

PENGARUH KADAR D-DIMER, KREATININ SERUM, DAN JUMLAH LIMFOSIT ABSOLUT TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN PASIEN COVID-19 KOMORBID *CHRONIC KIDNEY DISEASE*

Impact of D-Dimer Levels, Serum Creatinine, and Absolute Lymphocyte Count to Severity of Covid-19 Patients with Comorbid Chronic Kidney Disease

Rahmi Annisa Maharani¹, Evi Nurhayatun², Dhani Redhono Harioputro²

AFFILIATIONS

1. Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia
2. Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious respiratory disease caused by infection SARS-CoV-2. Abnormal kidney function is associated with increased morbidity and mortality in COVID-19 patients. D-dimer levels, serum creatinine, and ALC can be used as markers of inflammation to determine the severity of COVID-19 comorbid chronic kidney disease (CKD). However, there are not many studies on this subject. This study aims to determine the impact of D-dimer, serum creatinine, and Absolute Lymphocyte Count (ALC) on the severity of COVID-19 comorbid CKD. This study uses an analytic observational method with a cross sectional approach from medical record data. The study population included COVID-19 patients with comorbid CKD at RS X Surakarta, who was examined for D-dimer levels, serum creatinine, and absolute lymphocyte counts, using purposive sampling and sample consisted of 53 patients. Bivariate analysis using Spearman's Rank test obtained p value of D-dimer, serum creatinine, absolute lymphocyte counts 0,002; 0,042; 0,455. Multivariate analysis using multiple logistics regression showed that D-dimer OR=28,521 and serum creatinine OR=5,650, with a Nagelkerke R Square value of 0,338. There is an impact of D-dimer and serum creatinine levels on the severity of COVID-19 patients with CKD.

KEYWORDS:

Chronic Kidney Disease (CKD), COVID-19, D-dimer, Absolute Lymphocyte Count (ALC), Serum Creatinine

ABSTRAK

COVID-19 adalah penyakit pernapasan menular akibat infeksi virus SARS-CoV-2. Penyakit ginjal merupakan salah satu komorbid terbanyak pasien COVID-19, fungsi ginjal yang tidak normal berhubungan dengan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas pasien COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh antara D-dimer, kreatinin serum, dan jumlah limfosit absolut terhadap derajat keparahan COVID-19 dengan komorbid chronic kidney disease (CKD). Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan cross sectional dari data rekam medis. Populasi penelitian meliputi pasien COVID-19 dengan komorbid CKD di RS X Surakarta yang dilakukan pemeriksaan kadar D-dimer, kreatinin serum, dan jumlah limfosit absolut dengan teknik sampling purposive sampling didapatkan sebanyak 53 sampel. Analisis bivariat menggunakan uji korelasi Rank Spearman dan didapatkan nilai p D-dimer, kreatinin serum, jumlah limfosit absolut dengan keparahan COVID-19 masing-masing 0,002; 0,042; 0,455. Analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik berganda dan didapatkan nilai OR D-dimer dan kreatinin serum masing-masing 28,521 dan 5,650 dengan nilai Nagelkerke R Square 0,338. Kesimpulan penelitian ini bahwa Kadar D-dimer dan kreatinin serum berpengaruh terhadap derajat keparahan pasien COVID-19 dengan komorbid CKD.

KATA KUNCI:

Chronic Kidney Disease (CKD), COVID-19, D-dimer, Jumlah Limfosit Absolut, Kreatinin Serum



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

CORRESPONDING AUTHOR:

Evi Nurhayatun
evi.nurhayatun@staff.ums.ac.id

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) yang menyebar utamanya melalui droplet dari adalah penyakit pernapasan menular yang batuk, berbicara, atau bersin orang yang terinfeksi disebabkan oleh infeksi virus *Severe Acute* serta kontak langsung dengan penderita (Centers

Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)

for Disease Control and Prevention, 2021; Li *et al.*, 2020)). Virus ini menginvasi tubuh manusia melalui ikatannya dengan reseptor *angiotensin-converting enzyme-2* (ACE-2) yang dijumpai di sel-sel paru dan organ ekstrapulmonal, seperti jantung, ginjal, sistem saraf pusat, pencernaan, endotelium, dan jaringan adiposa (Djharuddin *et al.*, 2021).

Pada Desember 2019, kasus pertama COVID-19 ditemukan di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Awalnya (Huang *et al.*, 2020). Di Indonesia, kasus pertama kali diumumkan pada 3 Maret 2020 (Hikmawati dan Setiyabudi, 2021). Kasus COVID-19 yang meningkat dan menyebar dalam waktu singkat maka pada 11 Maret 2020 World Health Organization (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai pandemi (World Health Organization, 2020). Secara global, total kasus COVID-19 per tanggal 1 Maret 2022 sebanyak 435.626.514 dengan 5.952.215 kasus diantaranya meninggal dunia. Di Indonesia, total kasus terkonfirmasi COVID-19 per tanggal 1 Maret 2022 sebanyak 5.589.176 kasus dengan 148.660 kasus meninggal dunia (World Health Organization, 2022). Berdasarkan data di Indonesia, angka kematian tertinggi pada kelompok usia >60 tahun 43,6%, usia 46-59 tahun 40%, dan angka kematian terendah pada anak dan balita sebesar 0,7% (Hikmawati dan Setiyabudi, 2021).

Komorbid atau penyakit penyerta sangat berpengaruh terhadap keparahan pasien COVID-

19. Berdasarkan data epidemiologi di Indonesia tahun 2020, penyakit ginjal merupakan salah satu komorbid terbanyak pasien COVID-19 dengan presentase 5,3% (Hikmawati dan Setiyabudi, 2021). Fungsi ginjal yang tidak normal berhubungan dengan peningkatan angka mortalitas pasien COVID-19 (Rudiansyah *et al.*, 2020). Hal ini berkaitan dengan ekspresi ACE-2 oleh sel epitelial tubulus proksimal dan sel epitel parietal glomerulus ginjal yang hampir seratus kali lipat lebih besar daripada di saluran pernapasan yang mengakibatkan efek sitopatik pada sel ginjal (Rudiansyah *et al.*, 2020; Dugbartey *et al.*, 2022).

Salah satu komplikasi prognostik buruk yang paling sering dari COVID-19 adalah koagulopati. Koagulopati pada pasien COVID-19 yang menderita *chronic kidney disease* (CKD) juga dapat terjadi lebih parah ditambah dengan predisposisi trombosis yang sudah ada sebelumnya. D-dimer adalah produk degradasi fibrin sebagai tanda terjadinya hiperkoagulabilitas. Pemeriksaan kadar D-dimer digunakan sebagai biomarker spesifik untuk diagnosis koagulopati dan mengetahui derajat keparahan pasien COVID-19. Pada pasien dengan CKD, kadar D-dimer dikaitkan dengan stadium CKD dan progresi penyakit (Shafiee *et al.*, 2021). Selain itu, pemeriksaan kreatinin serum dan limfosit absolut juga dilakukan pada pasien COVID-19. Kreatinin adalah produk hasil penguraian kreatin fosfat otot dari proses

katabolisme kreatin otot. Pada pasien COVID-19, kreatinin serum digunakan untuk menilai fungsi ginjal karena penurunan akut fungsi ginjal menjadi komplikasi yang relatif sering terjadi pada COVID-19, terutama pada pasien dengan kondisi klinis yang parah (Alfano *et al.*, 2021). Sementara itu, kreatinin serum sebagai penanda filtrasi glomerulus endogen yang sering digunakan dalam praktik klinis untuk mendiagnosis, *staging*, dan melihat perkembangan CKD (Gaitonde *et al.*, 2017). Penurunan jumlah limfosit pada COVID-19 dimungkinkan berhubungan dengan peningkatan keparahan penyakit sehingga jumlah limfosit absolut menjadi penanda yang menarik sejak COVID-19 pertama kali diidentifikasi. (Wagner *et al.*, 2020). Turunnya imunitas pasien CKD dimungkinkan berkaitan dengan menurunnya jumlah limfosit absolut (Nelly *et al.*, 2019).

Sampai saat ini sudah banyak penelitian mengenai kadar D-dimer, kreatinin, dan jumlah limfosit absolut pada pasien COVID-19 dengan penyakit komorbid COVID-19, seperti diabetes melitus dan hipertensi. Namun, masih sedikit penelitian mengenai kadar D-dimer, kreatinin serum, dan jumlah limfosit absolut pada pasien COVID-19 yang memiliki komorbid CKD di Indonesia. Oleh karena itu, berdasarkan latar belakang di atas, peneliti ingin menganalisis "Pengaruh Kadar D-dimer, Kreatinin Serum, dan

Jumlah Limfosit Absolut terhadap Derajat Keparahan Pasien COVID-19 Komorbid CKD".

METODE

Jenis penelitian yang dilakukan adalah studi observasional analitik dengan pendekatan studi *cross sectional*. Penelitian ini telah terdaftar di Komite Etika Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi dengan Nomor Etik 437/IV/HREC/2022. Penelitian dilakukan di RS X Surakarta. Populasi pada penelitian ini adalah pasien COVID-19 yang memiliki komorbid CKD dengan kriteria inklusi subjek penelitian berusia >18 tahun, terkonfirmasi positif COVID-19, dan memiliki komorbid CKD semua stadium, dan data rekam medis lengkap serta kriteria eksklusi subjek penelitian adalah pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap. Besar sampel minimal yang dibutuhkan adalah 51 sampel dengan menggunakan teknik *sampling purposive sampling*.

Variabel bebas penelitian ini antara lain, kadar D-dimer, kreatinin serum, dan jumlah limfosit absolut. Kadar D-dimer dikelompokkan menjadi <500 ng/dL dan ≥ 500 ng/dL. Kreatinin serum dikelompokkan menjadi <9,55 mg/dL dan $\geq 9,55$ mg/dL. Jumlah limfosit absolut dikelompokkan menjadi <1.000 sel/uL dan ≥ 1.000 sel/uL. Variabel terikat pada penelitian ini adalah derajat keparahan COVID-19 yang dikelompokkan menjadi sedang dan berat. Kategori sedang memiliki kriteria ada tanda dan gejala COVID-19 (demam, batuk, sakit

tenggorokan, malaise, sakit kepala, nyeri otot, mual, muntah, diare, hilang indera perasa dan pembau) disertai sesak napas, napas pendek, *imaging* dada terdapat lesi, dan SpO₂ di udara ruangan $\geq 94\%$. Kategori berat memiliki kriteria Pneumonia dengan hipoksemia, SpO₂ <94%, PaO₂/FiO₂ <300, frekuensi napas >30 kali/menit atau adanya infiltrat paru >50% pada *imaging* dada.

Data hasil penelitian dianalisis menggunakan *software*. Analisis univariat dilakukan untuk melihat distribusi frekuensi masing-masing variabel. Analisis bivariat dengan uji korelasi *Rank Spearman* dilakukan untuk menganalisis hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat. Analisis multivariat menggunakan Uji Regresi Logistik Berganda untuk mengetahui pengaruh antara variabel bebas dan variabel terikat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian didapatkan sebanyak 53 pasien COVID-19 dengan komorbid CKD yang diperiksa kadar D-dimer, kreatinin serum, dan jumlah limfosit absolut di RSUD Dr. Moewardi pada rentang waktu April 2020 sampai Desember 2021. Subjek penelitian terdiri dari 30 orang (56,6%) laki-laki dan 23 orang (43,4%) perempuan. Distribusi usia subjek penelitian 15-30 tahun 4 orang (7,5%), usia 31-45 tahun 13 orang (24,5%), usia 46-60 tahun 21 orang (39,6%), usia 61-75 tahun 12

orang (22,6%), dan usia 76-90 tahun 3 orang (5,7%) (Tabel 1).

Dari 53 subjek penelitian, sebanyak 16 orang (30,2%) memiliki derajat keparahan kategori sedang dan 37 subjek penelitian lainnya memiliki derajat keparahan pada kategori berat dengan presentase sebesar 69,8%.

Tabel 1. Tabel Silang Kadar D-dimer, Kreatinin Serum, Jumlah Limfosit Absolut, Usia, Jenis Kelamin dengan Derajat Keparahan COVID-19

	Kategori	Sedang		Berat	
		n	%	n	%
Kadar D-dimer (ng/mL)	<500	5	9,4	1	1,9
	≥ 500	11	20,8	36	67,9
Kreatinin Serum (mg/dL)	<9,55	10	18,9	12	22,6
	$\geq 9,55$	6	11,3	25	47,2
Jumlah Limfosit Absolut (sel/uL)	<1.157	10	18,9	27	50,9
	≥ 1.157	6	11,3	10	18,9
Usia (tahun)	15-30	1	1,9	3	5,7
	31-45	2	3,8	11	20,8
	46-60	7	13,2	14	26,4
	61-75	4	7,5	8	15,1
	76-90	2	3,8	1	1,9
Jenis Kelamin	Laki-laki	8	15,1	22	41,5
	Perempuan	8	15,1	15	28,3

Berdasarkan data rekam medis diketahui sebanyak 14 pasien (26,42%) menderita CKD stadium 5 dan menjalani hemodialisis, sedangkan 39 pasien (73,58%) lainnya tidak diketahui secara jelas dari data rekam medis pasien.

Hasil analisis bivariat dengan Uji *Rank Spearman* ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hubungan Kadar D-dimer, Kreatinin Serum, dan Jumlah Limfosit Absolut dengan Derajat Keparahan COVID-19

Variabel	p	Koefisien Korelasi
D-dimer	0,002	0,414
Kreatinin serum	0,042	0,280
Jumlah limfosit absolut	0,455	-0,105

Dari hasil uji signifikansi (p) didapatkan D-dimer $p=0,002$ dan kreatinin serum $p=0,042$, nilai $p < 0,05$ artinya terdapat hubungan yang signifikan antara kadar D-dimer dan kreatinin serum dengan derajat keparahan pasien COVID-19. Nilai koefisien korelasi D-dimer sebesar 0,414 dan kreatinin serum sebesar 0,280 yang dapat disimpulkan masing-masing memiliki tingkat kekuatan hubungan cukup dan lemah dengan korelasi positif yang berarti semakin tinggi kadar D-dimer dan kreatinin serum, maka semakin berat juga derajat keparahan COVID-19. Sementara itu, nilai p variabel jumlah limfosit absolut adalah 0,455 ($p > 0,05$) yang artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah limfosit absolut dengan derajat keparahan COVID-19. Koefisien korelasi jumlah limfosit menunjukkan -0,105 yang menunjukkan bahwa semakin rendah jumlah limfosit absolut maka semakin berat derajat keparahan pasien COVID-19.

Hasil analisis multivariat dengan Uji Regresi Logistik Berganda metode *Backward Stepwise* ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Analisis Multivariat Uji Regresi Logistik Berganda

Variabel	B	p	OR
D-Dimer	3,351	0,007	28,521
Kreatinin Serum	1,732	0,021	5,650
Konstan	-8,048	0,006	0,000

Didapatkan nilai p D-dimer sebesar 0,007 dan nilai p kreatinin serum sebesar 0,021 ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya korelasi antara derajat

keparahan COVID-19 dengan kadar D-dimer dan kreatinin serum. Nilai OR (*Odds Ratio*) menunjukkan kekuatan hubungan. D-Dimer memiliki nilai OR sebesar 28,521 dan nilai OR variabel kreatinin serum sebesar 5,650. Nilai Nagelkerke *R Square* yang menunjukkan nilai koefisien determinasi diketahui sebesar 0.338 yang artinya variabel independen (D-Dimer dan kreatinin serum) memiliki 33,8% pengaruh terhadap variabel dependen, sedangkan 66,2% lainnya dipengaruhi oleh variabel independen lain di luar analisis penelitian.

D-dimer merupakan produk sampingan dari pembekuan dan pemecahan darah yang dapat diukur melalui analisis sampel darah. Pada penelitian ini, kadar D-dimer yang digunakan adalah kadar D-dimer *baseline*. Kadar D-dimer $>0,50$ mg/L memiliki risiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi penyakit yang parah bahkan kematian (Shah *et al.*, 2020). Berdasarkan hal tersebut, data kadar D-dimer pada penelitian ini dikategorikan menjadi rendah (<500 ng/dL) dan tinggi (>500 ng/dL). Berdasarkan Uji *Rank Spearman* didapatkan adanya hubungan antara kadar D-dimer dan derajat keparahan pasien dengan nilai $p= 0,002$ ($p < 0,05$) dan koefisien korelasi 0,414 yang artinya tingkat kekuatan hubungan cukup. Dari analisis multivariat menggunakan Uji Regresi Logistik Berganda didapatkan adanya hubungan yang signifikan

dibuktikan dengan nilai $p= 0,007$ ($p < 0,05$) dan kekuatan hubungan (OR) sebesar 28,521 serta dari nilai Nagelkerke R Square diketahui bahwa D-dimer memiliki 33,8% pengaruh terhadap derajat keparahan pasien COVID-19, sedangkan 66,2% dipengaruhi variabel lain di luar analisis penelitian ini.

Penelitian yang sama dilakukan oleh Angela dan Sumohadi (2022) menggunakan pendekatan *cross sectional* pada 84 pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria penelitian di RSUD Tabanan menggunakan analisis regresi multivariat yang menunjukkan hasil yang sejalan yaitu adanya hubungan bermakna antara D-dimer dan derajat keparahan infeksi COVID-19 dibuktikan dengan nilai OR=5,75 dan $p= 0,001$. Penelitian lainnya yang sesuai juga dilakukan oleh Madhura *et al.* (2021) di India yang menunjukkan bahwa kenaikan kadar D-dimer pasien COVID-19 dengan CKD diikuti semakin bertambah beratnya derajat keparahan COVID-19 dan didapatkan nilai $p < 0,0001$. Pada penelitian yang dilakukan oleh Yao *et al.* (2020) di RS Renmin Universitas Wuhan, China juga didapatkan kadar D-dimer semakin meningkat seiring dengan peningkatan keparahan COVID-19 dengan nilai $p= 0,002$ ($p < 0,05$). Semakin tingginya kadar D-dimer seiring dengan bertambah beratnya derajat keparahan COVID-19 terjadi karena reaksi inflamasi dan kerusakan endotel pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 sehingga

menyebabkan terjadinya koagulopati (Bounds and Kok, 2021). Selain itu, peningkatan kadar D-dimer juga disebabkan oleh akibat tidak langsung dari reaksi sitokin proinflamasi sehingga mekanisme koagulasi dan fibrinolisis pada alveoli tidak seimbang yang selanjutnya akan mengaktivasi sistem fibrinolisis dan meningkatkan kadar D-dimer (Angela dan Sumohadi, 2022).

Kreatinin adalah produk hasil penguraian kreatin fosfat otot dari proses katabolisme kreatin otot (Delanaye *et al.*, 2017). Nilai normal kreatinin pada laki-laki dewasa adalah 0,6–1,2 mg/dL dan pada perempuan dewasa adalah 0,5–1,1 mg/dL. Pada penelitian ini, kategori kreatinin serum berdasarkan nilai *cut off* yang ditentukan dari *receiver operating characteristic* (ROC) curve. Hasil didapatkan pada *area under curve* (AUC) 0,690, sensitivitas 67,6% dan spesifitas 62,5%, *cut off* kreatinin serum diperoleh sebesar 9,55 mg/dL yang kemudian digunakan sebagai dasar pengkategorian kadar kreatinin serum. Kategori kadar kreatinin serum rendah ($< 9,55$ mg/dL) dan kategori kreatinin serum tinggi ($> 9,55$ mg/dL). Berdasarkan Uji *Rank Spearman* diketahui adanya hubungan antara kadar kreatinin serum dan derajat keparahan COVID-19. Hal ini ditunjukkan dengan nilai $p= 0,042$ ($p < 0,05$) dan tingkat kekuatan hubungan lemah yang ditunjukkan oleh koefisien korelasi 0,280. Dari Uji Regresi Logistik Berganda juga didapatkan hasil $p= 0,021$ ($p < 0,05$) yang

berarti bahwa adanya hubungan yang signifikan antara kedua variabel dengan kekuatan hubungan sebesar 5,650. Berdasarkan nilai Nagelkerke R Square diketahui kreatinin serum memiliki 33,8% pengaruh terhadap derajat keparahan pasien COVID-19, sedangkan 66,2% dipengaruhi oleh variabel lain di luar analisis penelitian.

Adanya hubungan antara kreatinin serum dengan derajat keparahan COVID-19 sesuai dengan penelitian yang dilakukan Madhura *et al.* (2021) di India yang menunjukkan hasil adanya korelasi antara kreatinin serum dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 komorbid CKD ditunjukkan oleh nilai $p < 0,0001$ ($p < 0,05$). Penelitian lain yang menggunakan uji korelasi Pearson juga menunjukkan hasil yang sama yaitu adanya korelasi antara kreatinin dan keparahan COVID-19 dengan nilai $p = 0,000$ (Lestari, 2021). Penelitian yang dilakukan oleh Upadhana *et al.* (2022) di RS Sanglah, Denpasar juga menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan penyakit ginjal memiliki kadar kreatinin serum awal yang tinggi berisiko lebih besar memiliki prognosis yang lebih buruk yang ditunjukkan dengan nilai $p < 0,001$. Adanya efek sitopatik langsung infeksi SARS-CoV-2 pada jaringan ginjal dibuktikan dengan didapatkannya RNA virus dari sampel urin pasien, adanya ekspresi berlebih dari reseptor ACE-2 dan protein akibat terjadinya peningkatan pembelahan sel podosit dan sel tubulus proksimal ginjal akibat

infeksi virus. Hal ini berpengaruh pada derajat keparahan pasien COVID-19 yang memiliki komorbid CKD. Pasien COVID-19 dengan komorbid CKD terjadi peningkatan stress oksidatif akibatnya respon inflamasi juga meningkat sehingga kadar sitokin proinflamasi juga lebih tinggi. Semakin tingginya kadar sitokin inflamasi, semakin berat juga gejala yang dirasakan pasien COVID-19. Tingginya kadar sitokin proinflamasi mempengaruhi sel ginjal dan menyebabkan sel endotel dan tubulus ginjal gagal berfungsi yang akhirnya mengakibatkan menurunnya fungsi ginjal yang ditunjukkan dengan meningkatnya kadar kreatinin serum darah (Upadhana *et al.*, 2022).

Limfosit merupakan sel mononuklear yang terdiri dari limfosit T dan limfosit B yang termasuk dalam respon imun spesifik. Jumlah limfosit absolut dapat dihitung dengan mengalikan jumlah total leukosit dengan persentase limfosit. Pada orang dewasa jumlah limfosit berkisar dari 25% sampai 35% ($1,0-4,8 \times 10^9/L$) (Selanno *et al.*, 2021). Dari penelitian sebelumnya untuk memprediksi derajat keparahan COVID-19 didapatkan cut off jumlah limfosit absolut 1,157 sel/mm³ dengan sensitifitas 68,4% dan spesifisitas 68,75% (Amalia *et al.*, 2021). Oleh karena itu, pada penelitian ini jumlah limfosit absolut dikategorikan menjadi rendah (< 1.157 sel/uL) dan tinggi (> 1.157 sel/uL). Berdasarkan Uji *Rank Spearman* didapatkan hasil $p = 0,455$ ($p > 0,05$) yang artinya tidak ada

hubungan yang signifikan antara jumlah limfosit absolut dengan derajat keparahan COVID-19 di RS X Surakarta. Analisis multivariat dengan uji regresi logistik berganda menunjukkan hasil $p > 0,05$ yang artinya tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah limfosit absolut dengan derajat keparahan COVID-19.

Hasil dari penelitian ini sesuai dengan penelitian Bastiana *et al.* (2022) yang menunjukkan tidak adanya korelasi antara jumlah limfosit absolut dan tingkat keparahan COVID-19 dengan nilai $p = 0,165$ ($p > 0,05$). Penelitian lain yang sesuai dengan hasil penelitian ini juga mengemukakan bahwa tidak adanya korelasi antara jumlah limfosit absolut dan derajat keparahan penyakit dengan parameter kematian dan penggunaan ventilator (Illg *et al.*, 2022). Namun, hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Nasrani (2022) di RS Harapan Keluarga Cikarang yang mendapatkan hasil adanya hubungan yang signifikan antara jumlah limfosit absolut dengan derajat keparahan COVID-19 ditunjukkan dengan nilai $p = 0,002$. Dalam penelitian yang dilakukan Nasrani (2022) disebutkan bahwa penurunan jumlah limfosit absolut pasien COVID-19 ini disebabkan lisisnya sel limfosit yang terinfeksi SARS-CoV-2 karena adanya reseptor ACE-2 pada dinding sel limfosit (Xu *et al.*, 2020). Perbedaan hasil antara penelitian ini dengan penelitian sebelumnya dimungkinkan jumlah sampel yang berbeda dan pada penelitian ini hanya

menggunakan jumlah limfosit absolut pada saat masuk rumah sakit sedangkan menurut penelitian yang dilakukan oleh Tavakolpour *et al.* (2020) dari sampel yang diambil secara berkala, limfosit mengalami penurunan secara perlahan, terutama pada pasien dengan derajat keparahan berat yang di rawat di ICU.

SIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan penelitian ini bahwa kadar D-Dimer dan kreatinin serum berpengaruh terhadap keparahan COVID-19 pasien CKD, sedangkan jumlah limfosit absolut tidak berpengaruh.

Pada penelitian selanjutnya, sebaiknya dalam pengambilan sampel penelitian dilakukan menggunakan hasil pemeriksaan berkala supaya dapat memberikan hasil lebih signifikan dan dapat menggunakan lingkup lebih luas dengan menganalisis eGFR, penyakit penyerta lainnya, lama perawatan, dan tingkat mortalitas.

DAFTAR PUSTAKA

- Alfano, G., Ferrari, A., Fontana, F., Mori, G., Ligabue, G., Giovanella, S., Magistroni, R., Meschiari, M., Franceschini, E., Menozzi, M., Cuomo, G., Orlando, G., Santoro, A., Di Gaetano, M., Puzzolante, C., Carli, F., Bedini, A., Milic, J., Mussini, C., Cappelli, G., ... Modena Covid-19 Working Group (MoCo19). 2021. Twenty-Four-Hour Serum Creatinine Variation Is Associated with Poor Outcome in the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Kidney Research and Clinical Practice*, 40(2). P= 231. doi: 10.23876/J.KRCP.20.177.
- Amalia, N.K., Ahmad, Z., Saleh, M.I., and Rasyid, A. 2021. Korelasi Jumlah Limfosit Absolut Dan Nilai CRP Kuantitatif Terhadap Derajat Keparahan Penyakit Pada Pasien Covid-19 Di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. *Sriwijaya Journal of Medicine*. 4(2). Pp=

107–16. doi: 10.32539/SJM.v4i2.523.

- Angela, K.A.P. dan Sumohadi, I.M.D. 2022. Hubungan D-Dimer Dengan Tingkat Keparahan Infeksi COVID-19. *Intisari Sains Medis*. 13(2). Pp= 393–8. doi: 10.15562/ISM.V13I2.1412.
- Bastiana, Donastin, A., Arista, D.M., and Surya, P.A. 2022. Predictive Analysis of NLR, Absolute Lymphocyte Count, and CT-Value on The Severity of Covid-19 Patients. *Medicra (Journal of Medical Laboratory Science/Technology)*. 5(1). doi: 10.21070/medicra.v5i1.1625.
- Bounds, E.J. and Kok, S.J. 2021. D Dimer. *StatPearls*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431064/> (Accessed: 6 February 2022).
- Centers for Disease Control and Prevention. 2021. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) | Disease or Condition of the Week | CDC*. Available at: <https://www.cdc.gov/dotw/covid-19/index.html> (Accessed: 11 February 2022).
- Delanaye, P., Cavalier, E., and Pottel, H. 2017. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron*, 136(4), pp.: 302–308. doi: 10.1159/000469669.
- Djharuddin, I., Munawwarah, S., Nurulita, A., Ilyas, M., Tabri, N.A., and Lihawa, N. 2021. Comorbidities and Mortality in COVID-19 Patients. *Gaceta Sanitaria*, 35. Pp= S530–2. doi: 10.1016/J.GACETA.2021.10.085.
- Dugbartey, G.J., Alornyo, K.K., Ohene, B.O., Boima, V., Antwi, S., and Sener, A. 2022. Renal Consequences of the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Hydrogen Sulfide as a Potential Therapy. *Nitric Oxide*. 120. Pp= 16–25. doi: 10.1016/J.NIOX.2022.01.002.
- Gaitonde, D.Y., Cook, D.L., and Rivera, I.M 2017. *Chronic Kidney Disease: Detection and Evaluation - American Family Physician*. *American Family Physician*. Available at: <https://www.aafp.org/afp/2017/1215/p776.html> (Accessed: 24 March 2022).
- Hikmawati, I. and Setiyabudi, R. 2021. Epidemiology of COVID-19 in Indonesia: Common Source and Propagated Source as a Cause for Outbreaks. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 15(05), pp.: 646–652. doi: 10.3855/jidc.14240.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. 2020. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 395(10223). Pp= 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Illg, Z., Muller, G., Mueller, M., Nippert, J., and Allen, B. 2022. Predictive Analysis of NLR, Absolute Lymphocyte Count, and CT-Value on The Severity of Covid-19 Patients. *Medicra (Journal of Medical Laboratory Science/Technology)*, 5(1), pp.: 22–27. doi: 10.21070/medicra.v5i1.1625.
- Lestari, S.E. 2021. Hubungan Antara Fungsi Ginjal Dengan Tingkat Keparahan Pasien COVID-19 Di RSUD Anutapura Palu. Fakultas Kedokteran Untad: Studi Pendidikan Dokter. 2021. Buku Teks. Available at: http://lib.fkik.untad.ac.id/index.php?p=show_detail&id=3494&keywords= (Accessed: 21 September 2022).
- Li, H., Liu, S.M., Yu, X.H., Tang, S.L., and Tang, C.K. 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Current Status and Future Perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 55(5). P= 105951. doi: 10.1016/J.IJANTIMICAG.2020.105951.
- Madhura, N.S., Kowsalya, R., Mythri, S., Shashikala, N., and Mythri, K.M. 2021. Association between D Dimer and Inflammatory Markers in COVID-19 Patients with Preexisting Chronic Kidney Disease, 4(July 2020), pp.: 1–10.
- Nasrani, L. 2022. Hubungan Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Absolute Lymphocyte Count, Dan Platelet Lymphocyte Ratio Terhadap Derajat Keparahan COVID-19. *Intisari Sains Medicine*. 13(1). Pp= 127–30.
- Nelly, Widaningsih, Y., and Mangarengi, F. 2019. Nilai Rasio Netrofil Limfosit Dan Rasio Trombosit Limfosit Pada Pasien Chronic Kidney Disease Sebelum Dan Setelah Hemodialisa. *Intisari Sains Medis*. 10(2). Pp= 230–4. doi: 10.15562/ism.v10i2.371.
- Rudiansyah M, Nur'amin HW, Lubis L, Bandiara R, Roesli RMA, Rachmadi D. 2020. COVID-19 and Kidney Diseases in Indonesia. *SRP*. 11(7). Pp= 435-42.
- Selanno, Y., Widaningsih, Y., Tenri, E., and Arif, M. 2021. Analysis of Neutrophil Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count as

- Predictors of Severity of COVID-19 Patients. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 27(2). Pp= 184–9.
- Shafiee, M.A., Hosseini, S.F., Mortazavi, M., Emami, A., Mojtahed-Zadeh, M., Moradi, S., and Shaker, P. 2021. Anticoagulation Therapy in COVID-19 Patients with Chronic Kidney Disease. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 26(1). doi: 10.4103/JRMS.JRMS_875_20.
- Shah, S., Shah, K., Patel, S.B., Patel, F.S., Osman, M., Velagapudi, P., Turagam, M.K., Lakkireddy, D., and Garg, J. 2020. Elevated D-Dimer Levels Are Associated With Increased Risk of Mortality in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiology in Review*. Pp= 295–302. doi: 10.1097/CRD.0000000000000330.
- Tavakolpour, S., Rakhshandehroo, T., Wei, E.X., and Rashidan, M. 2020. Lymphopenia during the COVID-19 Infection: What Is Shows and What Can Be Learned. *Immunology Letters*, 225. Pp= 31–2. doi: 10.1016/j.imlet.2020.06.013.
- Upadhana, P.S., Sastrawan, I.G.G.S., Cahyarini, I.G.A.A.C., Umam, A., Putri, A.T.D., Adhyatma, I.G.R., and Somia, I.K.A. 2022. Dampak Penyakit Ginjal Terhadap Pasien COVID-19 Di Rumah Sakit Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia Pada Tahun 2021. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 9(1). P= 23. doi: 10.7454/JPDI.V9I1.658.
- Wagner, J., DuPont, A., Larson, S., Cash, B. and Farooq, A. 2020. Absolute Lymphocyte Count Is a Prognostic Marker in Covid-19: A Retrospective Cohort Review. *International Journal of Laboratory Hematology*. 42(6). Pp= 761-5. doi: 10.1111/IJLH.13288.
- World Health Organization (WHO). 2020. Coronavirus disease 2019 (COVID 19) *Situation Report-51*. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10 (Accessed: 7 January 2022).
- World Health Organization (WHO). 2022. *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data*. Available at: <https://covid19.who.int/table> (Accessed: 7 January 2022).
- Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T., and Chen, Q. 2020. High Expression of ACE2 Receptor of 2019-NCov on the Epithelial Cells of Oral Mucosa. *International Journal of Oral Science*. 12(8). doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
- Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, Chen X, Chen S, Yu, K., Huang, 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*. 8(1). pp= 1–11. doi: 10.1186/S40560-020-00466-Z/TABLES/4.