

Peran Rasio Trombosit Limfosit dalam Memprediksi Tingkat Keparahan Pasien Covid-19

Tania*, Yani Triyani, Rika Nilapsari

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*taniatan610@gmail.com, ytriyani87@gmail.com, rika.nilapsari1969@gmail.com

Abstract. The severity of Covid-19 patients is classified into four, namely mild, moderate, severe, and critical, which can be determined by measuring the platelet-lymphocyte ratio value at routine hematological examinations. This RTL has become a new indicator of inflammation to determine the severity of Covid-19. Based on this phenomenon, the problem in this research is formulated as follows: (1) Is there a relationship between the platelet-lymphocyte ratio in moderate cases of Covid-19 at Al-Islam Hospital in Bandung? (2) Is there a relationship between the platelet-lymphocyte ratio in severe cases of Covid-19 at Al-Islam Hospital in Bandung? (3) Does the platelet-lymphocyte ratio act as an indicator of the severity of Covid-19 patients at Al-Islam Hospital Bandung? (4) What is the cut-off value of the platelet-lymphocyte ratio as an indicator of severity in Covid-19 patients at Al-Islam Hospital in Bandung?. The research design uses a diagnostic test method with a cross-sectional approach with data analysis techniques using Chi-square. The population selected in this study were confirmed Covid-19 patients based on RT-PCR results, which were treated at Bandung Al-Islam Hospital. Using the sampling technique, Total Sampling, the number of research samples was 350 patients. The data collection technique used in this study was from medical records. The data analysis technique used in this research is the descriptive analysis technique. The results of this study are: There is a relationship between the platelet-lymphocyte ratio (p -value=0.009) and the severity of Covid-19 patients at Al-Islam Hospital Bandung.

Keywords: Covid-19, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, Severity.

Abstrak. Derajat keparahan pasien Covid-19 diklasifikasikan menjadi empat yaitu derajat ringan, sedang, berat dan kritis yang dapat ditentukan dengan mengukur nilai rasio trombosit limfosit pada pemeriksaan hematologi rutin. RTL ini telah menjadi salah satu indikator peradangan yang baru untuk menentukan derajat keparahan Covid-19. Berdasarkan hal tersebut, maka permasalahan dalam penelitian ini dirumuskan sebagai berikut: (1) Apakah terdapat hubungan antara rasio trombosit limfosit pada kasus Covid-19 derajat sedang di RS Al-Islam Bandung? (2) Apakah terdapat hubungan antara rasio trombosit limfosit pada kasus Covid-19 derajat berat di RS Al-Islam Bandung? (3) Apakah rasio trombosit limfosit berperan sebagai indikator derajat keparahan pasien Covid-19 di RS Al-Islam Bandung? (4) Berapakah nilai cut off rasio trombosit limfosit sebagai indikator derajat keparahan pada pasien Covid-19 di RS Al-Islam Bandung?. Desain penelitian ini menggunakan metode uji diagnostik dengan pendekatan cross sectional dengan teknik analisis data menggunakan Chi-square. Populasi yang dipilih dalam penelitian ini adalah pasien terkonfirmasi Covid-19 berdasarkan hasil RT-PCR yang di rawat di Rumah Sakit Al-Islam Bandung. Dengan teknik pengambilan sampel yaitu Total Sampling diperoleh jumlah sampel penelitian sebanyak 350 pasien. Teknik pengumpulan data yang digunakan dalam penelitian ini adalah dari rekam medik. Adapun teknik analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah teknik analisis deskriptif. Hasil penelitian ini adalah: Terdapat hubungan antara rasio trombosit limfosit (p -value=0,009) dengan derajat keparahan pasien Covid-19 di Rumah Sakit Al-Islam Bandung

Kata Kunci: Covid-19, Derajat Keparahan, Rasio Trombosit Limfosit.

A. Pendahuluan

Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh kelompok Severe Acute Respiratory Syndrome-2 (SARS-CoV-2) (Juliansyah, 2022). Penyakit ini telah ditetapkan oleh World Health Organization (WHO) sebagai pandemi global pada 11 Maret 2020 (1). Kasus pertama Covid-19 di Indonesia dilaporkan pada tanggal 2 Maret 2020, dan jumlahnya terus meningkat hingga sekarang. Penyebaran Covid-19 di Indonesia menyebar ke berbagai wilayah dengan diiringi peningkatan jumlah kasus dan kematian (2).

Virus SARS-CoV-2 memiliki struktur glikoprotein yaitu Spike protein dan akan berikatan dengan reseptor Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) menggunakan Receptor-Binding Domain (RBD) yang ada di permukaan sel. Reseptor ACE2 ini diekspresikan hampir di semua organ tubuh salah satunya seperti di otak, paru-paru, jantung, ginjal, usus halus dan usus besar. Pengikatan spike protein virus dengan reseptor ACE2 ini dapat menimbulkan reaksi tubuh yang berbeda-beda pada setiap individu yang terinfeksi Covid-19 (7).

Sebagian besar pasien Covid-19 menunjukkan gejala seperti demam, batuk kering, sesak napas dan kelelahan (3). Saat terinfeksi Covid-19, pasien dapat menunjukkan berbagai kondisi klinis mulai dari tanpa gejala, gejala ringan, gejala sedang sampai gejala berat yang dapat berkembang dengan cepat secara signifikan menjadi lebih buruk seperti Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), gagal pernapasan akut, asidosis metabolik, koagulopati, dan syok septik (1,4). Pasien usia lanjut, berjenis kelamin laki-laki, obesitas, dan memiliki penyakit penyerta kronik seperti penyakit pernapasan kronik, penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, dan kanker cenderung memiliki gambaran klinis yang lebih buruk dan memiliki risiko lebih tinggi terjadinya kematian (5).

Respons inflamasi yang diakibatkan oleh proses replikasi virus SARS-CoV-2 yang cepat dapat mengakibatkan kerusakan sel yang akan menyebabkan aktivasi makrofag sehingga menginduksi pelepasan sitokin dan kemokin (6). Sitokin yang berperan dalam inflamasi diantaranya seperti IL-6, IL-2, IL-7, IL-10, dan TNF-alfa yang akhirnya akan menyebabkan badai sitokin (cytokine storm) (4,7). Derajat keparahan pasien Covid-19 diklasifikasikan menjadi empat bagian yaitu derajat ringan, sedang, berat, dan kritis (1). Studi imunologis telah menunjukkan bahwa pada pasien Covid-19 dengan derajat berat memiliki konsentrasi sitokin pro-inflamasi lebih tinggi dibandingkan pasien yang memiliki derajat yang ringan (4,6).

Pasien Covid-19 datang dengan berbagai kelainan hematologi, yang tersering adalah trombositopenia dan limfositopenia. Nilai trombosit berperan penting dalam respon pro-inflamasi maupun respon inflamasi sehingga penurunan jumlah trombosit menunjukkan tingkat intensitas inflamasi (11). Penurunan jumlah limfosit menunjukkan disregulasi sistem kekebalan tubuh (18). Kelainan hematologi ini muncul karena terjadi disregulasi respon imun yang mengakibatkan peradangan yang berlebih bahkan dapat menyebabkan kematian (17). Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa limfositopenia yang lebih parah daripada trombositopenia akan meningkatkan nilai rasio trombosit limfosit, oleh karena itu RTL lebih prediktif dan lebih sensitif daripada jumlah limfosit atau trombosit saja sebagai indikator intensitas peradangan sistemik (6,8).

Rasio trombosit limfosit adalah bagian dari pemeriksaan darah yang merupakan indikator peradangan baru yang dapat dievaluasi secara rutin, murah, tersedia secara luas dan mudah dihitung pada pemeriksaan hitung darah lengkap yang dapat menentukan derajat keparahan pasien Covid-19 (11). Menurut Simbarata (6) melaporkan bahwa RTL telah digunakan pada berbagai penyakit, seperti penyakit autoimun, penyakit kardiovaskular dan sebagai indikator inflamasi dan memprediksi derajat keparahan serta mortalitas pasien Covid-19. RTL didefinisikan sebagai jumlah absolut trombosit dibagi jumlah absolut limfosit yang berfungsi sebagai biomarker inflamasi sistemik kronis untuk memprediksi perkembangan penyakit Covid-19 yang parah (12). Menurut Man (8) nilai RTL yang tinggi telah dihubungkan dengan bentuk penyakit yang lebih parah dan prognosis yang buruk.

Menurut Sarkar (11) pada pasien Covid-19 menyatakan bahwa peningkatan nilai RTL menunjukkan derajat yang berat dibandingkan dengan derajat ringan. Menurut Qu (13) melaporkan bahwa nilai RTL yang lebih tinggi pada pasien yang parah dibandingkan dengan pasien yang tidak parah. Menurut Zhao (14) menyatakan bahwa nilai RTL >168 secara

independen terkait dengan Covid-19 yang parah, sedangkan nilai RTL >153 dikatakan meningkat dan nilai RTL <153 dikatakan tidak meningkat atau normal dengan nilai cut off RTL 274 (AUC: 0,69) dengan spesifisitas 79% dan sensitivitas 57%.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara rasio trombosit limfosit dengan derajat keparahan pada pasien Covid-19 di Rumah Sakit Al-Islam Bandung. Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Apakah terdapat hubungan antara rasio trombosit limfosit pada kasus Covid-19 derajat sedang di RS Al-Islam Bandung?
2. Apakah terdapat hubungan antara rasio trombosit limfosit pada kasus Covid-19 derajat berat di RS Al-Islam Bandung?
3. Apakah rasio trombosit limfosit berperan sebagai indikator derajat keparahan pasien Covid-19 di RS Al-Islam Bandung?
4. Berapakah nilai cut off rasio trombosit limfosit sebagai indikator derajat keparahan pada pasien Covid-19 di RS Al-Islam Bandung?

Adapun, tujuan dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Menganalisis hubungan antara rasio trombosit limfosit pada kasus Covid-19 derajat sedang di RS Al-Islam Bandung.
2. Menganalisis hubungan antara rasio trombosit limfosit pada kasus Covid-19 derajat berat di RS Al-Islam Bandung.
3. Menganalisis nilai cut off rasio trombosit limfosit sebagai indikator derajat keparahan pasien Covid-19 di RS Al-Islam Bandung.
4. Menganalisis peran rasio trombosit limfosit sebagai indikator derajat keparahan pada pasien Covid-19 di RS Al-Islam Bandung.

B. Metodologi Penelitian

Peneliti menggunakan metode uji diagnostik dengan pendekatan cross sectional. Populasi yang dipilih dalam penelitian ini adalah pasien terkonfirmasi Covid-19 berdasarkan hasil RT-PCR yang di rawat di Rumah Sakit Al-Islam Bandung yang berjumlah 350 pasien.

Dengan teknik pengambilan sampel yaitu Total Sampling diperoleh jumlah sampel penelitian sebanyak 350 pasien yang memenuhi kriteria inklusi.

Teknik pengumpulan data yang digunakan dalam penelitian ini adalah dari data rekam medik bulan Januari-Mei periode 2021. Adapun teknik analisis data yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan uji Chi-square.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Hubungan antara Nilai Rasio Trombosit Limfosit dengan Derajat Keparahan Pasien Covid-19

Berikut adalah penelitian mengenai hubungan antara nilai rasio trombosit limfosit dengan derajat keparahan pasien Covid-19, yang diuji menggunakan teknik analisis Chi-square. Hasil pengujian dijelaskan pada tabel 1.

Tabel 1. Hubungan antara Rasio Trombosit Limfosit dengan Derajat Keparahan Pasien Covid-19

RTL	Derajat Keparahan				Total	P Value
	Sedang		Berat			
	N	%	N	%		
<153	127	75,6	41	24,4	168	0,009
≥153	31	17,0	151	83,0	182	

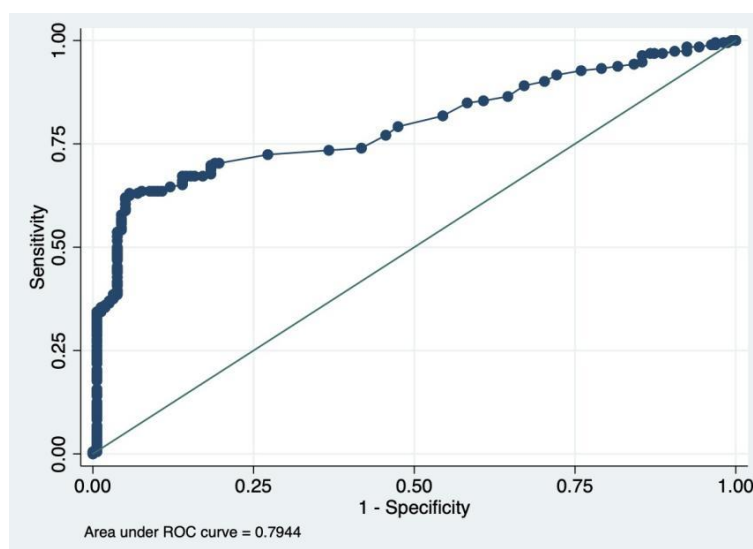
Sumber: Data Penelitian yang Sudah Diolah, 2022.

Dari tabel di atas, dapat diketahui bahwa besarnya hubungan antara rasio trombosit limfosit dengan derajat keparahan pasien Covid-19 adalah 0.009. Hasil pengujian dengan statistik didapat nilai signifikan (p-value) sebesar 0.009 yang artinya $<0,05$, maka berdasarkan hasil tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara rasio trombosit limfosit dengan derajat keparahan pasien Covid-19. Hal ini dapat diartikan bahwa semakin tinggi nilai RTL, semakin tinggi juga derajat keparahan Covid-19. Rasio trombosit limfosit dalam penelitian ini meliputi derajat sedang dan berat.

Menurut Seyit (15) menyatakan bahwa adanya hubungan yang signifikan antara rasio trombosit limfosit dengan derajat keparahan pasien Covid-19. Menurut Man (16) juga menyatakan bahwa adanya hubungan antara rasio trombosit limfosit dengan derajat keparahan pasien Covid-19. Nilai RTL yang meningkat menunjukkan tingkat badai sitokin yang lebih parah. Hal ini selaras dengan penelitian yang dilakukan Sarkar (11) yang menyatakan bahwa peningkatan nilai rasio trombosit limfosit menunjukkan derajat yang berat dibandingkan derajat ringan sehingga RTL dapat digunakan sebagai marker pro-inflamasi atau inflamasi sistemik kronis untuk memprediksi perkembangan penyakit Covid-19 yang parah.

Analisis Kurva ROC pada RTL digunakan sebagai Indikator Derajat Keparahan Covid-19

Berikut adalah penelitian mengenai analisis kurva ROC pada rasio trombosit limfosit yang digunakan sebagai indikator derajat keparahan Covid-19, yang dianalisis menggunakan non parametrik ROC kurva yang diolah menggunakan STATA. Hasil analisis dijelaskan pada tabel 2.



Gambar 1. Kurva ROC Rasio Trombosit Limfosit

Tabel 2. Analisis Kurva ROC pada RTL digunakan sebagai Indikator Derajat Keparahan Covid-19

Variabel	AUC	Cut off	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
RTL	0,794	≥ 161	70,31	80,01	81,4	69,4	3,70	0,36

Keterangan: AUC: Area Under Curve, Se: Sensitifitas, Sp: Spesifisitas, PPV: Positive Predictive Value, NPV: Negative Predictive Value, LR+ : Likelihood Ratio Positive, LR-: Likelihood Ratio Negative

Dari tabel diatas, dapat diketahui bahwa nilai cut off yang optimal dari RTL yang akan digunakan sebagai indikator derajat keparahan pasien Covid-19 yaitu ≥ 161 dengan sensitifitas 70,31% dan spesifisitas 80,01%. Rasio trombosit limfosit memiliki area under curve 0,79 yang artinya memiliki tingkat akurasi sedang sehingga nilai RTL dapat menjadi indikator derajat keparahan Covid-19.

Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian menurut Chan (17) yang melaporkan bahwa nilai cut off optimal RTL yaitu 180 memiliki sensitivitas 77% dan spesifisitas 44% dengan nilai AUC 0,784. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Zhao (14) menyatakan bahwa nilai cut off RTL dapat menjadi indikator derajat keparahan pasien Covid-19.

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Terdapat hubungan antara nilai rasio trombosit limfosit pada kasus Covid-19 dengan derajat sedang di RS Al-Islam Bandung
2. Terdapat hubungan antara nilai rasio trombosit limfosit pada kasus Covid-19 dengan derajat berat di RS Al-Islam Bandung
3. Rasio trombosit limfosit dapat berperan sebagai indikator derajat keparahan pasien Covid-19 di RS Al-Islam Bandung
4. Nilai cut off rasio trombosit limfosit pada penelitian ini adalah ≥ 161 dengan sensitifitas 70,31% dan spesifisitas 80,01% serta nilai AUC 0,79 yang artinya memiliki akurasi sedang sehingga nilai RTL dapat menjadi indikator derajat keparahan pada pasien Covid-19 di RS Al-Islam Bandung.

Acknowledge

Terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, Dosen pembimbing, keluarga dan kerabat yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Kesehatan. K. Panduan Pelaksanaan Pemeriksaan, Pelacakan, Karantina, dan Isolasi dalam Rangka Percepatan Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Coronavirus 2019 (Covid-19) [Internet]. 2021. Available from: <https://covid19.go.id/storage/app/media/Regulasi/2021/Mei/kmk-no-hk0107-menkes-4641-2021-ttg-panduan-pelaksanaan-pemeriksaan-pelacakan-karantina-isolasi-dalam-pencegahan-covid-19-sign.pdf>
- [2] Kesehatan K. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus diseases (Covid-19) [Internet]. 2020;5:178. Available from: <https://covid19.go.id/p/protokol/pedoman-pencegahan-dan-pengendalian-coronavirus-disease-covid-19-revisi-ke-5>
- [3] Prakoeswa, F. R. S. Dasamuka Covid-19. Jakarta: Medica Hospitalia. 2020;7.
- [4] Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, & Wen C. Cytokine Storm in Covid-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. In *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A. 2020;11.
- [5] Chan AS, & Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Covid-19. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2020;12(7), 448–453.
- [6] Simadibrata DM, Pandhita BAW, Ananta ME, & Tango T. Platelet-to-lymphocyte ratio, a novel biomarker to predict the severity of Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Intensive Care Society*. 2020.
- [7] Hairunisa N, Amalia H. Penyakit Virus Corona Baru 2019 (Covid-19). 2020;3.
- [8] Man MA, Rajnoveanu RM, Motoc NS, Bondor CI, Chis AF, Lesan A, Puiu R, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelets-to-lymphocyte ratio, and eosinophils correlation with high-resolution computer tomography severity score in Covid-19 patients. *PLoS ONE*. 2021;16.
- [9] Wool, G.D., & Miller, J.L. The Impact of Covid-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiologi: Journal of Immunopathology, molecular and cellular biology*. 2021;88(1):15-27

- [10] Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of Covid-19. In *American Journal of Hematology*. Wiley-Liss Inc. 2020;95(7):834–847.
- [11] Sarkar S, Kannan S, Khanna P, & Singh AK. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020;94(1):211–221.
- [12] Kurtul A & Ornek E. Platelet to Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. In *Angiology*. 2019;70(9):802–818.
- [13] Qu R, Ling, Y., Zhang, Y. hui zhi, Wei L, CheX, Li X mian, Liu X, et al. (2020). Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(9):1533–1541.
- [14] Zhao Y, Yu C, Ni W, Shen H, Qiu M, & Zhao Y. (2021). Peripheral blood inflammatory markers in predicting prognosis in patients with Covid-19. Some differences with influenza A. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021;35(1).
- [15] Seyit M, Avci E, Nar R, Senol H, Yilmaz A, Ozen M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of Covid-19. *American Journal of Emergency Medicine*. 2020.
- [16] Man MA, Rajnoveanu RM, Motoc NS, Bondor CI, Chis AF, Lesan A, Puiu R, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelets-to-lymphocyte ratio, and eosinophils correlation with high-resolution computer tomography severity score in Covid-19 patients. *PLoS ONE*. 2021;16.
- [17] Chan AS, & Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Covid-19. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2020;12(7), 448–453.
- [18] Isbaniah F, Juliani T, Damayanti T, Yenita D, Yunus F, Antariksa B, et al. (2021). The Role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR), and D-Dimer in Predicting the Outcome of Confirmed Covid-19 patients. In *J Respir Indo*. 2021;41(4).
- [19] Juliansyah, M. I. (2022). Kemungkinan Mekanisme Peran Zink Dalam Patogenesis Covid-19. *Jurnal Riset Kedokteran*, 1(2), 116–123. <https://doi.org/10.29313/jrk.v1i2.564>