

PERBANDINGAN PARAMETER INFLAMASI DAN STATUS KOAGULASI PADA BERBAGAI DERAJAT BERAT COVID-19 DI SILOAM KEBON JERUK

Erick Makarau¹, Velma Herwanto²

Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara Jakarta^{1,2}
velmaherwanto@fk.untar.ac.id¹, erick_405190042@stu.untar.ac.id²

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a respiratory infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2. Inflammation and coagulation are important indicators that can assess the systemic involvement of a disease, especially in COVID-19. Early identification of the disease's severity followed by adequate therapy can reduce mortality and morbidity. This research aims to determine differences in inflammatory parameters and coagulation status including neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), c-reactive protein (CRP), D-Dimer, lactate dehydrogenase and ferritin between various degrees of severity. This research is an analytical study with a cross-sectional design, carried out using medical records of 135 patients. The result displayed that the male sex (55,6%) suffered the most from COVID-19 than woman (44,4%). The average age of patients with COVID-19 is 55 years ($\pm 1,42$). The majority of COVID-19 patients were classified as moderate without oxygen (34,1%) followed by moderate with oxygen (30,4%), mild (21,5%), and severe (14,1%). The Statistical tests presents a significant relationship of mean difference between NLR, CRP, and D-Dimer on the severity of COVID-19. Furthermore, lactate dehydrogenase and ferritin levels tend to be higher in patients with severe disease compared patients with mild disease, although the data for these two parameters cannot be processed statistically because the samples is minimal. Patients with severe COVID-19 had higher NLR, CRP, and D-Dimer levels compared to patients with mild symptoms. Therefore, measurement of NLR, CRP, D-Dimer, lactate dehydrogenase, and ferritin levels is expected to be able to earlier identify the severity and worsening of COVID-19 patients.

Keywords : clinical parameter , COVID-19, C-reactive protein, disease severity, D-Dimer, neutrophil to lymphocyte ratio, lactate dehydrogenase, ferritin

ABSTRAK

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular pernafasan yang disebabkan oleh severe acute respiratory syndrome coronavirus-2. Inflamasi dan koagulasi merupakan indikator penting yang dapat menilai keterlibatan sistemik suatu penyakit, terutama pada COVID-19. Identifikasi sejak dini derajat berat penyakit dengan pemberian terapi yang adekuat dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan rerata parameter inflamasi dan status koagulasi yang meliputi neutrophil to lymphocyte ratio, C-reactive protein, D-Dimer, laktat dehidrogenase dan feritin antarberbagai derajat keparahan. Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain potong lintang, dilakukan pada rekam medis 135 pasien. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien COVID-19 sebagian besar adalah laki-laki (55,6%). Rerata usia pasien COVID-19 55 tahun ($\pm 1,42$). Mayoritas pasien COVID-19 dirawat dengan derajat keparahan sedang tanpa oksigen (34,1%) diikuti dengan derajat sedang dengan oksigen (30,4%), ringan (21,5%), dan berat (14,1 %). Uji statistik menunjukkan adanya perbedaan rerata yang bermakna pada parameter inflamasi dan koagulasi antarberbagai derajat keparahan COVID-19. Pasien derajat berat memiliki kadar neutrophil to lymphocyte ratio, C-reactive protein, dan D-Dimer yang lebih tinggi dibandingkan dengan derajat ringan. Selain itu kadar laktat dehidrogenase dan feritin cenderung lebih tinggi pada pasien derajat penyakit berat dibandingkan pasien derajat ringan, meskipun data kedua parameter tersebut tidak dapat diolah secara statistik karena jumlah sampel minimal. Oleh karena itu pengukuran kadar neutrophil to lymphocyte ratio, C-reactive protein, D-Dimer, laktat dehidrogenase dan feritin diharapkan dapat mengidentifikasi dini keparahan dan perburukan pasien COVID-19.

Kata kunci : COVID-19, C-reactive protein, D-Dimer parameter laboratorium, neutrophil to lymphocyte ratio, laktat dehidrogenase, feritin

PENDAHULUAN

Coronavirus disease 19 yang biasanya disingkat COVID-19 pertama kali dilaporkan pada bulan Desember 2019 di Wuhan, Provinsi, Hubei Cina. Saat itu COVID-19 dikenal sebagai infeksi pneumonia misterius yang disebabkan oleh infeksi 2019-novel coronavirus (2019-nCoV), suatu jenis β -coronavirus baru yang kemudian dikenal dengan *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) (William,2020). SARS-CoV-2 adalah virus RNA (asam ribonukleat) yang diselubungi membran lipid (amplop) yang dapat menginfeksi manusia dengan pengikatan S protein virus dengan *angiotensin-converting-enzyme II* (ACE-2) yang banyak terdapat di paru dan juga tersebar luas pada sel manusia. (Raoult D,2020).

Beberapa penelitian sebelumnya telah menyebutkan bahwa beberapa parameter inflamasi dan koagulasi khususnya *neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR)/rasio neutrofil limfosit, C-reactive protein (CRP), laktat dehidrogenase (LDH), D-Dimer, dan feritin berhubungan dengan berat derajat COVID-19, dengan peningkatan resiko admisi ke ICU dan peningkatan mortalitas akibat COVID-19. Oleh karena itu dengan tingkat penyebaran COVID-19 yang mudah dan sangat cepat dengan tingkat kematian yang cukup tinggi maka salah satu kunci untuk dapat menurunkan angka kematian akibat COVID-19 yaitu dengan deteksi dini derajat beratnya COVID-19. Apabila mengandalkan pemeriksaan fisik pada pasien COVID-19, deteksi dini tidak dapat dilakukan karena pada umumnya kelainan pemeriksaan fisik hanya dapat ditemukan pada pasien COVID yang kondisinya sudah mengalami perburukan. Deteksi dini ini diharapkan dapat dikerjakan dengan melakukan beberapa pemeriksaan penunjang pada saat pasien masuk rawat yang mencakup pemeriksaan NLR, CRP, LDH, D-Dimer dan feritin.(Asgar,2020).

Pasien yang terkonfirmasi COVID-19 diperiksa status koagulasinya. Pasien COVID-19 yang memiliki gejala berat menunjukkan adanya gangguan koagulopati yang sangat mirip dengan gangguan koagulopati sistemik lain seperti trombosis mikroangiopati dan DIC (disseminated intravascular coagulation). Pemeriksaan ini meliputi D-dimer, aPTT, PT, trombosit dan fibrinogen. Dalam 7 hingga 10 hari setelah timbulnya gejala atau setelah rawat inap, hasil pemeriksaan menunjukkan penurunan fibrinogen yang cepat terkait DIC dan peningkatan D-dimer. Terdapat 59% kasus pada pasien dengan infeksi berat menunjukkan terjadi peningkatan D-dimer yang signifikan.^{5,11}

Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 jarang terjadi perdarahan dan juga DIC, walaupun terjadi pemanjangan aPTT, penurunan trombosit, dan pemanjangan D-dimer. Hal yang menjadi perhatian khusus pada pasien COVID-19 adalah kejadian tromboemboli paru pada kasus yang berat dengan penurunan oksigen mendadak dan syok.¹²

Tujuan penelitian ini untuk melihat perbandingan parameter inflamasi dan status koagulasi pada berbagai derajat berat covid-19 di siloam kebon jeruk.

METODE

Penelitian ini adalah analitik dengan desain potong lintang (*Cross Sectional*) dilakukan di RS Siloam Kebon Jeruk Jakarta Barat dengan menggunakan 135 data rekam medis pasien, dengan kriteria inklusi pasien berusia lebih dari 18 tahun yang terkonfirmasi mengidap COVID-19 dan dirawat di Rumah Sakit Siloam Kebon Jeruk Jakarta Barat sejak bulan April 2020 hingga Agustus 2021. Data yang diambil adalah NLR, CRP, D-Dimer, LDH, dan Ferritin dengan penetapan derajat berat pasien pada 24 jam pertama dari pasien masuk ke UGD. Derajat berat COVID-19 dibedakan menjadi 4 yaitu ringan, sedang tanpa oksigen, sedang dengan oksigen dan

berat mengikuti klasifikasi penentuan derajat berat menurut WHO 2020. Metode sampling yang digunakan adalah *total population sampling* dengan uji analisis statistik *kruskal-wallis* dengan uji *post-hoc Mann-Whitney test*, untuk menilai hubungan antara derajat berat COVID-19 dengan NLR, CRP, D-Dimer, LDH, dan Ferritin. Analisa statistik menggunakan software IBM SPSS Statistics V26.

HASIL

Tabel 1 Karakteristik Pasien

Karakteristik	Jumlah N=135	Rerata	Median
Usia (tahun)		55,36 (±1,42)	
Lama rawat (hari)			2 (1-22)
Jenis kelamin			
Laki-laki		75 (55,6%)	
Perempuan		60 (44,4%)	
Derajat keparahan pasien			
Ringan		29 (21,5%)	
Sedang tanpa oksigen		46 (34,1%)	
Sedang dengan oksigen		41 (30,4%)	
Berat		19 (14,1%)	
Luaran			
Isolasi mandiri		27 (20,0%)	
Rujuk		64 (47,4%)	
Pulang		16 (11,9%)	
Pulang paksa		11 (8,1%)	

Tabel 2 Perbandingan Parameter Inflamasi dan Status Koagulasi Berdasarkan Derajat Berat COVID-19

Parameter Laboratorium	Ringan N = 29	Sedang Tanpa Oksigen N = 46	Sedang Dengan Oksigen N = 41	Berat N = 19	p-value
NLR	6,11 (3,72-8,5)	3,39 (1,60-19,30)	7,08 (3,65-32)	15,33 (5,71-96)	0,000
CRP	33 (5,7-60,3)	31,7 (5,2-91)	99 (39,8-276)	76,9 (26,7-330)	0,000

Meninggal	17 (12,8%)
Komorbid	
Diabetes mellitus	41 (30,4%)
Hipertensi	37 (27,4%)
Penyakit jantung	11 (8,1%)
Penyakit ginjal kronik	11 (8,1%)
Asma	7 (5,2%)
PPOK	2 (1,5%)
Kanker	2 (1,5%)
Autoimun	0 (0%)
≥2 komorbiditas	32 (23,7%)
Lain-Lain	19 (14,1%)

Pada penelitian ini dari 135 pasien dengan diagnosis COVID-19 terdapat, 29 pasien dengan derajat berat ringan 21 (72,4%) diantaranya menjalani isolasi mandiri, sedangkan pada pasien dengan derajat berat sedang tanpa oksigen berjumlah 46 pasien, 35 (76%) dirujuk ke rumah sakit rujukan COVID-19. Dari 41 pasien dengan derajat berat sedang dengan oksigen 23 (56%) pasien dirujuk ke rumah sakit rujukan COVID-19. Dari 19 pasien dengan COVID-19 derajat berat, 12 (63,1%) pasien meninggal dan 6 (31%) pasien dirujuk ke rumah sakit rujukan COVID-19.

D-Dimer	480 (400-560)	450 (200-2380)	1849 (430-61380)	1630 (500-15990)	0,003
---------	------------------	-------------------	---------------------	---------------------	-------

Hasil analisis didapatkan perbedaan rerata kadar NLR, CRP dan D-Dimer yang signifikan antar derajat beratnya COVID-19.

Uji *mann-whitney* dilakukan sebagai uji *post-hoc* untuk mengidentifikasi kelompok

mana yang menunjukkan perbedaan rerata yang bermakna untuk setiap parameter laboratorium. Pada masing-masing variabel (NLR, CRP, dan D-Dimer) dilakukan uji *mann-whitney* antar derajat keparahan (tabel 3, tabel 4, dan tabel 5)

Tabel 3 Kemaknaan Perbedaan Median Nilai Neutrophil To Lymphocyte Ratio Antara Berbagai Derajat Berat COVID-19

p-value	Ringan	Sedang tanpa oksigen	Sedang dengan oksigen	Berat
Ringan	-	0,723	0,004	0,000
Sedang tanpa oksigen	0,723	-	0,043	0,000
Sedang dengan oksigen	0,004	0,043	-	0,075
Berat	0,000	0,000	0,075	-

Secara statistik, terdapat perbedaan kadar NLR yang signifikan antara pasien COVID-19 dengan derajat ringan/ sedang

tanpa oksigen dengan pasien COVID-19 derajat sedang dengan oksigen atau berat.

Tabel 4 Kemaknaan Perbedaan Median Nilai C-Reactive Protein Antara Berbagai Derajat Berat COVID-19

p-value	Ringan	Sedang tanpa oksigen	Sedang dengan oksigen	Berat
Ringan	-	0,036	0,000	0,000
Sedang tanpa oksigen	0,036	-	0,004	0,011
Sedang dengan oksigen	0,000	0,004	-	0,953
Berat	0,000	0,011	0,953	-

Perbedaan kadar CRP yang signifikan telah terjadi antar derajat berat ringan dengan derajat berat sedang tanpa oksigen. Perbedaan nilai median tidak signifikan

antar pasien COVID-19 derajat sedang dengan oksigen dengan pasien derajat berat.

Tabel 5 Kemaknaan Perbedaan Median Nilai D-Dimer Antara Berbagai Derajat Berat COVID-19

p-value	Ringan	Sedang tanpa oksigen	Sedang dengan oksigen	Berat
Ringan	-	0,488	0,004	0,007
Sedang tanpa oksigen	0,488	-	0,011	0,015
Sedang dengan oksigen	0,004	0,011	-	0,662
Berat	0,007	0,015	0,662	-

Secara statistik, terdapat perbedaan kadar D-Dimer antara pasien dengan derajat ringan atau sedang tanpa oksigen dibandingkan pasien derajat sedang dengan oksigen atau berat. Perbedaan nilai

median tidak signifikan antar pasien COVID-19 derajat sedang dengan oksigen dengan pasien derajat berat.

Terdapat dua parameter laboratorium lain, yakni feritin dan LDH. Data kedua

variabel ini tidak memenuhi jumlah sampel minimum untuk dilakukan pengolahan data. Terdapat lima data feritin dan tiga data LDH. Pada pasien dengan derajat penyakit ringan terdapat 1 data feritin, yakni 124 µg/L, derajat penyakit sedang tanpa oksigen terdapat 1 data feritin yaitu 523 µg/L, derajat penyakit sedang dengan oksigen terdapat 1 data yaitu 1080 µg/L dan derajat penyakit berat terdapat 2 data yaitu 83,799 dan 1417 µg/L. Sedangkan terdapat 3 data LDH dari 3 pasien, 1 data pada derajat penyakit ringan 296 U/L, 1 data pada derajat penyakit sedang tanpa oksigen 45 U/L, dan 1 data pada pasien dengan derajat penyakit sedang dengan oksigen yaitu 1061 U/L. Secara umum feritin dan LDH menunjukkan kecenderungan nilai yang lebih tinggi pada derajat penyakit yang lebih berat.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, kesimpulan yang dapat diambil dalam penelitian ini adalah terdapat perbedaan bermakna nilai NLR antara berbagai derajat COVID-19. Pasien COVID-19 derajat berat memiliki nilai NLR yang lebih tinggi. Terdapat perbedaan bermakna kadar CRP antara berbagai derajat COVID-19. Pasien COVID-19 derajat berat memiliki nilai CRP yang lebih tinggi. Terdapat perbedaan bermakna kadar D-Dimer antara berbagai derajat COVID-19. Pasien COVID-19 derajat berat memiliki nilai D-Dimer yang lebih tinggi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti ucapkan terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, dosen pembimbing, orang tua, dan teman-teman sejawat saya.

DAFTAR PUSTAKA

Willim HA, Hardigaloe AT. (2020). *Supit AI. Koagulopati pada*

Coronavirus Disease -2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka. Intisari Sains Medis. 2020;11(3):749–56.

- Raoult D, Zumla A, Locatelli F, Ippolito G, Kroemer G. Coronavirus infections (2020): *Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses.* Cell Stress. 2020;4(4):66–75.
- Asghar MS, Khan NA, Haider Kazmi SJ, Ahmed A, Hassan M, Jawed R, et al. (2020). *Hematological parameters predicting severity and mortality in COVID-19 patients of Pakistan: a retrospective comparative analysis.* J Community Hosp Intern Med Perspect. 2020;10(6):514–20.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. (2020). *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.* Lancet. 2020;395(10223):497–506.
- Statsenko Y, Al Zahmi F, Habuza T, Gorkom KN Van, Zaki N.(2021) *Prediction of COVID-19 severity using laboratory findings on admission: Informative values, thresholds, ML model performance.* BMJ Open. 2021;11(2).
- Martins EC, Da Fe Silveira L, Viegas K, Beck AD, Júnior GF, Cremonese RV, et al. (2019). *Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: A case-control study.* Rev Bras Ter Intensiva. 2019;31(1):63–70.
- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al.(2020). *Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage.* J Transl Med [Internet]. 2020;18(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>

- Sara M. Nehring; Amandeep Goyal; Pankaj Bansal; Bhupendra C. Patel.(2020). *C Reactive Protein. Treasure Isl StatPearls Publ* [Internet]. 2020;(May 2020). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/?report=classic>
- Strandberg K.(2017). *The clinical use of a D-dimer assay*. 2017;(June):1–7.
- Zageer DS.(2021). *Elevated Levels of Lactate Dehydrogenase Predicts Poor Outcomes for Patients with COVID-19: A Review*. Asian J Med Heal. 2021;18(11):139–58.
- Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al.(2020). *Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis*. Am J Emerg Med. 2020;38(9):1722–6.
- Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C.(2020) *Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis?* Int J Infect Dis [Internet]. 2020;97:303–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.110>
- Rahmawaty D, Nadia Muslimah Annisa, Haryati.(2021).*Hemostatic Factors and Its Correlation with Outcomes of COVID-19 Confirmed Patients in Ulin Regional Hospital Banjarmasin*. ACI (Acta Cardiol Indones. 2021;7(2):7. doi:10.22146/jaci.v7i2.1241