

Analisis Hubungan NLR, D-dimer dan Saturasi Oksigen dengan Derajat Keparahan COVID-19 di RSU Kaliwates Jember

Analysis of the Relationship between Laboratory Biomarkers and the Severity of COVID-19 at Kaliwates General Hospital Jember

Muhammad Nadzir Ansharullah Akbar^{1*)}, Angga Mardro Rahardjo², Dita Diana Parti³, Elly Nurus Sakinah⁴

¹Emergency Departement, Kaliwates General Hospital, Jember Indonesia

²Departement of Public Health, Faculty of Medicine, University of Jember, Indonesia

³Departement of Obstetry and Gyneacology, Faculty of Medicine, University of Jember, Indonesia

⁴Departement of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Jember, Indonesia

Article Info

Article History:

Received: January 6, 2022

Accepted: February 3, 2022

Published: February 28, 2022

*)Corresponding author:

E-mail: muh.nadzir.mn@gmail.com

How to cite this article:

Akbar, N.A., Rahardjo, A.M., Parti, D.D., Sakinah, E.N. (2022). Analysis of the Relationship between Laboratory Biomarkers and the Severity of COVID-19 at Kaliwates General Hospital Jember. Journal of Agromedicine and Medical Sciences, 8(1), 51-55.

<https://doi.org/10.19184/ams.v8i1.2906>

2

Abstrak

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) telah menjadi permasalahan kesehatan dunia sejak WHO menetapkan penyakit tersebut sebagai pandemi. Pada bulan Juli 2021, Indonesia mengalami lonjakan kasus yang sangat tajam dan peningkatan mortalitas akibat COVID-19 termasuk juga di RSU Kaliwates Jember. Biomarker labora-torium berupa Neutrophile Lymphocyte Ratio (NLR), D-dimer, dan SpO2 dapat digunakan sebagai petunjuk untuk menilai derajat keparahan pasien COVID-19. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional menggunakan Cross Sectional Study dengan tujuan untuk mengetahui hubungan antara biomarker laborato-rium dengan derajat keparahan COVID 19 di RSU Kaliwates Jember. Penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien COVID-19 selama bulan Juli 2021 sejumlah 50 sampel. Hasil penelitian ini dilakukan uji korelasi Spearman dan didapatkan bahwa terdapat korelasi antara nilai NLR dan saturasi oksigen dengan derajat keparahan COVID-19, namun tidak ada hubungan antara kadar D-dimer dengan dera-jat keparahan COVID-19. Kesimpulan penelitian ini adalah bahwa biomarker NLR dan saturasi oksigen dapat digunakan sebagai prediktor derajat keparahan COVID-19.

Kata Kunci: Coronavirus, COVID-19, NLR, saturasi oksigen, derajat keparahan

Abstract

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) has become a global health problem since the WHO declared the disease a pandemic. In July 2021, Indonesia experienced a very sharp spike in cases and an increase in mortality due to COVID-19, including at the Kaliwates General Hospital in Jember. Laboratory biomarkers in the form of Neutro-phile Lymphocyte Ratio (NLR), D-dimer, and SpO2 can be a clue to assess the severity of COVID-19 patients. This research is an observational analytical study using a Cross Sectional Study with the aim of knowing the relationship between laboratory biomarkers and the severity of COVID 19 at RSU Kaliwates Jember. This study uses secondary data in the form of medical records of COVID-19 patients during July 2021 with a total of 50 samples. The results of this study were carried out by the Spearman correlation test and it was found that there was a correlation between NLR values and oxygen saturation with the severity of COVID-19, but there was no relationship between D-dimer levels and the severity of COVID-19. The conclusion of this study is that NLR bi-omarkers and oxygen saturation can be used as predictors of the severity of COVID-19.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, NLR, oxygen saturation, severity



This is an open-access article distributed under the term of the Creative Commons Attribution License

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work id properly credited

Pendahuluan

World Health Organization (WHO) telah menetapkan Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) sebagai pandemi dunia pada 11 Maret 2020. COVID 19 disebabkan oleh virus *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang menyebar sangat cepat ke hampir semua negara, termasuk Indonesia, hanya dalam waktu beberapa bulan (Frater, Zini, d'Onofrio, & Rogers, 2020). Pada bulan Juli 2021, Indonesia mengalami lonjakan kasus COVID-19 yang sangat tajam dan diiringi dengan meningkatnya angka mortalitas akibat COVID-19. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, jumlah kasus konfirmasi COVID-19 per tanggal 2 Oktober 2021 di Indonesia sebanyak 4.218.142 kasus, dengan 395.684 kasus terjadi di Jawa Timur (Dinkes Jatim, 2021). Jumlah kasus konfirmasi COVID-19 di Kabupaten Jember menurut Satuan Tugas Penanganan COVID-19 Kabupaten Jember per tanggal 2 Oktober 2021 sebanyak 16.093 kasus, kasus sembuh sebanyak 14.597 orang, dan kasus meninggal sebanyak 1.436 orang (8,92%) dan RSUD Kaliwates merupakan salah satu rumah sakit rujukan COVID di kabupaten Jember.

Pasien COVID-19 mengalami kondisi hiperin-flamasi atau peningkatan sitokin proinflamasi atau yang sering disebut "badai sitokin". Peningkatan sitokin proinflamasi ditandai dengan meningkatnya kadar leukosit di darah perifer. Pasien COVID-19 juga mengalami peningkatan aktivasi kaskade koagulasi. Gangguan koagulasi dapat meningkatkan resiko terjadinya trombotik dan tromboemboli vena maupun arteri sehingga berakibat pada kematian (Sandor-Keri, Benedek, Poxa, & Benedek, 2021). Identifikasi biomarker laboratorium sangat penting dilakukan untuk mengetahui tingkat keparahan COVID-19 agar dapat membantu menentukan langkah penanganan yang tepat sehingga dapat menurunkan angka mortalitas. Biomarker laboratorium yang biasanya diperiksa pada pasien COVID-19 ialah *prothrombin time* (PT), *activated Partial Thrombo-plastin Time* (aPTT), D-dimer, *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR), kadar *C-reactive protein* (CRP), feritin, prokalsitonin, dan hitung darah lengkap (Pourbagheri-Sigaroodi, Bashash, Fateh, & Abolghasemi, 2020). Derajat keparahan pasien covid berdasarkan gejala klinis dan gambaran radiologis dibagi menjadi tiga yaitu derajat ringan, sedang dan berat.

Hasil laboratorium darah lengkap pasien COVID-19 menunjukkan adanya gambaran limfopenia akibat luasnya inflamasi yang terjadi. Gambaran limfopenia juga ditemukan pada pasien yang meninggal akibat COVID-19 (Tan et al., 2020). Selain itu, neutrofilia atau peningkatan angka neutrofil juga dilaporkan terjadi pada pasien COVID-19 di ICU. Sehingga, kadar leukosit dan neutrofil yang mudah dan cepat diperiksa pada pemeriksaan darah lengkap di fasilitas kesehatan tingkat pertama dapat digunakan sebagai parameter derajat keparahan. Rasio Neutrofil terhadap Limfosit atau yang lebih dikenal dengan NLR merupakan parameter yang lebih mudah digunakan untuk memperkirakan prognosis dari pasien COVID-19. Nilai *cut-off* NLR adalah 3,13. Apabila nilai NLR pasien COVID-19 kurang dari 3,13, maka pasien tersebut memiliki prognosis yang baik. (Li et al., 2020)

Infeksi COVID-19 dapat memicu terjadinya hiperkoagulasi yang dapat menyebabkan *disseminated intravascular coagulation* yang membahayakan jiwa pasien (Asakura et al., 2021). Deteksi

dini parameter laboratorium yang menunjukkan adanya hiperkoagulasi pada pasien COVID-19 sangat diperlukan untuk membantu menentukan langkah penanganan yang tepat sehingga kondisi yang lebih parah dapat dicegah. Beberapa parameter yang dapat digunakan untuk mendeteksi dini terjadinya hiperkoagulasi adalah PT, aPTT, trombositopenia, peningkatan *fibrin degradation product* (FDP) dan D-dimer. Peningkatan D-dimer merupakan parameter yang banyak ditemukan pada pasien yang tidak bisa selamat dari infeksi COVID-19 (Rostami et al., 2020). Deteksi dini kadar D-dimer pada awal pasien masuk rumah sakit akan memudahkan monitoring dan pencegahan sehingga tidak terjadi perburukan kondisi pasien. Nilai *cut-off* D-dimer sebagai parameter untuk memprediksi adanya perburukan kondisi pasien COVID-19 adalah 0,4 g/mL. Pemantauan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 merupakan metode yang sederhana dan cepat untuk memprediksi prognosis penyakit. (Mus, Thasilifa, Abbas, & Sunaidi, 2021)

Saturasi oksigen merupakan nilai yang menunjukkan kadar oksigen dalam darah dan juga dapat digunakan sebagai parameter distress napas pada pasien COVID-19. Sirkulasi oksigen pada pasien COVID-19 cenderung terhambat karena adanya penumpukan cairan pada parenkim paru akibat adanya infeksi virus (Shenoy et al., 2020). Kadar saturasi oksigen menunjukkan persentasi hemoglobin yang mampu mengikat oksigen atau dengan kata lain menunjukkan jumlah Hb yang teroksigenasi. Pemeriksaan saturasi oksigen sangat penting dilakukan karena pasien COVID-19 dapat mengalami kondisi *happy hypoxia*, kondisi ketika pasien tidak menunjukkan gejala apapun meskipun saturasi oksigen sudah rendah. Pemeriksaan saturasi oksigen dapat dilakukan dengan menggunakan alat oksimeter dan sangat mudah dilakukan oleh masyarakat awam (Mejía et al., 2020). Bioamarker kadar NLR, D-dimer dan kadar saturasi oksigen merupakan parameter yang sederhana, dan mudah terukur yang dapat digunakan sebagai prediktor derajat keparahan COVID-19. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kadar NLR dan D-dimer dengan saturasi oksigen sebagai prediktor derajat keparahan COVID-19.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional menggunakan *Cross Sectional Study* untuk mengetahui hubungan antara biomarker laboratorium dengan derajat keparahan COVID 19 di RSUD Kaliwates Jember. Penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien COVID-19 selama bulan Juli 2021. Kriteria pasien positif COVID-19 ialah pasien dengan gejala klinis COVID-19 yang digunakan dalam penelitian ini merujuk pada buku panduan tatalaksana COVID 19 edisi 3 tahun 2020 yang dibagi menjadi derajat ringan, sedang dan berat. Biomarker laboratorium yang diperiksa adalah (1) kadar NLR, (2) D-dimer (3) Saturasi Oksigen. Data yang sudah didapatkan akan disajikan dalam bentuk tabel dan dilakukan analisis korelasi spearman (Wratsangka, 2020.) Penelitian ini dilengkapi surat keterangan kelaikan etik nomor: 161/KEPK/FKM-UNEJ/2022 yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Jember.

Hasil

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat di RSUD Kaliwates Jember pada bulan Juli 2021. Jumlah sampel penelitian ini sebanyak 50 pasien dengan karakteristik sampel seperti disajikan pada Tabel 1.

Dari data tersebut dilakukan analisis korelasi menggunakan analisis korelasi Spearman, dan didapatkan hasil bahwa terdapat

hubungan yang signifikan antara nilai NLR terhadap derajat keparahan COVID-19 ($p < 0,05$) dengan arah korelasi positif artinya semakin tinggi nilai NLR maka semakin berat derajat keparahan COVID-19 namun memiliki kekuatan korelasi yang lemah (0,031).

Tabel 1. Karakteristik data penelitian.

Parameter	Derajat Ringan	Derajat Sedang	Derajat berat	Total
Jenis Kelamin				
Laki-laki	1	5	21	27
Perempuan	0	9	14	23
Usia				
21-30	1	3	0	4
31-40	0	2	3	5
41-50	0	3	6	9
51-60	0	1	11	12
>60	0	5	15	20
NLR				
<3,13	0	2	2	4
≥ 3,13	1	12	33	46
D-dimer				
Rendah	0	4	4	8
Tinggi	1	10	31	42
SpO2				
Rendah	0	3	7	10
Tinggi	1	11	28	40

Terdapat hubungan yang signifikan antara nilai saturasi oksigen terhadap derajat keparahan COVID-19 ($p < 0,05$) dengan arah korelasi negatif artinya semakin rendah nilai saturasi oksigen maka semakin berat derajat keparahan COVID-19 dan memiliki kekuatan korelasi yang kuat (0,753). Sedangkan untuk kadar D-dimer, didapatkan hasil analisis statistik yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara kadar D-Dimer dengan derajat keparahan COVID-19. Hasil analisis statistik disajikan dalam Tabel 2.

Pembahasan

Pada penelitian ini terdapat 46 pasien COVID-19 (92%) mengalami peningkatan NLR. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Provinsi Hubei Cina bahwa terdapat lebih dari 80 % pasien COVID-19 memiliki nilai NLR yang tinggi (Li et al., 2020). Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan

di RSCM Jakarta bahwa terdapat hubungan antara derajat keparahan COVID-19 dengan nilai NLR (Sukrisman, Sinto, & Priantono, 2021). Virus Sars-COV-2 menyebabkan inflamasi yang berat dan kerusakan banyak organ akibat badai sitokin. Inflamasi sistemik tersebut menyebabkan deplesi pada limfosit T baik limfosit *T-helper* maupun limfosit *T-supresor* yang ditandai dengan limfopenia pada pemeriksaan darah lengkap. NLR merupakan pemeriksaan laboratorium dasar yang mudah, rutin, dan murah dilakukan untuk mengidentifikasi adanya inflamasi sistemik. Oleh karena itu, NLR menjadi prediktor yang baik untuk menilai adanya badai sitokin berat pada pasien COVID-19 (Zahorec, Hulin, & Zahorec, 2020). Tingginya kadar NLR dapat digunakan sebagai indikator prognosis yang buruk. NLR sebelumnya juga digunakan sebagai indikator risiko rawat inap pada pasien dengan penyakit kronis seperti kanker, penyakit gagal ginjal, dan diabetes yang harus menjalani perawatan di rumah sakit. (Pimentel, Dela Vega, & Laviano, 2020).

Tabel 2. Hasil Analisis Statistik Hubungan antara biomarker laboratorium dengan derajat keparahan COVID 19

	<i>p-value</i>	R
NLR	0,034	0,301
D-dimer	0,292	0,152
SpO2	0,000	-0,753

Hasil analisis statistik korelasi spearman pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar D-dimer tidak menunjukkan adanya korelasi dengan derajat keparahan COVID-19. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kadar D-dimer merupakan parameter yang lemah untuk menilai derajat keparahan pasien COVID-19 (Poudel *et al.*, 2021). D-dimer merupakan salah satu produk degradasi fibrin yang menjadi penanda adanya proses koagulasi yang berlebihan atau proses thrombosis. Pemeriksaan D-dimer biasanya dilakukan untuk monitoring kejadian thrombosis. Karena infeksi COVID-19 memiliki risiko hiperkoagulasi, pemeriksaan kadar D-dimer menjadi salah satu pemeriksaan biomarker yang dapat menjadi indikator keparahan hiperkoagulasi pada pasien COVID-19. (Yao *et al.*, 2020).

Penelitian ini membuktikan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara kadar saturasi oksigen dengan derajat keparahan COVID-19. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Peru yang menunjukkan hasil bahwa saturasi oksigen dibawah 90% saat masuk Rumah sakit merupakan prediktor beratnya penyakit COVID-19. (Mejia *et al.*, 2020). Pada infeksi COVID-19, banyak ditemukan pasien yang tidak merasakan gejala meskipun saturasi oksigennya rendah. Hal tersebut cenderung menyebabkan seseorang merasa aman dan baru mendatangi fasilitas kesehatan ketika sudah bergejala. Pada kondisi tersebut, saturasi oksigen pasien sesudah sangat rendah dan bahkan sudah mengalami hipoksia jaringan yang sangat berat. Hal ini mengakibatkan tidak maksimalnya tatalaksana yang dilakukan sehingga menyebabkan kematian. Infeksi COVID-19 menyebabkan edema interstitial pada parenkim paru, rendahnya kadar surfaktan dan kolapsnya alveolus. Hal tersebut menyebabkan perfusi oksigen ke jaringan menjadi rendah. (Dhont, Derom, Van Braeckel, Depuydt, & Lambrecht, 2020). Pemeriksaan saturasi oksigen dengan menggunakan oximeter merupakan salah satu pemeriksaan yang harus dilakukan untuk monitoring di rumah atau saat melakukan telemedicine. Pemantauan saturasi oksigen dapat menjadi prediktor derajat keparahan COVID-19 sehingga dapat dilakukan penatalaksanaan yang lebih awal dan tepat serta cepat untuk mengurangi morbiditas. (Nakshbandi, Moor, & Wijsenbeek, 2020)

Kesimpulan

Biomarker laboratorium berperan penting untuk memprediksi derajat keparahan COVID-19. Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat korelasi antara nilai NLR dan saturasi oksigen dengan derajat keparahan COVID-19, namun tidak terdapat hubungan antara kadar D-dimer dengan derajat keparahan COVID-19.

Daftar Pustaka

Asakura, H., Ogawa, H. 2021. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 113, 45-57. doi: 10.1007/s12185-020-03029-y.

Dhont, S., Derom, E., Van Braeckel, E., Depuydt, P., & Lambrecht, B. N. (2020). The pathophysiology of "happy" hypoxemia in COVID-19. *Respiratory Research*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/S12931-020-01462-5>

Frater, J. L., Zini, G., d'Onofrio, G., & Rogers, H. J. (2020, June 1).

COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *International Journal of Laboratory Hematology*. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13229>

- Li, X., Liu, C., Mao, Z., Xiao, M., Wang, L., Qi, S., & Zhou, F. (2020). Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03374-8>
- Mejía, F., Medina, C., Cornejo, E., Morello, E., Vásquez, S., Alave, J., ... Málaga, G. (2020). Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLOS ONE*, 15(12), e0244171. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0244171>
- Mus, R., Thasliifa, T., Abbas, M., & Sunaidi, Y. (2021). Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID-19. *Jurnal Kesehatan Vokasional*, 5(4), 242. <https://doi.org/10.22146/jkesvo.58741>
- Nakshbandi, G., Moor, C. C., & Wijsenbeek, M. S. (2020). Home monitoring for patients with ILD and the COVID-19 pandemic. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(12), 1172–1174. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30452-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30452-5)
- Pimentel, G. D., Dela Vega, M. C. M., & Laviano, A. (2020). High neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19 patients. *Clinical Nutrition ESPEN*, 40, 101–102. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.08.004>
- Poudel, A., Poudel, Y., Adhikari, A., Aryal, B. B., Dangol, D., Bajracharya, T., ... 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), e0256744. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0256744>
- Pourbagheri-Sigaroodi, A., Bashash, D., Fateh, F., & Abolghasemi, H. (2020, November 1). Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.019>
- Sandor-Keri, J., Benedek, I., Poxa, S., & Benedek, I. (2021). The link between SARS-CoV-2 infection, inflammation and hypercoagulability-impact of hemorheologic alterations on cardiovascular mortality. *Journal of Clinical Medicine*, 10(14). <https://doi.org/10.3390/JCM10143015>
- Sukrisman, L., Sinto, R., & Priantono, D. (2021). Hematologic Profiles and Correlation Between Absolute Lymphocyte Count and Neutrophil/Lymphocyte Ratio with Markers of Inflammation of COVID-19 in an Indonesian National Referral Hospital. *International Journal of General Medicine*, Volume 14, 6919–6924. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S337440>
- Wratsangka, R., & Og, S. (n.d.). *Desain Penelitian*.
- X, X., M, W., S, Z., J, H., & W, C. (2020). [An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao = Journal of Southern Medical University*, 40(3), 333–336. <https://doi.org/10.12122/J.ISSN.1673-4254.2020.03.06>
- Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., Liu, K., Luo, Z., ... Hu, B. (2020).

D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *Journal of Intensive Care* 2020 8:1, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S40560-020-00466-Z>

neutrophil-to-lymphocyte ratio for early diagnosis and stratification of COVID-19. *Bratislava Medical Journal*, 121(7), 466–470. https://doi.org/10.4149/BLL_2020_077

Zahorec, R., Hulin, I., & Zahorec, P. (2020). Rationale use of