

# HUBUNGAN RASIO NEUTROPHIL LIMFOSIT DAN D-DIMER DENGAN TINGKAT KEPARAHAN PADA PENDERITA COVID-19 DI RUMKIT PUTRI HIJAU TK II KESADAM-I BB MEDAN JULI-SEPTEMBER 2021

Istananta Keriahen Karo Karo<sup>1</sup>, Budi Darmanta Sembiring<sup>2</sup>, Lylys Surjani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas kedokteran universitas methodist indonesia

<sup>2</sup>Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia

Email: [Anta4521@gmail.com](mailto:Anta4521@gmail.com)

## ABSTRACT

*Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARSCoV-2). Where the severity of Covid-19 is a determining factor for treatment and prognosis where the severity can be checked by various tests, especially the Neutrophil Lymphocyte Ratio. This study aims to determine whether there is a relationship between the ratio of neutrophil lymphocytes and D-dimer with the severity of Covid-19 sufferers. This research is a quantitative analytic research with a cross sectional approach. The results of the study were that the population of this study were all Covid-19 patients who had medical records for D-dimer examination and Neutrophil Lymphocyte Ratio, a sample of 32 patients. Data were obtained from medical records and analyzed using Chi Square where the significance level was  $p < \alpha (0.05)$ . The relationship between the neutrophil lymphocyte ratio and the severity of COVID-19 can be seen from  $p (sig) 0.452 < \alpha (0.05)$ . The relationship between D-dimer and the severity of COVID-19 can be seen from  $p (sig) 0.041 < \alpha (0.05)$ . According to the results of the study, there was no relationship between the neutrophil lymphocyte ratio and the severity of COVID-19, but there was a relationship between D-dimer and the severity of COVID-19.*

*Keywords: Covid-19, Severity, Neutrophil Lymphocyte Ratio, D-dimer and Covid-19 Examination*

**Keywords :** Covid-19, Severity, Neutrophil Lymphocyte Ratio, D-dimer and Covid-19 Examination

## ABSTRAK

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) yaitu penyakit menular yang penyebabnya yakni Sindrom Pernafasan Akut Parah Coronavirus 2 (SARSCoV-2). Dimana tingkat keparahan covid-19 menjadi faktor penentuan pengobatan dan prognosis dimana tingkat keparahan bisa di periksa oleh berbagai pemeriksaan terutama Rasio Neutrophil Limfosit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan Rasio Neutrophil Limfosit dan D-dimer dengan Tingkat Keparahan pada Penderita Covid-19. Penelitian ini merupakan penelitian analitik kuantitatif dengan pendekatan *cross sectional*. Hasil penelitian yaitu populasi penelitian ini adalah semua pasien covid-19 yang memiliki rekam medis pemeriksaan D-dimer dan Rasio Neutrophil Limfosit jumlah sampel 32 pasien. Data didapatkan rekam medis dan dianalisis melalui penggunaan Chi Square dimana tingkat signifikasi  $p < \alpha (0,05)$ . Hubungan antara neutrofil limfosit rasio dan tingkat keparahan COVID-19, terlihat dari  $p (sig) 0.452 < \alpha (0,05)$ . Hubungan antara D-dimer dan tingkat keparahan COVID-19 terlihat dari  $p (sig) 0,041 < \alpha (0,05)$ . Menurut hasil penelitian tidak ditemukan Hubungan diantara neutrofil limfosit rasio dan tingkat keparahan COVID-19 tetapi pada D-dimer dan tingkat keparahan COVID-19 didapatkan ada hubungan.

**Kata Kunci** : Covid-19, Tingkat keparahan, Rasio Neutrofil Limfosit, D-dimer dan Pemeriksaan Covid-19

---

## PENDAHULUAN

Penyakit Coronavirus atau COVID-19 termasuk penyakit dimana penyebabnya yakni NCoV (Nova Corona Virus). COVID-19 pertama kali teridentifikasi di kota Wuhan, Provinsi Hubei, China. Hingga 12 Desember 2019, COVID-19 sudah tersebar ke 72 negara. Karena keseriusan dan potensi penyebaran internasional dari pandemi/epidemi ini, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah mengklasifikasikan COVID-19 sebagai Darurat Kesehatan Masyarakat dari Kepedulian Internasional (PHEIC)(Li et al., 2020).

Diketahui ketika 3 Januari 2021 di provinsi Sumatra utara telah dilaporkan jumlah kasus covid 123.75 per 100,000 penduduk dengan jumlah kasus paling tinggi berada di Kota Medan: 9,262 kasus, Kab. Deli Serdang: 1,906 kasus dan Kota Pematang siantar: 545 kasus (Covid-19). Adapun kasus Covid-19 yang terbilang tinggi tersebut disebabkan oleh keterlambatan diagnosis. Penelitian memperlihatkan bahwasanya 1 dari 20 orang dewasa yang terdapat di Amerika Serikat mendapatkan diagnosis yang terlambat. Derajat keparahan COVID-19 terbilang cukup variatif dimulai pada tidak terdapat gejala hingga sindrom distress pernapasan akut. Adapun 80% individu yang terinfeksi tidak mendapatkan gejala atau hanya memperoleh gejala ringan sementara 20% sisanya merasakan sakit berat dan 2 hingga 5% dari individu yang merasakan sakit berat berakhir meninggal dunia (Asakura & Ogawa, 2021).

Zheng et al, menyatakan bahwa laki-laki, berusia di atas 65 tahun dan pasien merokok mungkin menghadapi risiko yang lebih besar untuk berkembang menjadi kondisi kritis atau kematian dan penyakit yang menyertai misalnya hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular atau penyakit pernafasan dapat sangat mempengaruhi prognosis COVID-19. Kami menemukan bahwa pasien dengan sesak napas/dispnea lebih mungkin terjadi berkembang menjadi penyakit kritis atau bahkan meninggal, tetapi pasien demam

berkembang lebih baik daripada mereka yang tidak demam. Pemeriksaan laboratorium seperti WBC, AST, Cr, hs-cTnI, PCT, LDH dan D-dimer dapat menunjukkan perkembangan COVID-19 (Zheng et al., 2020).

Rasio Neutrophil limfosit (RNL), adalah perhitungan sebagai rasio sederhana antara jumlah neutrofil dan limfosit yang diukur dalam darah tepi, merupakan biomarker yang konjugat dua jenis dari sistem kekebalan tubuh: respon imun bawaan, terutama karena terhadap neutrofil, dan imunitas adaptif, didukung oleh limfosit Rasio neutrofil-limfosit (Buonacera et al., 2022). (RNL) yaitu penanda peradangan sistemik dimana mempunyai kelebihan daripada menggunakan penanda peradangan lain, dimana pemeriksaan yang cukup cepat serta sederhana dan bisa memberikan prediksi prognosis pada sejumlah keadaan patologis (Ye et al., 2020). Mengenai hal ini, Mathew et al. (2020) menyebutkan bahwasanya aktivasi neutrofil termasuk prediktor paling kuat pada meningkatnya morbiditas pasien COVID-19. Penelitian yang dilangsungkan oleh Yang et al., (2020) menyatakan bahwasanya limfopenia di 80% pasien COVID-19 dewasa terdapat yang mengalami fase kritis. Studi yang dilangsungkan Efrina et al. (2021) menyatakan bahwasanya terdapat hubungan signifikan diantara meningkatnya level RNL terhadap tingkat keparahan COVID-19.

D-dimer merupakan hasil produk akhir dari degenrasi ikatan silang fibrin yang terjadi karena kegiatan plasmin pada sistem fibronolitik yang terdapat pada sirkulasi (Yang et al., 2020). Meningkatnya kadar D-dimer yang ada di pasien yang menderita pneumonia mengindikasikan terjadinya situasi darah mengalami hiperkoagulasi dan berlangsungnya aktivitas thrombosis (Ge et al., 2019). Penelitian yang dilangsungkan Ye et al. (2020) memperlihatkan terdapatnya kadar D-dimer pasien kritis COVID-19 yang meningkat signifikan diikuti terganggunya koagulasi serta upaya membentuk mikrotrombotik pada pembuluh darah perifer.

Studi lain menunjukkan korelasi positif yang lemah antara level d-RNL dan D-dimer dengan nilai-p=0,046; dan  $r = 0,350$ . Temuan ini ditunjukkan peradangan yang lebih parah akan meningkat nilai d-RNL dan D-dimer pada pasien COVID-19 (Surohadi & Triwardhani, 2022). Selanjutnya, pada studi lainnya disebutkan bahwa Bisa jadi menemukan bahwa nilai P pada ketiga parameter lebih rendah dibandingkan 0,05.

Dengan demikian, ditemukan adanya perbedaan makna RNL, kadar CRP dan D-dimer untuk pasien derajat keparahan penyakit berat dan tidak berat Oleh karena itu, dari 2 penelitian yang menunjukkan hasil yang tidak selalu sama. Dengan demikian, penelitian ditujukan agar lebih meneliti lebih dalam hubungan kadar RNL terhadap, Rasio Neutrophil Limfosit dan D-dimer dengan Tingkat Keparahan pada Penderita Covid-19. Penelitian ini juga ditujukan mengetahui karakteristik pasien terkonfirmasi positif Covid-19 menurut umur juga gender. Adapun penelitian ini dilangsungkan di RUMKIT Putri Hijau Kesadam-I BB Medan di tahun 2021.

## **KAJIAN LITERATUR**

### ***Rasio Neutrophil Limfosit***

Rasio Neutrophil limfosit (RNL), dihitung sebagai rasio sederhana antara jumlah neutrofil dan limfosit yang diukur dalam darah tepi, adalah biomarker yang menghubungkan dua jenis sistem kekebalan: respons imun bawaan, terutama karena neutrofil, dan imunitas adaptif, didukung oleh limfosit. Neutrofil bertanggung jawab atas lini pertama respons imun inang melawan patogen yang menyerang, melalui mekanisme yang berbeda.

Peningkatan jumlah neutrofil yang terisolasi, dan akibatnya, peningkatan RNL, dapat diamati pada beberapa kondisi: infeksi bakteri atau jamur, stroke akut, infark miokard, aterosklerosis, trauma berat, kanker, komplikasi pasca operasi dan setiap kondisi yang ditandai dengan kerusakan jaringan yang mengaktifkan SIRS. Ini karena fase hiperdinamik awal infeksi ditandai dengan keadaan proinflamasi, dimediasi oleh neutrofil dan sel inflamasi lainnya. SIRS dikaitkan dengan penekanan apoptosis neutrofil, yang menambah

pembunuhan yang dimediasi neutrofil sebagai bagian dari respons bawaan. Dengan demikian, RNL sering ditandai dengan peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit (Buonacera et al., 2022). Berdasarkan Yang et al (2020) didapatkan hasil bahwa peningkatan RNL merupakan biomarker prognostic yang mempengaruhi adanya pneumonia di pasien Covid-19. Penelitian ini juga memperlihatkan bahwasanya pasien yang memiliki RNL tinggi yakni  $>4$  mempunyai prognosis buruk dibandingkan pasien dengan RNL bernilai rendah. Risiko kematian di pasien COVID-19 juga cenderung mengarah di pasien dengan RNL yang memiliki hazard ratio secara signifikan dengan besar 2,462 kali.

### ***D-Dimer***

Fragmen protein yang disebut D-dimer adalah produk sampingan dari degradasi fibrin. Pembekuan darah menyebabkan terbentuknya benang-benang fibrin, namun ketika prosesnya dianggap selesai, bekuan darah tersebut akan mengalami fibrinolisis dengan bantuan plasmin dan menghasilkan produk degradasi fibrin (FDPs). Sejak ditemukan pada tahun 1970, parameter D-Dimer telah berkembang baik dari segi metodologi pemeriksaan maupun penerapannya pada pengobatan pasien dengan berbagai diagnosis (Rustandi, 2010). Pemeriksaan D-Dimer dilakukan melalui ELISA, aglutinasi lateks, imunoturbidimetri serta imunofiltrasi. D-Dimer diketahui berkaitan erat dengan keparahan pasien Covid-19 sebab untuk pasien dengan D-Dimer yang meningkat  $>1000$  ng/mL menandakan pasien akan meninggal dunia. Dalam hal ini, D-dimer  $>1500$  ng/mL mempunyai sensitivitas 85% juga spesifitas 88,5% dalam mempengaruhi tromboemboli vena di pasien COVID-19.

Ketika pasien yang terinfeksi COVID-19 dirawat, terdapat korelasi positif antara peningkatan kadar IL-6 dan peningkatan awal D-dimer. Jika dibandingkan dengan sitokin lain, peningkatan IL-6 diikuti oleh peningkatan kadar D-dimer, yang meningkatkan kemungkinan terjadinya badai sitokin. Menurut laporan, penyebab utama kematian pasien yang menderita COVID-19 adalah munculnya badai sitokin. Berdasarkan temuan tersebut dapat

terlihat bahwa D-Dimer memiliki kemungkinan berkaitan dengan keparahan pasien Covid-19.

### **Tingkat Keparahan**

Derajat Keparahan COVID-19 diklasifikasi menurut berat kasus. Adapun tingkat keparahan COVID-19 terbagi atas tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis

### **Hipotesis Penelitian**

Hipotesis dalam penelitian ini yaitu adanya hubungan rasio neutrophil limfosit dan D-Dimer terhadap tingkat keparahan pada penderita covid-19.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini termasuk jenis penelitian analitik observasional dengan melihat nilai Hubungan Rasio Neutrophil Limfosit dan D-dimer dengan Tingkat Keparahan pada Penderita Covid-19. Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah Cross-sectional berdasarkan rekam medis yang ada di RUMKIT Putri Hijau TK.II Kesadam-I BB medan pada periode juli sampai September 2021. Sampel penelitian berjumlah 35 pasien yang merupakan hasil perhitungan dengan rumus Slovin pada pasien rawat inap Covid-19 yang melakukan pemeriksaan RNL dan D-Dimer di lokasi penelitian.

Analisis data dilakukan melalui analisis univariat untuk mendapatkan penggambaran distribusi menurut variabel penelitian dengan SPSS. Penganalisan juga menggunakan analisa bivariate yang bertujuan melihat hubungan variable dependent terhadap independent yang dilangsungkan melalui CHI SQUARE kemudian pengolahannya memanfaatkan SPSS. Tahapan pengelolaan data dimulai dari editing, coding, data entry, saving dan tabulasi.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Karakteristik Pasien**

Mayoritas pasien berada pada usia di bawah 65 tahun (78,1%). Proporsi pasien wanita lebih banyak dibandingkan pria (71,9% banding 28,1%). Rata-rata D-dimer pasien berada pada kisaran 650,4 + 457,9 ng/mL.

Mayoritas pasien memiliki kadar D-dimer di atas normal (>500ng/mL) (59,4%). Rata-rata persentase neutrofil pasien adalah 60,3% + 19,6%. Mayoritas pasien memiliki persentase neutrofil di atas normal (>60%) (59,4%). Rata-rata persentase limfosit pasien adalah 26,5% + 13,3%. Mayoritas pasien memiliki rasio limfosit <20% (46,9%). Rata-rata rasio neutrofil-limfosit pasien 3,3 + 2,3. Mayoritas pasien memiliki rasio neutrofil-limfosit pada kisaran 4 – 5% (25,0%). Mayoritas pasien mengidap COVID-19 sedang (90,6%). Adapun karakteristik sampel akan ditunjukkan melalui tabel tabel berikut ini.

**Table 1 distribusi frekuensi covid-19 berdasarkan usia**

Usia (tahun)	Jumlah (n:32)	Persentase
18 – 25	2	6,3%
26 – 33	2	6,3%
34 – 41	4	12,5%
42 – 49	5	15,6%
50 – 57	7	21,9%
58 – 65	5	15,6%
66 – 73	4	12,5%
74 – 81	3	9,4%
Nilai rata-rata ± st.dev		52,4 ± 15,3

**Table 2 frekuensi distribusi pasien covid berdasarkan jenis kelamin**

Jenis Kelamin	Jumlah (n:32)	Persentase (%)
Pria	9	28,1%
Wanita	23	71,9%

**Table 3 frekuensi distribusi covid-19 berdasarkan tingkat keparahan**

Keparahan COVID-19	Jumlah (n:32)	Persentase (%)
Sedang	29	90,6%
Berat	3	9,4%

**Table 4 frekuensi distribusi covid-19 berdasarkan persentase neutrofil**

% Neutrofil	Jumlah (n:32)	Persentase (%)
< 40%	4	12,6%
40 – 60	9	28,1%
>60%	19	59,4%
Rataan ± st.dev		60,3 ± 19,6
Median (Rentang)		63,6 (24,4)

**Table 5 frekuensi distribusi covid-19 berdasarkan persentase limfosit**

% Limfosit	Jumlah (n:32)	Persentase (%)
≤ 20%	15	46,9%
20 – 40	8	25,0%
>40%	9	28,1%
Rataan ± st.dev	26,5 ± 13,3	
Median (Rentang)	24,8 (24,9)	

**Table 6 frekuensi distribusi covid-19 berdasarkan RNL**

Rasio Neutrofil-Limfosit	Jumlah (n:32)	Persentase (%)
< 3	17	53,1%
3 – 5	10	31,3%
>5	5	15,6%
Rataan ± st.dev	3,3 ± 2,3	
Median (Rentang)	2,7 (3,8)	

**Table 7 frekuensi distribusi covid-19 berdasarkan kadar D-dimer**

D-Dimer (ng/mL)	Jumlah (n:32)	Persentase (%)
≤ 500	13	40,6%
> 500	19	59,4%
Rataan ± st.dev	650,4 ± 457,9	
Median (Rentang)	563,9 (713,4)	

### **Pengaruh RNL terhadap Tingkat Keparahan Covid-19**

Selanjutnya RNL juga dianalisis untuk mengetahui pengaruhnya terhadap tingkat keparahan Covid-19. Berdasarkan hasil analisis data fischer's test exact dikarenakan expected cell yang lebih dari 20% , tidak terdapat hubungan antara neutrofil limfosit rasio dan tingkat keparahan COVID-19  $p : 0.452$ . Hasil analisis korelasi dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 1. Analisis Korelasi NRL terhadap Tingkat Keparahan

	Tingkat Keparahan Penyakit	Tingkat Keparahan Penyakit		T total	P value
		Sedang	Berat		
Neutrofil	Ringan	16	1	17	0.452
Limfosit Rasio	Sedang-berat	13	2	15	
Total		29	3	32	

Pada penelitian ini tidak diperoleh terdapatnya korelasi diantara persentase neutrofil dan limfosit terhadap keparahan COVID-19 yang dapat dilihat pada tabel 2 . Kendati demikian, ditemukan tren pasien dengan COVID-19 berat memiliki kadar neutrofil >60% dan limfosit <20% yang dapat dilihat pada tabel karakteristik sampel. Kadar neutrofil pasien-pasien COVID-19 berada di atas rentang normal (40-60%), sementara kadar limfosit berada di bawah kadar normal (20-40%) (Chernecky & Berger, 2013). Sebanyak 66,6% pasien yang mengidap COVID-19 berat memiliki nilai rasio neutrofil-limfosit di atas 5. Penemuan ini selaras pada studi terdahulu yang menyebutkan bahwasanya terjadi meningkatnya kadar leukosit, menurunnya kadar limfosit, dan peningkatan rasio neutrofil-limfosit pada pasien COVID-19 berat. Peningkatan neutrofil berhubungan pada disregulasi sitokin inflamasi (badai sitokin) yang menyebabkan peningkatan jumlah neutrofil densitas-rendah (Ponti et al., 2020).

Penurunan limfosit pada kasus-kasus COVID-19 parah berkaitan dengan kelelahan sel T. Frekuensi sel T yang tidak kelelahan lebih rendah didapatkan di pasien COVID-19 dengan tingkat parah daripada COVID-19 ringan. Pada studi dinamika sel T ditemukan bahwa produksi CD4+ T cells pada pasien COVID-19 parah pada awal infeksi (hari ke-4-6) menurun yang menandakan turunnya produksi IFN- $\gamma$ .35 Hipotesis lain adalah meningkatkan regulasi gen-gen yang berkaitan dengan jalur kematian limfosit terkait dengan infeksi SARS-Cov-2 (Yan et al., 2020).

### **Pengaruh D-Dimer terhadap Tingkat Keparahan Covid-19**

Berdasarkan hasil analisis data uji fischer's test exact dikarenakan expected cell yang lebih dari 20% , ditemukan hubungan diantara D-dimer dan tingkat keparahan COVID-19  $p : 0.041$ . Hasil analisis korelasi bisa ditunjukkan melalui tabel 3.

Tabel 2. Analisis Korelasi D-Dimer terhadap Tingkat Keparahan

Pada penelitian ini, Terdapat korelasi positif yang didapatkan dalam penelitian ini diantara tingkat D-Dimer dan keparahan COVID-19 yang dapat dilihat pada tabel 3 dimana. Pasien-pasien dengan COVID-19 berat memiliki kadar D-Dimer di atas normal (>500ng/mL) dan cenderung tinggi (>900ng/mL). Menurut ulasan sistematik dari Rostami dan Mansouritorghabeh (2020), D-Dimer untuk pasien COVID-19 parah 3-4x lebih tinggi daripada pasien dengan COVID-19 ringan.

D-Dimer sendiri merupakan 2 fragmen D dari fibrin yang terbentuk oleh aktivasi enzim plasmin yang menandakan hilangnya fibrin pada aliran darah. D-dimer merepresentasikan aktivasi koagulasi dan system fibrinolysis. Tingginya kadar D-dimer pada pasien dengan COVID-19 parah berkaitan dengan kejadian koagulopati dan thromboembolism vena yang banyak ditemukan pada pasien COVID-19 parah. Hal tersebut berkaitan dengan penurunan atau fibrosis pada system paru-paru yang berkaitan dengan trombosis. Pada penelitian ini, ditemukan beberapa pasien keparahan sedang mengalami elevasi kadar D-Dimer (>500 ng/mL) dan bahkan banyak yang di atas 900ng/mL. Hal tersebut dapat dijelaskan karena peningkatan D-Dimer tidak hanya dipengaruhi oleh COVID-19 tetapi juga beberapa komorbiditas seperti diabetes, kanker, stroke, dan kondisi fisiologis seperti kehamilan turut berperan dalam peningkatan D-dimer (Munnangi & Boktor, 2023).

### KESIMPULAN

Dari penelitian yang dilakukan disimpulkan bahwa tidak terdapat korelasi diantara perbandingan/rasio neutrofil-limfosit (RNL) dan tingkat keparahan COVID-19. Namun dalam penelitian ini menunjukkan hasil bahwa terdapat korelasi positif diantara kadar D-Dimer terhadap keparahan COVID-19. Hasil temuan juga menunjukkan bahwa (1) didapatkan karakteristik Mayoritas pasien berada pada usia di bawah 65 tahun (78,1%). Dan Proporsi pasien wanita lebih banyak dibandingkan pria (71,9% banding 28,1%), (2) didapatkan

karakteristik Mayoritas pasien memiliki kadar

		Tingkat Keparahan Penyakit		Total	P value
		Sedang	Berat		
D-dimer	<500 ng/mL	12	0	12	0.041
	>500 ng/mL	17	3	20	
Total		29	3	32	

D-dimer di atas normal (>500ng/mL) (59,4%), Rata-rata rasio neutrofil-limfosit pasien 3,3 + 2,3, Mayoritas pasien memiliki rasio neutrofil-limfosit pada kisaran 4 – 5% (25,0%) dan Mayoritas pasien mengidap COVID-19 dengan tingkat keparahan sedang (90,6%).

### DAFTAR PUSTAKA

- Asakura, H., & Ogawa, H. (2021). Covid-19 Associated Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Int J Hematol*, 113(1), 45–57. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y>
- Buonacera, A., Stancanelli, B., Colaci, M., & Malatino, L. (2022). Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3636. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ijms23073636>
- Chernecky, C., & Berger, B. . (2013). *Laboratory Tests and Diagnostic Procedure* (6th ed.). Elsevier Saunders.
- Covid-19. (n.d.). *Analisis data COVID-19 Indonesia*. <https://covid19.go.id/p/berita/analisis-data-covid-19-indonesia>
- Efrina, D., Priyanto, H., Andayani, N., Arliny, Y., & Yanti, B. (2021). Neutrophil To Lymphocyte Ratio as A Marker of Covid-19 Disease Severity in Banda Aceh, Indonesia. *J Respirologi Indonesia*, 41(1), 1–7.
- Ge, Y., Liu, C., Wang, N., Xu, J., Zhu, X., & Su, C. . (2019). Elevated Plasma D-Dimer in Adult Community-Acquired Pneumonia Patients is Associated with an Increased Inflammatory Reaction and Lower Survival. *Clin Lab*, 65(1).
- Li, H. ., Liu, X., Yu, S., Tang, & Tang, C.

- (2020). Coronavirus disease 2019 (covid19) in zhejiang, china: an observational cohort study. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(5), 105951.
- Mathew, D., Giles, J., Baxter, A., Oldridge, D., Greenplate, A., & Wu, J. (2020). Deep immune profiling of COVID19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*, 36(9), 6508.
- Munnangi, S., & Boktor, S. (2023). *Epidemiology Of Study Design*. StatPearls Publishing.
- Ponti, G., Maccaferri, M., Ruini, C., Tomasi, A., & Ozben, T. (2020). Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 57(6), 389-399.  
<https://doi.org/doi:10.1080/10408363.2020.1770685>
- Rustandi, D. (2010). Uji Kesahihan (Validitas) Pemeriksaan D-Dimer Cara Menyaring Kekebalan (Metode Imunofiltrasi) Dan Cara Mengukur Imunoturbidimetri". *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 9–11.
- Surohadi, N. D., & Triwardhani, R. (2022). Correlation between Derived Neutrophil to Lymphocyte Ratio and D-Dimer in COVID-19 Patients. *INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY*, 28(2), 11–14.
- Yan, Q., Li, P., & Ye, X. (2020). Longitudinal peripheral blood transcriptional analysis of COVID-19 patients captures disease progression and reveals potential biomarkers. *MedRxiv*.
- Yang, A.-P., J, L., Tao, W., & Li, H. (2020). *The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients*. *Int Immunopharmacol*.  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156757692030494X>
- Ye, W., Chen, G., Li, X., Lan, X., Ji, C., & Hou M. (2020). Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID19. *Respir Res*, 21(1), 1–7.
- Zheng, Z., Peng, F., Xu, B., Zhao, J., Liu, H., Peng, J., Li, Q., Jiang, C., Zhou, Y., Liu, S., Ye, C., Zhang, P., Xing, Y., Guo, H., & Tang, W. (2020). Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 81(2), 16–25.