

## Artikel Penelitian

# Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) and D-Dimer Levels with COVID-19 Mortality

Muhammad Aidil Aulia Ramadhan<sup>1</sup>, Endang Sawitri<sup>2</sup>, Sri Wahyunie<sup>3</sup>

## Abstrak

*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. Karena tingkat keparahan dan laju transmisi dari COVID-19, eksplorasi faktor risiko kematian pada pasien COVID-19 sedini mungkin menjadi sangat penting guna mengambil tindakan dan intervensi yang tepat dan meningkatkan kualitas prognosis pasien COVID-19. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis hubungan RNL dan kadar D-dimer dengan mortalitas pasien COVID-19. Penelitian observasional analitik dengan pendekatan cross-sectional study menggunakan 90 data dari rekam medis pasien COVID-19 dewasa yang dirawat inap di RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda periode Juli sampai Desember 2021. Analisis statistik menggunakan uji korelasi Spearman, hasil  $p < 0,05$  dianggap signifikan. Hasil penelitian menunjukkan pasien laki-laki = 51 dan perempuan = 39. Rata-rata usia pasien yang hidup = 52 tahun dan meninggal = 50 tahun. Median jumlah neutrofil pasien hidup =  $5,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  dan meninggal =  $6,95 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Median jumlah limfosit pasien hidup =  $1,11 \times 10^3/\mu\text{l}$  dan meninggal =  $1,03 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Median RNL pasien hidup = 4,99 dan meninggal = 6,14. Median kadar D-dimer pasien hidup =  $1,08 \mu\text{g/ml}$  dan meninggal =  $1,83 \mu\text{g/ml}$ . Hubungan RNL dengan mortalitas menunjukkan  $p = 0,031$ ;  $r = 0,228$ . Hubungan kadar D-dimer dengan mortalitas menunjukkan  $p < 0,001$ ;  $r = 0,416$ . Disimpulkan bahwa RNL dan kadar D-dimer masing-masing memiliki hubungan yang signifikan dengan mortalitas pasien COVID-19.*

**Kata kunci:** COVID-19, SARS-CoV-2, RNL, D-Dimer, Mortalitas

## Abstract

*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a disease caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. Due to the severity and transmission of COVID-19, the exploration of risk factors for mortality in COVID-19 patients as early as possible becomes very important for appropriate interventions and to improve the cure and quality of the prognosis of COVID-19 patients. This study aimed to determine the association of NLR and D-dimer with COVID-19 patient mortality. An analytical observational study with a cross-sectional design was conducted using the medical records of 90 adult COVID-19 patients who were hospitalized at Abdoel Wahab Sjahranie General Hospital from July to December 2021. Using Spearman's correlation, statistical analysis revealed that  $p < 0.05$  was significant. The results showed male patients = 51 and female patients = 39. The mean age of survived patients was 52 years and deceased patients was 50 years. Median neutrophil count of survived patients was  $5.5 \times 10^3/\mu\text{l}$  and deceased patients was  $6.95 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Median lymphocyte count of survived patients was  $1.11 \times 10^3/\mu\text{l}$  and deceased patients was  $1.03 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Median NLR of survived patients was 4.99 and deceased patients was 6.14. The median of D-dimer level of survived patients was  $1.08 \mu\text{g/ml}$  and deceased patients was  $1.83 \mu\text{g/ml}$ . The association of NLR with COVID-19 mortality showed  $p = 0.031$ ;  $r = 0.228$ . The association of D-dimer levels with COVID-19 mortality showed  $p < 0.001$ ;  $r = 0.416$ . It was concluded that NLR and D-dimer levels each had a significant relationship with mortality in COVID-19 patients.*

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, NLR, D-Dimer, Mortality

Submitted : 2 Juni 2022

Revised : 19 Desember 2022

Accepted : 28 Desember 2022

**Affiliasi penulis :** 1 Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman, Samarinda 2 Laboratorium Ilmu Fisiologi Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda 3 Laboratorium Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda

**Korespondensi :** Muhammad Aidil Aulia Ramadhan  
maidil461@gmail.com Telp: +6285240831401

## PENDAHULUAN

*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Penyakit ini pertama kali dilaporkan kejadiannya di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada akhir*

*Desember 2019. World Health Organization (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020 [1].*

*Derajat keparahan COVID-19 bervariasi mulai dari tanpa gejala sampai sindrom distress pernapasan akut. Delapan puluh persen individu yang terinfeksi mengalami gejala ringan atau tanpa gejala, 20% mengalami sakit berat dan 2-5% di antara yang mengalami sakit berat bisa meninggal dunia [2]. Karena tingkat keparahan dan laju transmisi dari SARS-CoV-2, eksplorasi faktor*

risiko kematian pada pasien COVID-19 sedini mungkin menjadi sangat penting guna mengambil tindakan dan intervensi yang tepat dan meningkatkan angka kesembuhan dan kualitas prognosis pasien COVID-19 [3].

Rasio neutrofil-limfosit (RNL) merupakan penanda inflamasi sistemik yang memiliki keunggulan dibandingkan dengan penanda inflamasi lainnya, berupa operasinya yang relatif cepat dan sederhana serta mampu memprediksi prognosis berbagai kondisi patologis [4]. Mathew *et al.* [5] menyatakan bahwa aktivasi neutrofil merupakan prediktor terkuat dari peningkatan morbiditas pasien COVID-19. Studi oleh Yang *et al.* [6] menunjukkan limfopenia pada 80% pasien COVID-19 dewasa yang kritis. Studi oleh Efrina *et al.* [7] menunjukkan hubungan yang signifikan antara peningkatan level RNL dengan keparahan COVID-19.

D-dimer adalah produk akhir degenerasi ikatan silang fibrin oleh aktivitas plasmin dalam sistem fibrinolitik yang berada di dalam sirkulasi [8]. Peningkatan kadar D-dimer pada pasien pneumonia menandakan kondisi hiperkoagulasi darah dan terjadinya proses trombosis [9]. Studi oleh Ye *et al.* [4] menunjukkan peningkatan signifikan kadar D-dimer pasien kritis COVID-19 disertai gangguan pembekuan dan pembentukan mikrotrombotik di pembuluh darah perifer.

RNL dan D-dimer memiliki kemampuan memprediksi tingkat keparahan penyakit COVID-19. Penelitian-penelitian di atas menunjukkan adanya hubungan yang signifikan dari RNL dan D-dimer dengan tingkat keparahan COVID-19. Sementara penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan RNL dan kadar D-dimer dengan mortalitas pasien COVID-19. Belum adanya penelitian terkait RNL dan kadar D-dimer pasien COVID-19 di RSUD Abdoel Wahab Sjahranie membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini. RNL mewakili parameter inflamasi dan D-dimer mewakili parameter hemostasis.

## **METODE**

### **Desain Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda menggunakan desain analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional study*.

### **Sumber Data**

Data penelitian diambil dari rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat inap di rumah sakit periode Juli hingga Desember 2021.

### **Besar Sampel**

Besar sampel minimal dihitung menggunakan rumus estimasi proporsi dan didapatkan hasil 45. Untuk menjamin sebaran distribusi data normal, sampel minimal dikali dua, sehingga didapatkan jumlah sampel adalah 90.

### **Subjek Penelitian**

Sampel penelitian dipilih menggunakan teknik *purposive sampling* dengan mempertimbangkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dibuktikan dengan hasil positif pada pemeriksaan RT-PCR, berusia > 18 tahun, dan dirawat di rumah sakit akan dimasukkan ke dalam penelitian. Pasien dengan data rekam medis tidak lengkap, pasien yang menjalani operasi, pasien hamil, pasien dengan infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), pasien dengan gagal jantung kongestif, penyakit liver kronis, penyakit ginjal kronis, riwayat gangguan koagulasi darah dan pasien kanker akan dikeluarkan dari penelitian.

### **Pengumpulan Data**

Data yang dikumpulkan dari rekam medis adalah jenis kelamin, usia, jumlah neutrofil absolut hari pertama perawatan, jumlah limfosit absolut hari pertama perawatan, kadar D-dimer hari pertama perawatan, dan mortalitas/luaran akhir pasien COVID-19 (hidup atau meninggal). Data RNL dihitung dengan membagi jumlah neutrofil dan jumlah limfosit.

## Analisis Statistik

Pengolahan data pada penelitian ini dilakukan menggunakan bantuan *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*. Untuk mengetahui distribusi data, dilakukan uji normalitas menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov pada variabel dengan skala numerik. Data terdistribusi normal jika  $p > 0,05$ . Data yang terdistribusi normal disajikan dengan  $mean \pm$  standar deviasi. Data yang tidak terdistribusi normal disajikan dengan median (minimum–maksimum). Variabel kategorik disajikan dengan distribusi frekuensi dan persentase dari setiap variabel.

Analisis hubungan menggunakan uji korelasi untuk mengetahui kekuatan hubungan (koefisien  $r$ ) variabel bebas (RNL dan kadar D-dimer) dengan variabel terikat (mortalitas pasien COVID-19). Uji korelasi menggunakan korelasi *Pearson* jika data terdistribusi normal dan jika data tidak terdistribusi normal dilakukan uji alternatif yaitu korelasi *Spearman*.

## Ethical Clearance

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda dengan Nomor 050/KEPK-AWS/III/2022.

## HASIL

Distribusi usia, jenis kelamin, jumlah neutrofil, jumlah limfosit, RNL, dan kadar D-dimer berdasarkan luaran pasien COVID-19 dapat dilihat pada Tabel 1. Dari penelitian ini diperoleh 90 pasien COVID-19, 51 di antaranya adalah laki-laki dan 39 adalah perempuan. Rata-rata usia pasien yang hidup dalam penelitian ini adalah 52 tahun  $\pm$  13 tahun. Rata-rata usia pasien yang meninggal adalah 50 tahun  $\pm$  13 tahun. Median jumlah neutrofil pasien COVID-19 yang hidup lebih rendah daripada pasien yang meninggal, yaitu  $5,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  vs  $6,95 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Median jumlah limfosit pasien COVID-19 yang hidup lebih rendah daripada pasien yang meninggal, yaitu  $1,11 \times 10^3/\mu\text{l}$  vs  $1,03 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Median RNL pasien yang hidup lebih rendah daripada pasien yang meninggal,

yaitu 4,99 vs 6,14. Median kadar D-dimer pasien COVID-19 yang hidup lebih rendah daripada pasien yang meninggal, yaitu  $1,08 \mu\text{g/ml}$  vs  $1,83 \mu\text{g/ml}$ .

**Tabel 1.** Distribusi Jenis Kelamin, Usia, Jumlah Neutrofil, Jumlah Limfosit, RNL, dan Kadar D-Dimer berdasarkan Luaran Pasien COVID-19

Variabel	Luaran Pasien		Total
	Hidup	Meninggal	
Jenis Kelamin			
L, n (%)	31 (34%)	20 (23%)	51 (57%)
P, n (%)	22 (24%)	17 (19%)	39 (43%)
Usia (tahun) *	52 $\pm$ 13	50 $\pm$ 13	51 $\pm$ 13
Neutrofil ( $10^3/\mu\text{l}$ ) **	5,60 (1,70 – 14,40)	6,90 (1,70 – 30,00)	6,05 (1,70 – 30)
Limfosit ( $10^3/\mu\text{l}$ ) **	1,13 (0,25 – 2,83)	1,02 (0,49 – 4,28)	1,08 (0,25 – 4,28)
RNL **	5,00 (1,55 – 28,00)	6,25 (1,71 – 21,92)	5,50 (1,55 – 28,00)
D-dimer ( $\mu\text{g/ml}$ ) **	1,13 (0,27 – 20,00)	1,83 (0,48 – 20,00)	1,35 (0,27 – 20,00)

Keterangan L = laki-laki. P = perempuan.  
\* = Data terdistribusi normal. \*\* = Data tidak terdistribusi normal.

Analisis hubungan RNL dengan mortalitas pasien COVID-19 pada Tabel 2 menunjukkan  $p = 0,031$  ( $p < 0,05$ ). Artinya, terdapat hubungan yang signifikan antara RNL dengan mortalitas pasien COVID-19. Kekuatan hubungan antar variabel menunjukkan  $r = 0,228$ . Artinya, peningkatan RNL saat masuk rumah sakit berbanding lurus dengan risiko kematian pada pasien COVID-19, namun kekuatan korelasinya lemah. Pasien yang memiliki RNL yang tinggi saat masuk rumah sakit lebih berisiko mengalami kematian saat perawatan rumah

sakit dibandingkan pasien dengan RNL yang lebih rendah.

**Tabel 2.** Analisis Hubungan RNL dengan Mortalitas Pasien COVID-19

		Mortalitas Pasien COVID-19
RNL	r	0,228
	p	0,031
	n	90

Analisis hubungan kadar D-dimer dengan mortalitas pasien COVID-19 pada Tabel 3 menunjukkan  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ). Artinya, terdapat hubungan yang signifikan antara kadar D-dimer dengan mortalitas pasien COVID-19. Kekuatan hubungan antar variabel menunjukkan  $r = 0,416$ . Artinya, peningkatan kadar D-dimer saat masuk rumah sakit berbanding lurus dengan risiko kematian pada pasien COVID-19, dengan kekuatan korelasi yang lemah. Pasien yang memiliki kadar D-dimer yang tinggi saat masuk rumah sakit lebih berisiko mengalami kematian saat perawatan rumah sakit dibandingkan pasien dengan kadar D-dimer yang lebih rendah.

**Tabel 3.** Analisis Hubungan Kadar D-Dimer dengan Mortalitas Pasien COVID-19

		Mortalitas Pasien COVID-19
Kadar D-Dimer	r	0,416
	p	< 0,001
	n	90

## PEMBAHASAN

### Hubungan RNL dengan Mortalitas Pasien COVID-19

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang signifikan antara RNL dengan mortalitas pasien COVID-19. Sejalan dengan penelitian sebelumnya, peningkatan RNL saat masuk rumah sakit secara signifikan didominasi oleh pasien dengan gejala berat/kritis dan pasien yang meninggal [3], [10]. Beberapa penelitian menunjukkan hubungan yang signifikan antara RNL hari pertama perawatan dengan tingkat keparahan COVID-19, RNL pasien COVID-19 gejala berat secara signifikan lebih tinggi daripada pasien dengan gejala ringan-

sedang [7], [11]. Studi Chen *et al.* [3] menunjukkan RNL pasien yang meninggal secara signifikan lebih tinggi daripada pasien yang hidup, baik RNL hari pertama hingga hari terakhir perawatan.

RNL diperoleh dengan membagi jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit, dan telah diusulkan sebagai penanda biologis baru untuk peradangan sistemik. RNL memiliki korelasi positif dengan CRP dan procalcitonin, penanda inflamasi konvensional yang kerap digunakan di rumah sakit [12], [13]. Selain berkorelasi dengan penanda inflamasi, RNL diketahui berkorelasi positif dengan skor CT-scan toraks pasien COVID-19 [13]. Studi oleh Tatum *et al.* [14] juga menunjukkan kegunaan RNL untuk memprediksi kebutuhan intubasi, pasien COVID-19 dengan RNL  $> 4,94$  di hari pertama perawatan berisiko 1,2 kali untuk mendapatkan intubasi selama perawatan (95% CI 1,024 – 1,028;  $p = 0,014$ ).

Jumlah limfosit saat masuk rumah sakit mengalami penurunan secara bermakna terutama pada pasien dengan gejala berat/kritis dan pasien yang meninggal. Jumlah limfosit pasien COVID-19 yang meninggal cenderung tetap berada pada level yang rendah atau seiring perjalanan penyakit limfosit dapat mengalami penurunan yang signifikan. Sementara, jumlah neutrofil pada kasus COVID-19 berat cenderung meningkat [3], [15]. Studi oleh Chen *et al.* [3] menunjukkan kembalinya limfosit ke batas normal sebagai prediktor kesembuhan pasien COVID-19 dan peningkatan progresif neutrofil hingga akhir perawatan sebagai prediktor luaran yang buruk.

Hasil RNL yang tinggi diperoleh dari peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. Respons imun nonspesifik yang berperan pada infeksi saluran napas ditandai dengan pengerahan neutrofil menuju paru-paru (alveolus). Respons inflamasi dapat merangsang produksi neutrofil dan mempercepat kematian sel limfosit [14]. Disregulasi respons sel imun diyakini memainkan peran yang penting dalam tingkat keparahan penyakit yang disebabkan oleh

SARS-CoV-2. Selanno *et al* [11] menyatakan bahwa peningkatan RNL pada kasus COVID-19 berat terjadi akibat peningkatan respons inflamasi yang menyebabkan penurunan imunitas seluler.

### Hubungan Kadar D-Dimer dengan Mortalitas Pasien COVID-19

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang signifikan antara kadar D-dimer dengan mortalitas pasien COVID-19. Pasien COVID-19 yang meninggal memiliki median kadar D-dimer hari pertama perawatan yang lebih tinggi daripada pasien yang hidup. Studi oleh Mubarak *et al.* [16] menunjukkan perbedaan signifikan kadar D-dimer pasien COVID-19 bergejala berat daripada pasien bergejala ringan-sedang dan dapat digunakan sebagai penanda keparahan COVID-19. Yao *et al.* [4] menyatakan kadar D-dimer pasien COVID-19 > 2,0 mg/L saat masuk rumah sakit merupakan variabel yang berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas (OR 10,17; CI = 1,10 – 94,38; p = 0,041) dan kadar D-dimer > 2,14 mg/L dapat memprediksi mortalitas dengan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 88,2% dan 71,3% (AUC 0,85; 95% CI = 0,77–0,92).

Koagulopati yang ditandai dengan kadar D-dimer yang tinggi merupakan kondisi patologis yang umum pada COVID-19. Kasus COVID-19 berat dikaitkan dengan risiko DVT dan emboli paru akut yang lebih tinggi secara signifikan. *Pulmonary intravascular coagulation* (PIC) adalah karakteristik koagulopati pada COVID-19. Tidak seperti koagulopati akibat sepsis dan DIC, yang bermanifestasi sebagai koagulopati sistemik, PIC bermanifestasi lokal di paru. Perkembangan penyakit dari PIC menjadi koagulopati yang diinduksi sepsis atau DIC dalam konteks COVID-19 dapat menunjukkan bahwa disfungsi koagulasi pasien telah berkembang dari lokal ke arah sistemik. Namun, masih belum diketahui apakah koagulopati berkembang secara linier dari PIC ke SIC dan kemudian ke DIC [17].

Konsep PIC diusulkan oleh McGonagle *et al.* yang menggambarkan PIC sebagai

*macrophage activation syndrome* (MAS) yang terkait dengan imunotrombosis difus pada jaringan paru-paru pasien COVID-19. Peningkatan konsentrasi D-dimer yang bersirkulasi mencerminkan trombosis vaskular paru dengan fibrinolisis, sedangkan peningkatan konsentrasi enzim miokard mencerminkan stres ventrikel akut yang disebabkan oleh hipertensi pulmonal [18]. Beberapa penelitian telah melaporkan menemukan tingginya infiltrasi makrofag dan sel-sel imun lainnya di jaringan paru-paru pasien yang meninggal akibat COVID-19 [17].

Mekanisme trombosis umumnya disebabkan oleh ketidakseimbangan trias Virchow yang terdiri dari pembuluh darah, aliran darah, dan hiperkoagulabilitas. Infeksi virus dapat mengganggu kaskade koagulasi dengan menginduksi keadaan prokoagulan. Inflamasi sel parenkim paru dan sel endotel pembuluh darah paru juga menginduksi pelepasan faktor prokoagulan. Kondisi ini akan meningkatkan aktivasi kaskade koagulasi dan menyebabkan trombosis dan deposisi fibrin pada pembuluh paru. Inflamasi yang tidak terkontrol juga dapat merusak sel-sel endotel [19].

Hipoksemia pada pasien COVID-19 turut berperan dalam mekanisme trombosis [20]. Kondisi ini akan menyebabkan vasokonstriksi dan peradangan. Kondisi hipoksemia akan mengaktifkan hypoxia inducible factor yang mengaktifasi sitokin, TF, dan plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) yang dapat menyebabkan trombosis [21], [22].

### SIMPULAN

RNL dan kadar D-dimer hari pertama perawatan rumah sakit masing-masing memiliki hubungan yang signifikan dengan mortalitas pasien COVID-19.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Park SE. Epidemiology , virology , and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 ( SARS-CoV-2 ; Coronavirus Disease-19 ). CEP [Internet]. 2020;63(4):119–

24. Available from: [www.e-cep.org](http://www.e-cep.org)
2. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* [Internet]. 2021;113(1):45–57. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y>
  3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
  4. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respir Res*. 2020;21(1):1–7.
  5. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Greenplate AR, Wu JE, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science* (80- ). 2020;369(6508).
  6. 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* [Internet]. 2020 Jul;84(January):106504. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156757692030494X>
  7. Efrina D, Priyanto H, Andayani N, Arliny Y, Yanti B. Neutrophil To Lymphocyte Ratio as A Marker of Covid-19 Disease Severity in Banda Aceh, Indonesia. *J Respirologi Indones*. 2021;41(4):1–7.
  8. Favresse J, Lippi G, Roy PM, Chatelain B, Jacqmin H, ten Cate H, et al. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2018;55(8):548–77. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1529734>
  9. Ge YL, Liu CH, Wang N, Xu J, Zhu XY, Su CS, et al. Elevated Plasma D-Dimer in Adult Community-Acquired Pneumonia Patients is Associated with an Increased Inflammatory Reaction and Lower Survival. *Clin Lab*. 2019 Jan;65(1).
  10. Zhang N, Xu X, Zhou LY, Chen G, Li Y, Yin H, et al. Clinical characteristics and chest CT imaging features of critically ill COVID-19 patients. *Eur Radiol*. 2020;30(11):6151–60.
  11. Selanno Y, Widaningsih Y, Esa T, Arif M. Analysis of Neutrophil Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count as Predictors of Severity of COVID-19 Patients. 2021;27(2):184–9.
  12. Damar Çakırca T, Torun A, Çakırca G, Portakal RD. Role of NLR, PLR, ELR and CLR in differentiating COVID-19 patients with and without pneumonia. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11):2–7.
  13. Sukrisman L, Sinto R, Priantono D. 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. *Int J Gen Med*. 2021;14:6919–24.
  14. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients. *Shock*. 2020;54(5):652–8.
  15. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *SSRN Electron J*. 2020;
  16. Mubarak AR, Esa T, Widaningsih Y, Bahrin U. D-Dimer Analysis in COVID-19 Patients. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2021;28(1):5–9.
  17. Wang Z, Gao X, Miao H, Ma X, Ding R. Understanding COVID-19-associated

- coagulopathy: From PIC to SIC or DIC. *J Intensive Med* [Internet]. 2021;1(1):35–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2021.03.002>
18. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2020;2(7):e437–45. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1)
  19. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020;50(1):54–67. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>
  20. Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, et al. 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* [Internet]. 2021;16(8 August 2021):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0256744>
  21. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* [Internet]. 2019;181:77–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>
  22. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID - 19. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;1–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1>