

PENGARUH NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO DENGAN NILAI D-DIMER PADA PASIEN COVID-19

The Effect of Neutrophil Lymphocyte Ratio and D-Dimer Values in Covid-19 Patients

Ariezka Tiffani^{1*}, Nina Marlina^{2*}, Fusvita Merdekawati^{3*}, Yogi Khoirul Abror^{4*},
Irmawanty Setiaputri^{5*}.

1, 2, 3, 4* Poltekkes Kemenkes Bandung, Program Studi Sarjana Terapan, Jurusan
Teknologi Laboratorium Medis
5* RS. Paru Dr. H.A. Rotinsulu
Email: ariezka126@gmail.com

ABSTRACT

The SARS-COV-2 coronavirus pandemic, which spread around the end of 2019, was first identified in Wuhan, China. The respiratory tract is attacked by the SARS-COV-2 virus. The Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) can detect virus-induced inflammation and can increase the NLR. D-dimer indicates coagulation and higher plasma levels. A prognostic indicator of disease-exacerbating outcomes is the D-dimer value. Biomarkers for determining the severity of Covid-19 include NLR and D-dimer. This study aims to determine the effect of NRL and D-dimer values in Covid-19 patients. The design of this study is an analytical survey or investigation of how and why health events occur by collecting data using primary data, in this case by examining the dynamics of the effect of the values NRL and D-dimer in Covid-19 patients. This research was conducted in R.S. Dr. H.A. Rotinsulu with a sample of 30 people, the method of taking venous blood samples using a vacutainer. The results of the study show an overview of the NRL in 30 Covid-19 patients, namely 1 patient or 3.33% showed normal NRL and 29 patients or 96.67% showed high NRL. Meanwhile, an overview of the D-dimer values in 30 Covid-19 patients, namely 3 patients or 10% showed normal D-dimer values and 27 patients or 90% showed high D-dimer values. The results of the Spearman correlation analysis test for the effect of NRL and the D-dimer values in Covid-19 patients obtained a p-value or sig of $0.893 > 0.05$, so it was concluded that there was a very weak effect of the NRL and the D-dimer value in Covid-19 patients.

Keywords: Covid-19, D-dimer, Neutrophil Lymphocyte Ratio.

ABSTRAK

Pandemi coronavirus atau SARS-COV-2 yang menyebar sekitar akhir tahun 2019, teridentifikasi pertama kali di Wuhan, Cina. SARS-COV-2 termasuk virus yang menyerang saluran pernapasan. *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) dapat mendeteksi peradangan yang dipicu oleh virus dan dapat meningkatkan NLR. D-dimer mencerminkan koagulasi, peningkatan nilai D-dimer plasma adalah faktor prognostik untuk hasil yang memperburuk penyakit. NLR dan D-dimer adalah biomarker untuk memprediksi tingkat keparahan Covid-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh antara NLR dengan nilai D-dimer pada pasien Covid-19. Desain penelitian ini adalah survei analitik atau investigasi bagaimana dan mengapa peristiwa kesehatan terjadi dengan cara pengumpulan data menggunakan data primer, dalam hal ini dengan mengkaji dinamika pengaruh antara nilai NLR dan D-dimer pada pasien Covid-19. Penelitian ini dilakukan di RS. Paru Dr. H.A. Rotinsulu dengan sampel sebanyak 30 orang, cara pengambilan sampel darah vena menggunakan vacutainer. Hasil penelitian menunjukkan gambaran NLR pada 30 pasien Covid-19 yaitu 1 pasien atau 3,33% menunjukkan NLR normal dan 29 pasien atau 96,67% menunjukkan NLR tinggi. Sedangkan gambaran nilai D-dimer pada 30 pasien Covid-19 yaitu 3 pasien atau 10% menunjukkan nilai D-dimer normal dan 27 pasien atau 90% menunjukkan nilai D-dimer tinggi. Hasil uji analisis korelasi *Spearman* pengaruh antara NLR dan nilai D-dimer pada pasien Covid-19 diperoleh nilai *p-value* atau sig sebesar $0.893 > 0.05$, sehingga disimpulkan terdapat pengaruh yang sangat lemah antara NLR dengan nilai D-dimer pada pasien Covid-19.

Kata kunci : Covid-19, D-dimer, *Neutrophil Lymphocyte Ratio*.

PENDAHULUAN

Pada akhir tahun 2019, pertama kali muncul *coronavirus* di Wuhan, China, dan dengan cepat menyebar ke seluruh dunia. Pandemi ini menyebar dengan cepat; per 19 Mei 2020, terdapat 4.943.077 kasus di 212 negara, dengan angka kematian 321.998¹.

Istilah "*Coronavirus*" mengacu pada virus yang mempengaruhi sistem pernapasan. Mukosa sistem pernapasan dan sel epitel berfungsi sebagai target utama virus penyebab infeksi pada saluran pernapasan, yang dapat menyebabkan kerusakan organ². Intensitas infeksi Covid-19 ini ditentukan oleh variabel virus yang menggunakan respon imun. Intensitas infeksi virus dipengaruhi oleh efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan sistem kekebalan tubuh³.

Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) dan D-dimer adalah biomarker untuk memprediksi tingkat keparahan COVID-19. NLR mencerminkan status peradangan, sedangkan D-dimer mencerminkan koagulasi, dua aspek psikopatologis utama dari COVID-19^{4,5}. Zat peradangan yang terkait dengan virus dapat mengaktifkan neutrofil, meskipun limfosit memainkan peran utama dalam respons imunologis manusia yang disebabkan oleh infeksi virus. Peradangan sistematis, di sisi lain, sangat menurunkan limfosit dengan menekan imunitas seluler secara signifikan. Dengan demikian, peningkatan NLR dapat disebabkan oleh peradangan virus⁶.

Pemeriksaan NLR adalah cara yang cepat untuk mendeteksi peradangan pada awal pemeriksaan laboratorium yang digunakan dalam diagnosis, pengobatan dan evaluasi prognosis pneumonia karena memiliki nilai dalam menunjukkan status inflamasi pasien secara keseluruhan⁷.

Sedangkan pemeriksaan D-Dimer, beberapa studi telah

menunjukkan bahwa peningkatan nilai D-dimer plasma adalah faktor prognostik untuk hasil yang memperburuk penyakit pernapasan⁸. Pada pasien dengan *Community-Acquired Pneumonia* (CAP) berat dan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), tingkat D-dimer dilaporkan tinggi, dan berfungsi sebagai biomarker prognostik⁹.

Karena nilai NLR dan D-dimer lebih tinggi pada pasien yang meninggal daripada pasien yang bertahan hidup, maka pemeriksaan NLR dan D-dimer berguna untuk merawat pasien dengan infeksi Covid-19¹⁰.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran serta pengaruh NLR dan D-dimer pada pasien Covid-19.

METODE

Desain penelitian ini, bagaimana hubungan antara nilai NLR dan nilai D-dimer pada pasien Covid-19 diperiksa dengan menggunakan survei analitik atau pendekatan studi yang mengkaji bagaimana dan mengapa masalah kesehatan muncul.

Tempat penelitian dilakukan di RS Paru Dr. H.A. Rotinsulu. Pada penelitian ini, sumber utama data pada penelitian ini adalah pemeriksaan NLR dan D-dimer dari pasien terkonfirmasi Covid-19 yang dirawat di RS Paru Dr. H.A. Rotinsulu dengan sampel sebanyak 30 orang.

Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari – Maret 2023. Cara pengumpulan data yang didapatkan dari hasil pemeriksaan NLR dan D-dimer pada pasien terkonfirmasi Covid 19 yang dirawat di RS Paru Dr. H.A. Rotinsulu yang sebelumnya telah mendapatkan *informed consent* dari peneliti. Pemeriksaan NLR dilakukan menggunakan metode impedance dengan alat *Sysmex XN 450*, sedangkan untuk D-dimer

menggunakan metode ELFA dengan alat *Mini Vidas*.

Teknik pengambilan sampel darah vena dengan menggunakan *vacutainer*, dan dilakukan analisis kuantitatif dengan prosedur komputerisasi untuk mengolah dan mengevaluasi data yang dikumpulkan dari hasil pemeriksaan.

Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini diantaranya untuk alat adalah *Hematology Analyzer XNL-450*, *Immunology Analyzer Mini Vidas*, APD) torniquet, swab alkohol, spuit, tabung *vacutainer* dengan antikoagulan K3-EDTA, tabung *vacutainer* dengan antikoagulan Na sitrat, plester, mikropipet, tip kuning, dan tip biru.

Sedangkan bahan yang digunakan adalah material QC level 1, level 2, dan level 3 XNL-450, material standar D-dimer, material QC level 1 D-dimer, material QC level 2 D-dimer, strip reagen D-dimer, SPR D-dimer, dan spesimen darah pasien.

Uji Korelasi *Pearson Product Moment*, yaitu analisis statistik yang dilakukan jika data berdistribusi normal, dilakukan setelah uji normalitas dengan taraf signifikan 5%. Jika data tidak terdistribusi secara normal, maka menggunakan uji korelasi *Spearman*. Penelitian ini telah disetujui oleh komite etik dengan No.LB 01.02/1314/2023.

HASIL

Hasil penelitian pemeriksaan NRL dan D-dimer dengan menggunakan sebanyak 30 sampel pasien terkontaminasi Covid-19 pada bulan Januari sampai Maret 2023 yang disajikan sebagai berikut pada Tabel 1. dan Tabel 2:

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan NRL

Hasil NRL	Frekuensi	Persentase (%)	NRL
Normal (1-3)	1	3.33	1,57
Tinggi (> 3)	29	96.67	3,39 – 39,80
Jumlah	30	100	

Berdasarkan Tabel 1. terdapat 1 pasien Covid-19 dengan hasil NRL normal yaitu 1,57 dan 29 pasien Covid-19 memiliki NRL tinggi yaitu antara 3,39 sampai 39,80.

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan D-dimer

Hasil D-dimer (ng/mL)	Frekuensi	Persentase (%)	Nilai D-dimer (ng/mL)
Normal (< 500)	3	10	374,87 – 434,56
Tinggi (≥ 500)	27	90	582,75 – 11328,0
Jumlah	30	100	

Berdasarkan Tabel 2. terdapat 3 pasien Covid-19 dengan nilai D-dimer yang normal yaitu antara 374,87 sampai 434,56 ng/mL, dan 27 pasien Covid-19 dengan nilai D-dimer yang tinggi yaitu antara 582,75 sampai 11328 ng/mL.

Dengan menggunakan uji normalitas, hasil pengolahan data pemeriksaan diolah seperti pada Tabel 3. sebagai berikut:

Tabel 3. Hasil Uji Normalitas

	Tests of Normality		
	Statistic	df	Sig.
NLR	0.733	30	0.000
D-Dimer	0.667	30	0.000

Dari hasil Tabel 3. diketahui bahwa uji normalitas kedua variabel mencapai nilai sig sebesar 0,000 yang menunjukkan bahwa distribusi data penelitian tidak normal. Kemudian dilanjutkan dengan uji korelasi *Spearman*, dan hasilnya ditampilkan pada Tabel 4 sebagai berikut:

Tabel 4. Hasil Uji Korelasi Spearman

	NLR	D-dimer
Spearman's Rho	Correlation Coefficient	1,000
	Sig.	,893
	N	30
D-dimer	Correlation Coefficient	,026
	Sig.	,893
	N	30

Diperoleh nilai *p-value* atau sig sebesar 0,893 berdasarkan hasil uji analisis korelasi *Spearman* untuk melihat hubungan antara NRL dengan nilai D-dimer pada pasien Covid-19. Nilai ini melebihi $\alpha=0,05$ dan menunjukkan hubungan yang positif, meskipun tidak signifikan secara statistik. Hubungan tersebut memiliki nilai 0,026 yang sangat lemah.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa pada 96,67% pasien dengan Covid-19 yang dikonfirmasi, NRL tinggi. Menurut Liu *et al.*, tahun 2020 pasien Covid-19 dengan usia ≥ 50 tahun dan $NLR \geq 3,13$ menunjukkan penyakit yang parah. Terdapat pasien dengan Covid-19 yang berusia 21 tahun dan memiliki NRL normal 1,57. Hal ini dimungkinkan karena pada usia 21 tahun yang dianggap sebagai masa remaja, jumlah dan fungsi sel neutrofil dan limfosit masih dalam keadaan normal dan seiring bertambahnya usia maka fungsi sel-sel di dalam tubuh akan menurun sehingga berpengaruh pada NRL. Pasien lansia cenderung memiliki NRL yang tinggi dapat disebabkan karena pertahanan tubuh yang menurun¹¹

NRL seringkali lebih besar pada pasien dengan infeksi Covid-19 yang parah karena pasien ini seringkali memiliki jumlah limfosit yang lebih rendah dan jumlah neutrofil yang lebih tinggi¹².

Respons imun manusia terhadap infeksi virus memerlukan limfosit, tetapi peradangan sistemik secara signifikan merusak imunitas seluler, menyebabkan penurunan limfosit T CD4+ dan peningkatan sel T

penekan CD8+. Dengan demikian, peradangan yang disebabkan oleh virus dapat menyebabkan peningkatan NRL dan penurunan jumlah limfosit.

Selain itu, pasien dengan infeksi virus parah lebih mungkin untuk koinfeksi dengan bakteri, karena fungsi kekebalan tubuh yang rendah, yang akan menjadi alasan lain yang mungkin untuk menjelaskan peningkatan tingkat neutrofil¹¹. Hal ini dapat menjelaskan bahwa pasien Covid-19 dengan infeksi virus yang ringan menunjukkan hasil NRL yang normal, sedangkan pasien dengan koinfeksi bakteri dapat menyebabkan NRL yang tinggi. Mayoritas pasien Covid-19 dalam penelitian ini juga mengidap TB, yang menunjukkan bahwa infeksi bakteri ko-TB pada pasien Covid-19 dapat memperburuk NRL.

Pada pemeriksaan D-dimer dalam penelitian ini, 90% pasien terkonfirmasi Covid-19 memiliki nilai D-dimer yang tinggi dengan rata-rata 2381.71 ng/ml. Dalam penelitian Ozen *et al.*, pada tahun 2021, kadar D-dimer yang cenderung meningkat seiring memburuknya kondisi klinis pasien Covid-19, berhubungan langsung dengan tingkat keparahan pneumonia pada pasien Covid-19⁸.

SARS-CoV-2 menembus sel melalui reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2)* pada permukaan sel. Banyak organ, termasuk sel endotel, mengekspresikan ACE2. Telah dilaporkan bahwa SARS-CoV-2 dapat secara langsung menginfeksi organoid pembuluh darah manusia¹³. COVID-19 yang parah dikaitkan dengan infeksi langsung dan mengakibatkan cedera sel endotel oleh virus. Ini menghasilkan pelepasan konstituen sel endotel, seperti faktor von Willebrand multimer dan aktivator plasminogen. Pelepasan kedua jenis jaringan aktivator plasminogen dan aktivator plasminogen tipe urokinase menyebabkan peningkatan generasi

plasmin dan dapat menjelaskan peningkatan berlebihan tingkat D-dimer¹⁴.

Menurut penelitian terdahulu yang dilakukan Rostami, M., & Mansouritorghabeh, H pada tahun 2020 menunjukkan prognosis buruk terkait dengan peningkatan 3 hingga 4 kali lipat konsentrasi D-dimer pada tahap awal penyakit Covid-19. Selain itu, pasien dengan Covid-19 mungkin mengalami peningkatan kadar D-dimer karena kondisi yang mendasarinya seperti kanker diabetes, stroke, dan kehamilan dapat menyebabkan peningkatan nilai D-dimer. Hal ini menjelaskan bagaimana kondisi komorbiditas dapat membuat kondisi pasien Covid-19 menjadi lebih buruk dan resiko kematian yang tinggi¹⁵.

Menurut Rotty *et al.*, tahun 2022, NLR sebagai penanda inflamasi dan D-dimer sebagai penanda koagulasi mampu memprediksi keparahan Covid-19. Dilihat dari hasil pemeriksaan NLR dan D-dimer pada pasien Covid-19 pada penelitian ini, keduanya menunjukkan hasil yang tinggi. Ada pula pasien dengan hasil NLR yang normal dan D-dimer yang normal pula, hal ini disebabkan karena usia pasien yang masih remaja dan tidak memiliki penyakit penyerta¹⁶.

Selain itu ada pula pasien dengan nilai NLR yang tinggi tetapi nilai D-dimer yang normal. Hal tersebut terjadi karena adanya koinfeksi dengan virus lain seperti HIV dan dengan bakteri TBC sehingga menyebabkan NLR tinggi, tetapi D-dimer dalam batas normal karena pasien tersebut tidak memiliki penyakit penyerta non infeksi.

Hasil uji korelasi *Spearman* menunjukkan nilai korelasi sebesar 0,026 yang menunjukkan pengaruh yang sangat lemah. Namun begitu, menggabungkan pemeriksaan NLR dan D-dimer dapat menghasilkan akurasi prognostik yang lebih baik.

Hasil pemeriksaan NLR dan D-dimer terutama jika digabungkan, merupakan prediktor kuat risiko kematian untuk pasien dengan Covid-19 parah. Tes ini disarankan dimasukkan ke dalam evaluasi umum risiko kematian pasien dengan Covid-19 yang parah karena signifikansi klinisnya. Selain itu, pemeriksaan NLR dan D-dimer juga dapat digunakan untuk membantu klinisi dalam terapi obat untuk pasien Covid-19.

SIMPULAN

Hasil uji korelasi *Spearman*, hanya ada sedikit pengaruh antara *Neutrophil Lymphocyte Ratio* dan nilai D-dimer pada pasien Covid-19 dengan nilai *p-value* sebesar 0,893.

DAFTAR RUJUKAN

1. Worldometer. Coronavirus update (Live): 1,925,224 cases and 119,702 deaths from COVID-19 virus pandemic [Internet]. Worldometers. 2020. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Arianto, D., & Sutrisno, A. (2021). Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini Coronavirus Disease 2019: Review of Current Literatures. *Jurnal Penelitian Transportasi Laut*, 22(2), 97–110. <https://doi.org/10.25104/transla.v22i2.1682>
3. Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., Pan, P., Wang, W., Hu, D., Liu, X., Zhang, Q., & Wu, J. (2020). Coronavirus infections and immune responses. In *Journal of Medical Virology* (Vol. 92, Issue 4, pp. 424–432). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
4. Tang, Y., Liu, J., Zhang, D., Xu, Z., Ji, J., & Wen, C. (2020). Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Frontiers in Immunology*, 11(July), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01708>
5. Poudel, A., Poudel, Y., Adhikari, A., Aryal, B. B., Dangol, D., Bajracharya,

- T., Maharjan, A., & Gautam, R. (2021). D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS ONE*, *16*(8 August 2021). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.025646>
6. Yang, A. P., Liu, J. ping, Tao, W. qiang, & Li, H. ming. (2020). The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*, *84*(February), 106504. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>
7. Faria, S. S., Fernandes, P. C., Silva, M. J. B., Lima, V. C., Fontes, W., Freitas, R., Eterovic, A. K., & Forget, P. (2016). The neutrophil-to-lymphocyte ratio: A narrative review. *Ecancermedicalscience*, *10*, 1–12. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.702>
8. Ozen, M., Yilmaz, A., Cakmak, V., Beyoglu, R., Oskay, A., Seyit, M., & Senol, H. (2021). D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*, *40*, 55–59. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.023>
9. Garcia-Olivé, I., Sintes, H., Radua, J., Abad Capa, J., & Rosell, A. (2020). D-dimer in patients infected with COVID-19 and suspected pulmonary embolism. *Respiratory Medicine*, *169*. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106023>
10. Ye, W., Chen, G., Li, X., Lan, X., Ji, C., Hou, M., Zhang, D., Zeng, G., Wang, Y., Xu, C., Lu, W., Cui, R., Cai, Y., Huang, H., & Yang, L. (2020). Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respiratory Research*, *21*(1). <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01428-7>
11. Liu, Y., Du, X., Chen, J., Jin, Y., Peng, L., Wang, H. H. X., Luo, M., Chen, L., & Zhao, Y. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*, *81*(1), e6–e12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>
12. Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, *71*(15), 762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
13. Jimeno, S., Ventura, P. S., Castellano, J. M., García-Adasme, S. I., Miranda, M., Touza, P., Lllana, I., & López-Escobar, A. (2021). Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *European Journal of Clinical Investigation*, *51*(1). <https://doi.org/10.1111/eci.13404>
14. Kaushansky, K., Prchal, J. T., Burns, L. J., Lichtman, M. A., Levi, M., & Linch, D. C. (2021). *Hematology* (10th ed.). McGraw Hill.
15. Rostami, M., & Mansouritorghabeh, H. (2020). D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Review of Hematology*, *13*(11), 1265–1275. <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1831383>
16. Rotty, L., Kurube, J., Harijanto, P. N., Wantania, F., Haroen, H., Hendratta, C., Lasut, P., Kawengian, C., & Adiwinata, R. (2022). The Correlation between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with C-reactive Protein and D-dimer Level among Indonesian COVID-19 Cases. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, *10*, 335–338. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.8545>