu dapat mengakibatkan respons inflamasi sistemik secara berlebihan sehingga menimbulkan gejala berat.[3–6]

Penderita DM lebih sering terinfeksi dan berisiko tinggi mengalami komplikasi dan kematian akibat COVID-19.[7] Hubungan antara DM dan COVID-19 belum diketahui secara pasti, namun bersifat multifaktorial.[8–14] Hiperglikemia menyebabkan perubahan sistem imunitas tubuh terhadap berbagai penyakit infeksi, termasuk pada COVID-19.[15–17] Kendali glikemik yang buruk pada pasien DM tipe 2 dapat menyebabkan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS), peningkatan sitokin pro-inflamasi, dan gangguan berbagai aspek respons imun seseorang.[15–19]

Leukosit mempunyai peranan penting dalam kondisi inflamasi dan perkembangan penyakit diabetes. Sekitar 29.2% pasien COVID-19 didapatkan kondisi leukopenia, di mana 36.9% mengalami limfopenia. Neutrofilia berkaitan dengan badai sitokin yang diinduksi akibat invasi virus dan merupakan

salah satu faktor prediksi perburukan pada pasien *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). Parameter rasio neutrofil dan limfosit dapat digunakan untuk menentukan prognosis dari reaksi inflamasi dan merupakan komponen pemeriksaan darah rutin awal yang dapat diperiksa pada pasien.[20–24] Stratifikasi risiko dan persiapan manajemen terapi sangat penting dilakukan dalam mengidentifikasi secara dini pasien yang mempunyai risiko tinggi menjadi derajat berat.[20] Saat ini penelitian yang mencari perbedaan parameter hematologi NLR antara pasien DM dan tanpa DM dengan derajat keparahan penyakit COVID-19 masih terbatas.

Metode

Subjek Penelitian dan Desain Penelitian

Penelitian deskriptif-analitik ini merupakan suatu studi potong lintang yang dilakukan di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung (RSHS), selama periode Maret 2020 - Maret 2021, tahun pertama Indonesia mengalami kejadian COVID-19 dan sebelum vaksinasi COVID-19. Data yang diambil merupakan data sekunder dari rekam medis mengunakan teknik total sampling untuk pengambilan sampel. Kriteria inklusi penelitian ini antara lain: 1. Pasien terkonfirmasi COVID-19; 2. Pasien berusia 18 tahun atau lebih saat terdiagnosis COVID-19, dan; 3. Terdapat data rekam medis yang lengkap mengenai pemeriksaan gula darah sewaktu, parameter hematologi rutin dan hitung jenis leukosit saat masuk. Kriteria eksklusi penelitian ini antara lain adanya infeksi sekunder dan peningkatan prokalsitonin > 0.5ng/mL. Peneliti telah mendapatkan izin dari komite etik untuk melakukan penelitian.

Definisi Operasional

Berdasarkan derajat keparahannya, pasien COVID-19 diklasifikasikan sebagai ringan, sedang, berat, dan kritis sesuai dengan Pedoman Tatalaksana COVID-19.[4] Pasien diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) adalah pasien yang telah memiliki diagnosis diabetes melitus atau berdasarkan hasil anamnesis didapatkan gejala khas DM dengan pemeriksaan laboratorium didapatkan kadar gula darah puasa > 126 mg/dL atau kadar gula darah sewaktu > 200mg/dL, atau kadar gula darah 2 jam post prandial > 200mg/dL, sesuai dengan algoritma Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI).[25] Hiperglikemia merupakan kondisi kadar gula darah sewaktu > 140mg/dL dan dapat diklasifikasikan menjadi: a. hiperglikemia reaktif atau stress hiperglikemia; b. DM tipe 2; c. onset baru DM, dan; d. steroid induced hyperglycemia.[25,26] Data leukosit diambil dari jumlah leukosit dalam satuan sel/mm^3 dan hitung jenis leukosit, yang diperoleh dari hasil analisa darah pasien menggunakan instrumen hematologi Sysmex XN-1000 (nilai normal laboratorium RSHS leukosit: 4.4-11.3 x 103/UL, hitung jenis leukosit: eosinophil 0-4%; basofil 0-1%; neutrofil batang 3-5%; neutrofil segmen 45-73%; limfosit 18-44%; dan monosit 3-8%). NLR persentase neutrofil dan persentase limfosit yang diperoleh dari hitung jenis leukosit. Status luaran pasien yaitu sembuh atau kematian.

Analisa Data

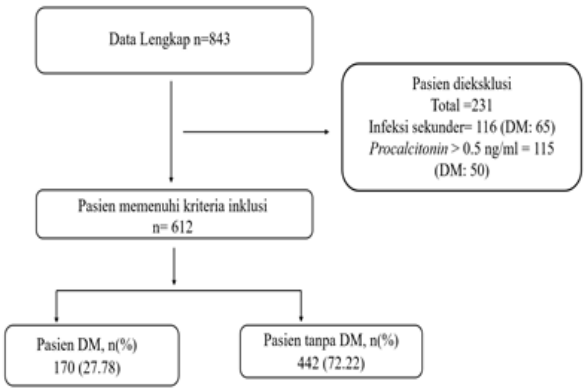
Data yang diperoleh ditabulasi kemudian diolah melalui program SPSS versi 24.0 for Windows. Uji *Chi Square* dan uji alternatif *Fisher's Exact* dilakukan untuk analisis bivariat mengetahui hubungan antar variabel kategorik. Data kontinyu atau numerik dilakukan uji normalitas terlabih dahulu menggunakan *Saphiro-Wilk* kemudian disajikan dalam rerata ± SD atau median (25^{th} – 75^{th} *percentile*), selanjutnya analisis bivariat menggunakan Uji T tidak berpasangan (data berdistribusi normal) atau uji *Mann Whitney* (data tidak berdistribusi normal) untuk melihat perbedaan variabel numerik pada 2 kelompok.

Hasil

Didapatkan sebanyak 843 pasien terkonfirmasi COVID-19 (Gambar 1.). Subjek yang memenuhi kriteria inklusi total 612 pasien, sebanyak 170 pasien DM dan 442 pasien tanpa DM. Subjek yang dieksklusi, sebanyak 231 pasien, 116 pasien dengan infeksi sekunder (DM 65 pasien), procalcitonin > 0.5 ng/ml sebanyak 115 pasien (DM 50 pasien).

Karakteristik Dasar dan Klinis Subjek Penelitian

Median usia 612 subjek penelitian 50 tahun (IQR: 37 – 61 tahun), 49.3% pria dan 50.7% perempuan tanpa DM adalah 45 tahun, Usia pada subjek DM lebih tua dibandingkan subjek tanpa DM median 58 tahun (IQR 49-65) vs 45 tahun (IQR: 34-57) dengan p<0.001, kemudian kelompok subjek dengan DM lebih banyak pria, sedangkan kelompok subjek tanpa DM lebih banyak wanita 53.4%. Karakteristik dasar subjek penelitian ini disajikan pada tabel 1.



Keterangan: n=jumlah, %=persentase

Gambar 1. Alur Pemilihan Subjek Penelitian

Pasien dengan DM sebagian besar masuk RS dengan derajat keparahan yang lebih berat dibandingkan dengan kelompok tanpa DM, derajat keparahan subjek dengan DM lebih banyak yang mengalami berat-kritis sedangkan subjek tanpa DM lebih banyak dengan derajat ringan dan sedang. Angka kematian lebih tinggi pada subjek DM dibandingkan subjek tanpa DM yaitu 12.9% vs 6.7%. Sebesar 67 kasus (39,4%) dengan DM datang dengan derajat berat dan kritis, dengan gejala sedang sebesar 63 kasus (37,1%), 37 kasus ringan (21.8%), tanpa gejala 3 kasus (1.8%). Pasien tanpa DM sebagian besar yang masuk ke RSHS datang dengan derajat sedang yaitu 180 kasus (40,7%), diikuti gejala ringan 163 kasus (36,9%), kasus berat atau kritis 75 kasus (17%), tanpa gejala 24 kasus (5.4%). Data dapat dilihat pada tabel 2.

Median kadar gula darah sewaktu (GDS) dan kadar HbA1c berbeda pada kelom-

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subyek Penelitian dengan DM dan Tanpa DM

Karakteristik	Total n=612	Kelompok		Nilai p
		DM n=170	Tanpa DM n=442	
Usia (tahun)	50 (37 - 61)	58 (49 - 65)	45 (34 - 57)	<0.001c*
Jenis Kelamin				
Pria	302 (49.3)	95 (55.9)	207 (46.8)	0.045a*
Perempuan	310 (50.7)	75 (44.1)	235 (53.2)	
Indeks Massa Tubuh (kg/m^2)	23.5 (22.2 - 26.0)	23.9 (22.5 - 26.2)	23.4 (22.0 - 26.0)	0.118c
Kriteria IMT	n=466	n=134	n=332	
Underweight	17 (3.6)	3 (2.2)	14 (4.2)	0.666a
Normal	168 (36.1)	46 (34.3)	122 (36.7)	
Overweight	116 (24.9)	32 (23.9)	84 (25.3)	
Obese I	125 (26.8)	39 (29.1)	86 (25.9)	
Obese II	40 (8.6)	14 (10.4)	26 (7.8)	
Komorbid Lain				
Ada	344 (56.2)	146 (85.9)	198 (44.8)	<0.001a*
Tidak Ada	268 (43.8)	24 (14.1)	244 (55.2)	
Jenis Komorbid				
Hipertensi	192 (31.4)	80 (47.1)	112 (25.3)	<0.001a*
Riwayat Diabetes Melitus	122 (19.9)	122 (71.8)	0 (0)	<0.001a*
Penyakit kardiovaskular	54 (8.8)	26 (15.3)	28 (6.3)	<0.001a*
Penyakit Ginjal Kronik	19 (3.1)	11 (6.5)	8 (1.8)	0.003a*
Penyakit Paru Kronik	19 (3.1)	2 (1.2)	17 (3.8)	0.088a
Penyakit Hati Kronik	5 (0.8)	1 (0.6)	4 (0.9)	1.000b
Keganasan	14 (2.3)	2 (1.2)	12 (2.7)	0.370b
Autoimun	6 (1)	1 (0.6)	5 (1.1)	1.000b
Stroke Akut	17 (2.8)	9 (5.3)	8 (1.8)	0.017a*
HIV	2 (0.3)	0 (0)	2 (0.5)	1.000b
Reumatik	4 (0.7)	2 (1.2)	2 (0.5)	0.309b

Tabel 2. Karakteristik Klinis Subyek Penelitian dengan DM dan Tanpa DM

Derajat Keparahan COVID-19	Total n=612	Kelompok		Nilai p
		DM n=170	Tanpa DM n=442	
Asimptomatik	27 (4.4)	3 (1.8)	24 (5.4)	<0.001a*
Ringan	200 (32.7)	37 (21.8)	163 (36.9)	
Sedang	243 (39.7)	63 (37.1)	180 (40.7)	
Berat-Kritis	142 (23.2)	67 (39.4)	75 (17.0)	
Luaran pasien	n=552	n=147	n=145	
Sembuh	506 (91.7)	128 (87.1)	378 (93.3)	0.019a*
Meninggal	46 (8.3)	19 (12.9)	27 (6.7)	
Laboratorium				
GDS (mg/dl)	123 (103 - 165)	224 (163 - 288)	112 (97 - 131)	<0.001c*
HbA1c, n=163	8.4 (6.6-10.4)	9.2 (7.7- 10.7)	5.9(5.6-6.2)	<0.001c*

*Keterangan: Data kategorik dalam n (%), data numerik dalam median (IQR), uji yang digunakan aChi Square, bFisher Exact, cMann Whitney, *bermakna p<0.05*

Tabel 3. Perbedaan Parameter Hematologi Rutin pada Pasien COVID-19 dengan DM dan tanpa DM

Hematologi Rutin	Total n=612	Kelompok		Nilai p
		DM n=170	Tanpa DM n=442	
	Median (IQR	Median (IQR	Median (IQR	
Hemoglobin (gr/dl)	13.7 (12.6 - 14.9)	13.7 (12.7 - 14.9)	13.7 (12.5 - 14.9)	0.532
Hematokrit (%)	40.0 (36.8 - 43.2)	39.6 (36.6 - 42.7)	40.1 (37.1 - 43.3)	0.160
Jumlah Total Leukosit	7040 (5353 - 9430)	7645 (5923 - 10518)	6830 (5138 - 8967)	0.001*
Hitung Jenis Leukosit				
Basofil (%)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0.532
Eosinofil (%)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0.001*
Neutrofil batang (%)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0 (0 - 0)	0.033
Neutrofil segmen (%)	71 (62 - 78)	74 (66 - 80.25)	69 (61 - 78)	<0.001*
Limfosit (%)	20 (14 - 28)	18 (12 - 24)	21 (15 - 29)	<0.001*
Monosit (%)	7 (6 - 9)	7 (5 - 9)	8 (6 - 10)	0.024*
Trombosit (x1000)	253 (197 - 315)	251 (200 - 321)	253 (197 - 314.5)	0.587

*Keterangan: uji Mann Whitney, *bermakna p<0.05*

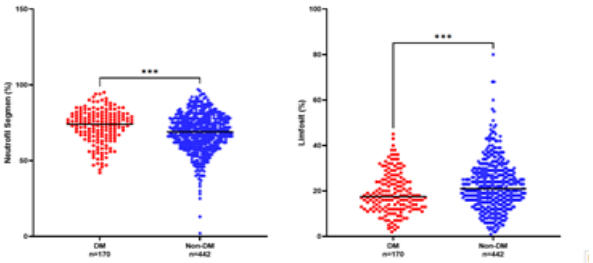
pok DM dibandingkan tanpa DM. Median kadar gula darah sewaktu pada lebih tinggi kelompok DM adalah 224 mg/dl sedangkan pada kelompok tanpa DM adalah 112 mg/dl. Median kadar HbA1c pada kelompok DM adalah 9.2% (7.7- 10.7%) dibandingkan tanpa DM 5.9% (5.6-6.3%). Kadar HbA1c hanya diperiksa 163 pasien dari 612 pasien (26.66%)

Perbandingan Parameter Hematologi Rutin pada Pasien COVID-19 dengan DM dan Tanpa DM

Pada DM ditemukan peningkatan lekosit, neutrofil segmen dan penurunan limfosit dibandingkan pada populasi tanpa DM. Leukosit dan neutrofil lebih tinggi pada subjek DM dibandingkan subjek tanpa DM, sedangkan limfosit lebih rendah pada subjek dengan DM dibandingkan subjek tanpa DM, secara uji statistik menunjukkan perbedaan yang bermakna (p<0.05). Kadar hemoglobin, hematokrit dan jumlah trombosit tidak ditemukan perbedaan bermakna di antara kedua kelompok (p>0.05).

Perbedaan NLR pada Pasien COVID-19 dengan DM dan Tanpa DM

Secara keseluruhan median NLR sebesar 3.6 (IQR: 2.3 – 5.7). Nilai median NLR pada kelompok DM lebih tinggi dibandingkan



*** $p < 0.001$

Gambar 2. Boxplot Perbedaan Parameter Hematologi Neutrofil dan Limfosit antara Subjek dengan DM dan tanpa DM

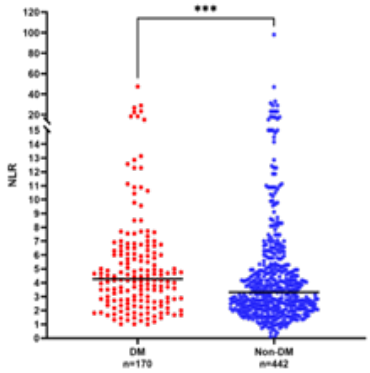
rat-kritis sebesar 4.8 (IQR: 3.0 – 6.8). Median NLR pada subjek DM dengan derajat keparahan ringan-sedang sebesar 4.1 (IQR: 2.3 – 6.2) vs derajat keparahan berat-kritis sebesar 4.8 (IQR: 3.0 – 6.8).

Hasil tersebut menunjukkan bahwa median NLR paling rendah pada subjek tanpa DM dengan derajat keparahan ringan sedang, hasil uji statistik menunjukkan perbedaan yang bermakna antara subjek tanpa DM dengan derajat keparahan ringan-sedang dibandingkan subjek DM dengan derajat keparahan

Tabel 4. Perbedaan NLR pada Pasien COVID-19 dengan DM dan Tanpa DM

Variabel	Total n=612	Kelompok		Nilai p
		DM n=170	Tanpa DM n=442	
	Median (IQR	Median (IQR	Median (IQR	
NLR	3.6 (2.3 - 5.7)	4.3 (2.7 - 6.4)	3.3 (2.1 - 5.1)	<0.001*

*Keterangan: uji Mann Whitney, *bermakna p<0.05 *** p< 0.001*



Gambar 3. Boxplot Distribusi NLR antara Subjek dengan DM dan Tanpa DM

pada kelompok tanpa DM. Pada kelompok DM ditemukan nilai NLR 4.3 dibandingkan kelompok tanpa DM yaitu 3.3, terdapat perbedaan bermakna pada kedua kelompok tersebut (p<0,001).

Perbedaan NLR Berdasarkan Derajat Keparahan COVID-19 pada Pasien dengan DM dan Tanpa DM

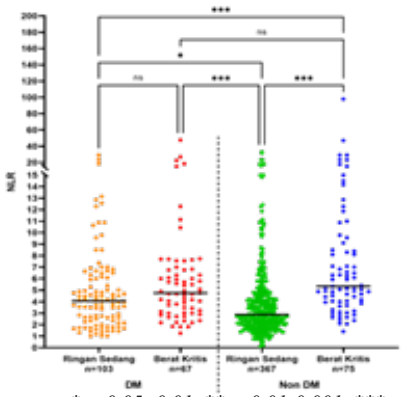
Median NLR derajat sakit berat-kritis meningkat dibandingkan ringan-sedang pada kedua kelompok baik kelompok DM dan tanpa DM. Subjek tanpa DM dengan derajat keparahan ringan-sedang sebesar 2.9 (IQR: 2.0- 4.0) vs derajat keparahan berat kritis sebesar 5.3 (IQR: 4.0 – 9.1). Subjek DM dengan derajat keparahan ringan-sedang sebesar 4.1 (IQR: 2.3 – 6.2) vs derajat keparahan berat-kritis, juga subjek tanpa DM dengan derajat keparahan berat kritis tabel 4.6 dan 4.7). Median NLR lebih tinggi pada subjek DM derajat ringan-sedang 4.1 (IQR: 2.3- 6.2) vs tanpa DM derajat ringan-sedang 2.9 (IQR: 2.0-4.0) dengan p < 0.001. Median NLR berbeda bermakna dengan subjek tanpa DM derajat ringan-sedang 2.9 (IQR: 2.0-4.0) vs DM derajat berat-kritis dengan derajat keparahan berat-kritis 4.8 (IQR: 3.0-6.8) dengan p < 0.001.

Derajat keparahan ringan sedang untuk subjek DM tidak berbeda bermakna dengan subjek DM dengan derajat keparahan berat-kritis, Median NLR subjek DM derajat keparahan ringan-sedang NLR 4.1 (2.3-6.2) vs subjek DM dengan derajat keparahan berat-kritis 4.8 (IQR 3.0-6.8) p=0.175. Subjek DM dengan derajat keparahan berat-kritis tidak berbeda bermakna dengan subjek tanpa DM dengan derajat keparahan berat-kritis. Median NLR subjek DM dengan derajat keparahan berat-kritis 4.8 (IQR 3.0-6.8) vs tanpa DM dengan derajat keparahan berat-kritis NLR 5.3 (4.0-9.1) p=0.616. Hasil uji beda menggunakan uji *Kruskall Wallis* ditemukan perbedaan pada parameter hematologi NLR antara pasien DM dan tanpa DM berdasarkan derajat keparahan penyakit COVID-19 (p<0,001).

Tabel 5. Perbedaan NLR terhadap Derajat Keparahan COVID-19

Variabel	Derajat COVID-19 Ringan Sedang		Derajat COVID-19 Berat Kritis		Nilai p
	Tanpa DM n=367	DM n=103	Tanpa DM n=75	DM n=67	
NLR	2.9 (2.0 – 4.0)	4.1 (2.3 – 6.2)	5.3 (4.0-9.1)	4.8 (3.0 – 6.8)	<0.001*

Keterangan: analisis menggunakan uji Kruskall Wallis



*Keterangan *p<0.05 -0.01, **p<0.01-0.001, ***p<0.001*

Gambar 4. Boxplot Distribusi NLR Berdasarkan DM dan Derajat Keparahan

Tabel 6. Analisis post-hoc NLR antar kelompok

Perbedaan antar kelompok	Nilai p
Non DM-Ringan Sedang vs DM-Ringan Sedang	<0.001*
Non DM-Ringan Sedang vs DM-Berat Kritis	<0.001*
Non DM-Ringan Sedang vs Non DM-Berat Kritis	<0.001*
DM-Ringan Sedang vs DM-Berat Kritis	0.175
DM-Ringan Sedang vs Non DM-Berat Kritis	<0.001*
DM-Berat Kritis vs Non DM-Berat Kritis	0.616

Keterangan: Analisis menggunakan uji Bonferroni correction

Diskusi

Pasien dengan DM datang dengan derajat keparahan yang lebih berat (berat-kritis) dibandingkan dengan kelompok tanpa DM (ringan dan sedang). Kendali glikemik yang tidak mencapai target berkontribusi terhadap terjadinya beragam komplikasi pada penyandang DMT2. Kendali glikemik yang buruk pada pasien DMT2 dapat menyebabkan terjadinya peningkatan *reactive oxygen species*, peningkatan sitokin pro-inflamasi, dan gangguan berbagai aspek respons imun seseorang.[19] Komorbiditas dan komplikasi jangka panjang dari hiperglikemia menahun juga diduga berkontribusi pada luaran buruk pasien DMT2 dengan COVID-19.[27]

Diabetes dapat menyebabkan penekanan fungsi sistem imun bawaan dan adaptif, yang meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas selama infeksi akut. Infeksi COVID-19 pada pasien diabetes dapat memicu kondisi stres dan meningkatkan sekresi hormon hiperglikemik seperti glukokortikoid dan katekolamin, sehingga menyebabkan peningkatan glukosa darah, variabilitas glukosa abnormal, dan komplikasi diabetes.[15,28] Hiperglikemi dan resistensi insulin dapat merangsang produksi molekul adhesi yang memediasi inflamasi jaringan dan meningkatkan sintesis *Advanced Glycation End Products* (AGEs), sitokin- sitokin proinflamasi dan stess oksidatif. Proses inflamasi tersebut menjadi dasar kecenderungan yang lebih tinggi terhadap infeksi dengan hasil yang lebih buruk pada pasien diabetes.[29] Kondisi patologis yang menyebabkan gangguan pada sel islet pankreas berkontribusi terhadap gangguan regulasi sekresi insulin dan glukagon, yang mengakibatkan terjadinya eksaserbasi hiperglikemia.[8]

Hiperglikemia selama perawatan rumah sakit, baik pada pasien diabetes dan non- diabetes, berhubungan dengan keluaran yang buruk seperti peningkatan lama rawat inap, komplikasi, dan mortalitas.[15,30,31] Penelitian menunjukkan kadar glukosa darah > 180mg/dL dikaitkan dengan manifestasi COVID-19 yang lebih berat dan luaran yang buruk, seperti peningkatan perawatan ICU, ventilasi mekanik, dan atau kematian.[32,33] Peningkatan kadar glukosa darah saat masuk rumah sakit merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya kasus kritis atau kematian di antara pasien-pasien yang tidak kritis (HR=1,30;95%CI:1,03-1,63).[34] Pencegahan COVID-19 pada pasien DM adalah regulasi gula darah, dengan melakukan pemantauan glukosa darah mandiri, menjaga asupan nutrisi, tetap menjaga aktifitas dan tersedianya obat anti diabetes dan pemberian vaksinasi

COVID-19.[35]

Kondisi hiperglikemia menyebabkan gangguan jumlah dan fungsi leukosit seperti penurunan kemotaksis, fagositosis, serta penurunan adheren dari *neutrofil polymorphoneutrophils* (PMN), gangguan monosit makrofag serta apoptosis dan gangguan fungsi komplemen.[18,36,37] Pada penelitian ini, leukosit dan neutrofil lebih tinggi pada subjek DM dibandingkan subjek tanpa DM, sedangkan limfosit lebih rendah pada subjek dengan DM dibandingkan subjek tanpa DM, secara uji statistik menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p<0.05$). Peningkatan kadar neutrofil dan penurunan limfosit berbeda bermakna pada kelompok DM dan juga pada kondisi berat-kritis dibandingkan kasus ringan-sedang pada kedua kelompok DM. Pasien COVID-19 dengan diabetes memiliki jumlah leukosit, jumlah neutrofil, dan NLR lebih tinggi.[38–40]

Neutrofil dan limfosit merupakan dua faktor utama yang sangat penting dalam patogenesis COVID-19.[21,23,41–43] Nilai median NLR pada kelompok DM lebih tinggi dibandingkan pada kelompok tanpa DM, didapatkan pada kedua kelompok derajat sakit ringan-sedang dan berat-kritis. NLR dikaitkan dengan risiko terjadinya kondisi klinis yang lebih berat dan prognosis yang buruk.[22,24,44] NLR pada pasien DM sudah meningkat pada kondisi derajat ringan-sedang, hal ini sesuai dengan adanya kondisi low-grade inflammation pada DM.[40] Liu et al, studi metanalisis oleh Simadibrata et al, Anurag et al, Shenoy melaporkan NLR secara signifikan lebih tinggi pada pasien DM dibandingkan mereka yang tidak memiliki DM.[15,42,45,46] Sampai saat ini belum ada konsensus yang menyepakati berapa nilai cut off NLR untuk infeksi COVID-19 baik pada populasi umum atau diabetes.[40]

Penderita COVID-19 dengan diabetes akan mengalami inflamasi yang hebat. Diabetes tidak hanya menyebabkan disfungsi epitel silia paru, peningkatan permeabilitas sistem vaskular, kerusakan epitel alveolus dan kolaps alveolar, tetapi juga berkontribusi dalam gangguan fungsi sistem imun. Diabetes dan COVID-19 secara sinergis merusak sistem imun dan respirasi. Kondisi keduanya dapat menyebabkan inflamasi hebat, hiperkoagulabilitas, bahkan tingkat kematian yang tinggi.[8,47–49] Penelitian ini mendapatkan bahwa median NLR subjek DM dengan derajat keparahan berat-kritis 4.8 (IQR 3.0-6.8) tidak berbeda bermakna dengan subjek tanpa DM dengan derajat keparahan berat-kritis NLR 5.3 (4.0-9.1) $p=0.616$. Hal ini dapat disebabkan pada infeksi COVID-19 berat- kritis sudah terjadi badai sitokin dan peningkatan NLR, sehingga tidak didapatkan perbedaan NLR pada kedua populasi.

Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami mediator inflamasi, pemeriksaan novel automated hematology parameters untuk melihat leukosit teraktivasi, *neutrophil granularity intensity* (Neut-GI) dan *neutrophil reactive intensity* (Neut-RI) yang mengkuantifikasi neutrofil teraktivasi, serta hematologi yang dapat merefleksikan limfosit reaktif, yaitu *reactive lymphocyte* (Re-Lymph) yang mengkuantifikasi limfosit reaktif secara total, *antibody-synthesizing lymphocytes* (AS-Lymph) yang mengkuantifikasi sel limfosit B atau sel plasma, serta pemeriksaan HFLC yang mengkuantifikasi limfosit atipik. Pemeriksaan novel automated hematology parameters merupakan pemeriksaan hematologi tambahan yang dapat membantu mendiagnosis penyebab demam akut termasuk COVID-19, akan tetapi masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami patogenesis derajat keparahan COVID-19 dengan diabetes.[50]

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan antara lain penelitian ini bersifat single center sehingga tidak dapat menggambarkan karakteristik populasi umum pasien terkonfirmasi COVID-19 di Jawa Barat ataupun Indonesia, pengambilan data berdasarkan data sekunder, tidak semua subjek diperiksakan kadar HbA1c serta data NLR dan gula darah sewaktu diambil saat awal masuk rumah sakit dan tidak diikuti secara serial, serta penelitian ini tidak mencari nilai *cut off* dari NLR.

Kesimpulan

Terdapat perbedaan parameter hematologi rasio neutrofil limfosit (NLR) antara pasien DM dan tanpa DM berdasarkan derajat keparahan penyakit COVID-19. Median NLR ditemukan lebih tinggi pada derajat berat-kritis vs derajat ringan-sedang pada kedua populasi. Hal ini menunjukkan pemeriksaan parameter hematologi NLR penting dilakukan dalam mengevaluasi derajat keparahan penyakit untuk semua pasien dengan COVID-19. Diperlukan suatu studi lanjutan untuk mendapatkan nilai cut off NLR pada pasien DM berdasarkan derajat keparahan COVID-19 sehingga parameter NLR dapat dijadikan salah satu pertimbangan dalam menentukan indikasi perawatan pasien COVID-19 dengan diabetes.

Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi terkini perkembangan COVID-19. [cited 2022 Jul 24];Available from: https://infeksiemerging.kemkes.go.id
2. Informasi terbaru seputar penanganan COVID-19 di Indonesia oleh Pemerintah. | Covid19.go.id. [cited 2023 Apr 13];Available from: https://covid19.go.id/id
3. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. Diabetic medicine. 2006 Jun;23(6):623-8.
4. Burhan E, Susanto A, Nasution S, Ginanjar E, Pitoyo C, Susilo A. Pedoman Tatalaksana COVID-19. 2021;
5. Shenoy S. SARS-CoV-2 (COVID-19), viral load and clinical outcomes; lessons learned one year into the pandemic: A systematic review. World J Crit Care Med 2021;10(4):132–50.
6. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol 2020;20(6):363–74.
7. Saha S, Al-Rifai RH, Saha S. Diabetes prevalence and mortality in COVID-19 patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. J Diabetes Metab Disord 2021;20(1):939–50.
8. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. Diabetes research and clinical practice. 2020 Apr 1;162:108142.
9. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev 2020;14(3):211–2.
10. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. Metabolism 2020;107:154217.
11. Wang W, Lu J, Gu W, Zhang Y, Liu J, Ning G. Care for diabetes with COVID-19: Advice from China. J Diabetes 2020;12(5):417–9.
12. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med 2020;8(4):e21.
13. Rio C del, Malani PN. COVID-19—New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. JAMA 2020;323(14):1339.
14. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. Jama. 2020 Apr 28;323(16):1574-81.
15. Zhou T, Hu Z, Yang S, Sun L, Yu Z, Wang G. Role of Adaptive and Innate Immunity in Type 2 Diabetes Mellitus. J Diabetes Res 2018;2018:7457269.
16. Ferlita S, Yegiazaryan A, Noori N, Lal G, Nguyen T, To K, Venketaraman V. Type 2 diabetes mellitus and altered immune system leading to susceptibility to pathogens, especially Mycobacterium tuberculosis. Journal of clinical medicine. 2019 Dec 16;8(12):2219.
17. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. Indian J Endocrinol Metab 2012;16(Suppl1):S27–S36.
18. Shilling AM, Raphael J. Diabetes, Hyperglycemia, and Infections. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2008;22(3):519–35.
19. Milosevic D, Panin VL. Relationship between hematological parameters and glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients. J Med Biochem 2019;38(2):164–71.
20. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, Xie J, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020 Jul 1;146(1):89-100.
21. Fan BE, Chong VC, Chan SS, Lim GH, Lim KG, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. American journal of hematology. 2020 Mar 19;95(6):E131-4.
22. Yang A-P, Liu J, Tao W, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. Int Immunopharmacol 2020;84:106504.
23. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, Weng Z, Yang L. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. International journal of infectious diseases. 2020 Jul 1;96:131-5.
24. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mort
25. Soelistijo SA, Suastika K, Lindarto D. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2021. PB. Perkeni, 2021.

26. Neurath MF. COVID-19 and immunomodulation in IBD. Gut 2020;69(7):1335–42.
27. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8(9):782–92.
28. Wang A, Zhao W, Xu Z, Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. Diabetes Res Clin Pract 2020;162:108118.
29. Mortaz E, Tabarsi P, Varahram M, Folkerts G, Adcock IM. The Immune Response and Immunopathology of COVID-19. Front Immunol 2020;11:2037.
30. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG,et al. Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes care. 2004 Feb 1;27(2):553-91.
31. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9(3):174–88.
32. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, et al. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. Ann Med 53(1):103–16.
33. Singh AK, Singh R. Does poor glucose control increase the severity and mortality in patients with diabetes and COVID-19? Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev 2020;14(5):725–7.
34. Wu J, Huang J, Zhu G, Wang Q, Huang Y, Yu Y, et al. Elevation of blood glucose level predicts worse outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. BMJ Open Diabetes Research and Care. 2020 Jun 1;8(1):e001476.
35. Chee YJ, Tan SK, Yeoh E. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. J Diabetes Investig 2020;11(5):1104–14.
36. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). FEMS Immunol Med Microbiol 1999;26(3–4):259–65.
37. McInerney M, Alexander L, Morran M, Pietropaolo M. Innate Immunity, Toll-Like Receptors, and Diabetes. Curr Immunol Rev 2009;5(2):111–21.
38. Zhou W, Ye S, Wang W, Li S, Hu Q, Masaki T. Clinical Features of COVID-19 Patients with Diabetes and Secondary Hyperglycemia. J Diabetes Res 2020;2020:1–9.
39. Zhang W, Li C, Xu Y, et al. Hyperglycemia and Correlated High Levels of Inflammation Have a Positive Relationship with the Severity of Coronavirus Disease 2019. Mediators Inflamm 2021;2021:1–9.
40. Hussain M, Babar MZM, Akhtar L, Hussain MS. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR): A well assessment tool of glycemic control in Type-2 diabetic patients. Pak J Med Sci [homepage on the Internet] 2017 [cited 2023 Apr 21];33(6). Available from: http://pjms.com.pk/index.php/pjms/article/view/12900
41. Li X, Liu C, Mao Z, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2020;24(1):647.
42. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. Am J Emerg Med 2021;42:60–9.
43. Liu L, Zheng Y, Cai L. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, a critical predictor for assessment of disease severity in patients with COVID-19. Int J Lab Hematol 2021;43(2):329–35.
44. Zheng Y, Zhang Y, Chi H. The hemocyte counts as a potential biomarker for predicting disease progression in COVID-19: a retrospective study. Clin Chem Lab Med CCLM 2020;58(7):1106–15.
45. Anurag A, Jha PK, Kumar A. Differential white blood cell count in the COVID-19: A cross-sectional study of 148 patients. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev 2020;14(6):2099–102.
46. Shenoy GC, Ramaiah M, Kamaraddi S, Somashekar P, Subramanya SK. Comparison of neutrophil-lymphocyte ratio among severe acute respiratory illness COVID-19 positive and negative patients and to correlate with disease severity. Int J Adv Med 2021;8(8):1120.
47. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C,et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes/metabolism research and re-

views. 2020 Oct;36(7):e3319.
48. Abdi A, Jalilian M, Sarbarzeh PA, Vlais-avljevic Z. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. Diabetes Res Clin Pract 2020;166:108347.
49. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. Diabetes Metab Syndr 2020;14(4):303–10.
50. Prodjosoewojo S, Riswari SF, Djauhari H, et al. A novel diagnostic algorithm equipped on an automated hematology analyzer to differentiate between common causes of febrile illness in Southeast Asia. PLoS Negl Trop Dis 2019;13(3):e0007183.