

Analisis Korelasi Jumlah Trombosit dengan Nilai *Mean Platelet Volume to Platelet Count Ratio* (MPR) pada Pasien Covid-19

Putu Ristyning Ayu¹, Risti Graharti¹, Ridha Riano Fathunnisa²

¹ Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

² Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Penyakit Coronavirus 2019 (Covid-19) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Jumlah kasus Covid-19 di Indonesia hingga November 2022 mencapai 6,7 juta kasus konfirmasi Covid-19 dan 160 ribu diantaranya meninggal dunia. Dalam menangani pasien Covid-19 secara cepat dan akurat serta menurunkan angka kematian akibat Covid-19, diperlukan biomarker untuk memprediksi angka kematian pasien. Trombosit, *Mean Platelet Volume* (MPV), dan *Mean Platelet Volume-To-Platelet Ratio* (MPR) telah dipelajari secara ekstensif dan diduga dapat digunakan sebagai prediktor keparahan pasien Covid-19. Desain penelitian ini yaitu penelitian analitik observasional dengan pendekatan cross sectional yang dilakukan pada 60 pasien terkonfirmasi Covid-19 periode Januari-Desember 2021 di RSUD Bandar Negara Husada. Berdasarkan analisis statistik yang dilakukan didapatkan rerata jumlah trombosit 260,5 dan nilai MPR 0,04, serta hasil analisis korelasi bivariat Pearson didapatkan nilai $r=0,850$ dan $p=0,005$. Hal tersebut menunjukkan bahwa ada hubungan antara jumlah trombosit dengan MPR sebagai prediktor mortalitas dan terdapat perbedaan antara jumlah trombosit dengan nilai MPR pada pasien Covid-19.

Kata Kunci: Covid-19, Jumlah Trombosit, *Mean platelet volume-to-platelet ratio*

Correlation Analysis of Platelet Count with Mean Platelet Volume to Platelet Count Ratio (MPR) in Covid-19 Patients

Abstract

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) is an infectious disease caused by SARS-CoV-2. The number of Covid-19 cases in Indonesia until November 2022 reached 6.7 million confirmed cases of Covid-19 and 160 thousand of them died. In treating Covid-19 patients quickly and accurately and reducing mortality from Covid-19, biomarkers are needed to predict patient mortality. Platelets, Mean Platelet Volume (MPV) and Mean Platelet Volume-To-Platelet Ratio (MPR) have been studied extensively and are thought to be used as predictors of the severity of Covid-19 patients. The design of this study was an observational analytic study with a cross-sectional approach which was carried out on 60 confirmed Covid-19 patients for the January-December 2021 period at Bandar Negara Husada Hospital. Based on the statistical analysis, the average platelet count was 260.5 and the MPR value was 0.04, and the results of the Pearson bivariate correlation analysis obtained $r = 0.850$ and $p = 0.005$. This study showed that there is a relationship between platelet count and MPR as a predictor of mortality and there is a difference between platelet count and MPR values in Covid-19 patients.

Keywords: Covid-19, Mean platelet volume-to-platelet ratio, Platelet count

Korespondensi: Putu Ristyning Ayu, alamat Pangeran Antasari, Sukarame, Bandar Lampung, HP 081355351822, email ristyning.ayu@gmail.com

Pendahuluan

Penyakit Coronavirus 2019 (Covid-19) adalah penyakit infeksi pada manusia dengan pneumonia virus yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Sebanyak 80% Pasien Covid-19 dapat datang dengan gejala ringan atau tanpa gejala, gejala berat berupa penyakit pernapasan berat, termasuk *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (20%) yang dapat menyebabkan kematian.¹⁻³ Coronavirus adalah sekelompok besar virus yang menyebabkan penyakit ringan hingga berat. Setidaknya dua virus corona

diketahui menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala parah, seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). Beberapa studi menunjukkan bahwa SARS ditularkan ke manusia dari kucing luwak, sedangkan MERS ditularkan ke manusia dari unta. Beberapa virus corona yang diketahui beredar pada hewan tetapi belum terbukti menginfeksi manusia.⁴

Indonesia membutuhkan penanganan medis dan kesehatan masyarakat untuk penanganan cepat Covid-19. Penanganan ini

diharapkan dapat memberikan arahan kepada para pelaksana teknologi di lapangan dan masyarakat dalam menyikapi kasus Covid-19. Jumlah kasus Covid-19 di Indonesia hingga November 2022 mencapai 6,7 juta kasus konfirmasi Covid-19 dan 160 ribu diantaranya meninggal dunia.⁵ Lampung merupakan salah satu provinsi yang terdampak Covid-19. Menurut Dinas Kesehatan Provinsi Lampung pada November 2022 terdapat 71.563 kasus konfirmasi Covid-19 dan 4188 diantaranya meninggal dunia. Provinsi Lampung memiliki angka kesembuhan 91,16% untuk kasus aktif Covid-19.⁴

Dalam menangani pasien Covid-19 secara cepat dan akurat serta menurunkan angka kematian akibat Covid-19, diperlukan biomarker untuk memprediksi angka kematian pasien. Ada beberapa biomarker yang tersedia untuk memprediksi kematian pada pasien Covid-19.⁶ Trombosit, *Mean Platelet Volume* (MPV) dan *Mean Platelet Volume-To-Platelet Ratio* (MPR) telah dipelajari secara ekstensif baru-baru ini karena harganya yang murah, cepat, mudah dipahami nilainya melalui tes hematologi rutin yang sederhana, dan dapat digunakan hampir di mana saja di semua laboratorium.⁷

Trombosit berperan penting dalam regulasi hemostasis, inflamasi dan imunitas. Pada pneumonia Covid-19, trombosit diaktifkan dan dapat menggambarkan proses inflamasi dan kekebalan yang terjadi. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Zhao et al. (2020), penurunan jumlah trombosit (PC) pada awal penyakit dikaitkan dengan prognosis buruk pada pasien Covid-19.⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Chen et al. (2020) dan Li dkk. (2018) menunjukkan peningkatan MPV berbanding lurus dengan mortalitas, sedangkan penelitian Zhang dkk. (2020) menunjukkan bahwa nilai MPV berbanding terbalik dengan PC, dan rasio MPV terhadap PC dapat digunakan sebagai indikator fungsi dan aktivasi trombosit.⁹⁻¹¹ Volume trombosit rata-rata dan jumlah trombosit (MPR) lebih dari 7,44 menunjukkan peningkatan insiden pneumonia Covid-19 yang signifikan dibandingkan dengan kelompok dengan MPR 7,44.¹¹

Data mengenai keterkaitan jumlah trombosit dan MPR masih belum banyak diteliti, sehingga penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui hubungan jumlah trombosit dengan nilai *Mean Platelet Volume To Platelet Count Ratio* (MPR) sebagai prediktor keparahan pasien Covid-19.

Metode

Desain penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*, untuk mengetahui hubungan jumlah trombosit dengan nilai *Mean Platelet Volume To Platelet Count Ratio* (MPR) sebagai prediktor keparahan pasien COVID-19. Penelitian ini dilakukan di di Laboratorium Patologi Klinik dan bagian Rekam Medis RSUD Bandar Negara Husada Lampung dan dilakukan pada bulan Agustus-September 2022. Jumlah sampel penelitian ini adalah 60 pasien terkonfirmasi Covid-19 periode Januari-Desember 2021 di RSUD Bandar Negara Husada yang memenuhi kriteria inklusi dan diambil dengan teknik total sampling. Adapun kriteria inklusi penelitian ini adalah individu dengan gejala klinik Covid-19 yang dinyatakan positif terinfeksi SARS-CoV-2 yang dibuktikan dengan pemeriksaan swab nasoorofaring melalui pemeriksaan rapid antigen serta terdapat hasil uji laboratorium darah lengkap pada rekam medis pasien.

Hasil

Pada penelitian ini, analisis statistik yang digunakan adalah analisis univariat dan analisis bivariat untuk mengetahui korelasi jumlah trombosit dengan nilai *Mean Platelet Volume To Platelet Count Ratio* (MPR) pada pasien Covid-19. Berdasarkan analisis univariat yang dilakukan usia terendah dari responden penelitian adalah usia 33 hari dan usia tertinggi responden pada usia 82 tahun seperti yang terdapat pada Tabel 1.

Hasil analisis univariat terhadap jumlah trombosit dan MPR terdapat pada Tabel 2. menunjukkan bahwa jumlah trombosit dengan nilai terendah yaitu 83,00 mm³ dan tertinggi mencapai 588,00 mm³, sedangkan nilai MPR terendah 0,02 dan nilai MPR tertinggi yaitu 0,11.

Tabel 1. Karakteristik Responden

Karakteristik	Frekuensi (n=60)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Perempuan	36	60
Laki-laki	24	40
Usia (tahun)		
0-5	8	13.3
6-17	2	3.3
18-30	15	25
31-45	17	20
46-59	7	11.7
>60	16	26.7

Tabel 2. Jumlah Trombosit dan MPR

Variabel	Rerata	Median	Min	Maks
Trombosit	260.5	250	83	588
MPR	0.04	0.04	0.02	0.11

Uji normalitas data dengan *Kolmogorov-Smirnov* terdapat pada Tabel 3. menunjukkan bahwa nilai $p=0,004$ dimana $p\text{ value} < 0,005$ sehingga data terdistribusi normal dengan rerata standar deviasi trombosit ($x=260,58$ $SD=90,01$) dan MPR ($x=0,437$ $SD=0,188$).

Tabel 3. Uji Normalitas Data

Variabel	<i>Kolmogorov-Smirnov (p=sig)</i>				
Trombosit	0.004				
	N	Min	Max	Mean	SD
Trombosit	60	83	588	260.58	90.019
MPR	60	.02	.11	.0437	.01883

Hasil analisis korelasi bivariat *Pearson* didapatkan pada Tabel 4. dengan nilai signifikan $r=0,850$ dan $p=0,005$ yang menunjukkan bahwa ada hubungan antara jumlah trombosit dengan MPR sebagai prediktor mortalitas pada pasien Covid-19.

Tabel 4. Analisis Korelasi Jumlah Trombosit dengan MPR pada Pasien Covid-19

Variabel	n	p	r
Trombosit	60	0.005	1
MPR	60	0.005	0.850

Perlakuan yang dilakukan dalam penelitian

memberikan pengaruh yang cukup signifikan terhadap hasil yang diharapkan dalam penelitian ini adalah terdapat hubungan yang positif hubungan jumlah trombosit dan MPR sebagai prediktor pada pasien Covid-19.

Pembahasan

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah jumlah dan *Mean Platelet Volume to Platelet Ratio* (MPR) dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pada pasien *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19). Penelitian ini mengambil data rekam medis periode Januari-Desember 2021. Jumlah subyek pada penelitian ini adalah 60 pasien yang terkonfirmasi Covid-19 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek penelitian berdasarkan usia didominasi oleh pasien usia 31-45 tahun. Jenis kelamin didominasi oleh perempuan, dengan rincian pasien perempuan berjumlah 36 sedangkan pada pasien laki-laki berjumlah 24 pasien.

Karakteristik subyek penelitian berdasarkan usia didapatkan terbanyak antara usia 31-45 tahun sebanyak 17 pasien. Jika dilihat distribusi usia, sebanyak 54% pasien positif Covid-19 terdapat pada rentang usia 30-59 tahun, disusul 16% usia 60-70 tahun, kemudian 15% usia 15-29 tahun, Lansia di atas 80 tahun 1%, dan Balita 0,6%. Pada karakteristik jenis kelamin didominasi oleh perempuan dengan jumlah 36 orang dan laki-laki sebanyak 24 orang. Hal ini berbeda dengan pernyataan Kemenkes bahwa laki-laki lebih banyak mengalami Covi-19. Hal ini terjadi karena data penelitian tidak dapat mewakili seluruh pasien Covid-19 di Indonesia.¹² Pada penelitian ini didapatkan bahwa terdapat hubungan antara jumlah trombosit dengan MPR sebagai prediktor mortalitas pada pasien Covid-19 ($p=0,005$).

Trombosit berperan penting dalam hemostasis, koagulasi, pemeliharaan integritas pembuluh darah, angiogenesis, imunitas dan respon inflamasi.¹³ Perubahan dan aktivitas jumlah trombosit berkaitan erat dengan berbagai penyakit. Kondisi trombositopenia sering terjadi pada infeksi akut dan berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit.¹⁴ Terjadinya trombositopenia atau menurunnya trombosit

pada penderita COVID-19 bisa terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu badai sitokin yang menimbulkan penghancuran sel progenitor sumsum tulang, inhibisi hematopoiesis secara langsung oleh peradangan virus pada sumsum tulang, gangguan fragmentasi megakariosit dan produksi trombosit, meningkatnya autoantibodi serta kompleks imun yang menimbulkan destruksi trombosit, dan jejas paru yang menimbulkan agregasi trombosit serta konsumsi trombosit sehingga menimbulkan berkurangnya trombosit dalam sirkulasi. Menurunnya trombosit juga berhubungan dengan mortalitas pada penderita COVID-19, semakin rendah jumlah trombosit maka tingkat mortalitasnya akan semakin tinggi.¹⁵

Trombositopenia mempunyai tiga mekanisme utama yaitu karena penurunan produksi trombosit, peningkatan penghancuran trombosit dan peningkatan penggunaan trombosit.¹⁶ Megakariosit dewasa memproduksi trombosit di sumsum tulang, dan penelitian saat ini menunjukkan bahwa berbagai sitokin, termasuk *hematopoietic trombopoietin growth factor* (TPO), IL-3, IL-6, IL-9, IL-11, dan *stem cell factor* (SCF), dapat meningkatkan produksi megakariosit. Eksperimen in vitro, penambahan sitokin campuran dapat merangsang pembentukan megakariosit. SCF memainkan peran penting dalam mempromosikan proliferasi megakariosit pada tahap awal diferensiasi, sementara IL-3 dan TPO memainkan peran sinergis dalam diferensiasi megakariosit. IL-6 dapat mendorong pembentukan megakariosit dalam proses inflamasi dengan merangsang peningkatan kadar TPO. 12-15 Nilai absolut kadar limfosit dan trombosit dapat digunakan sebagai indikator sensitif untuk mencerminkan infeksi tubuh dan pengendalian peradangan.¹³

Mean Platelet Volume to Platelet Ratio (MPR) merupakan rasio antara *Mean Platelet Volume* (MPV) dengan jumlah trombosit. Berdasarkan penelitian dari Zhong dan Peng, 2021 menyatakan bahwa peran MPR diduga sangat penting sebagai marker dalam inflamasi dan penyakit infeksi. Sebuah penelitian dari Fois et al. pada tahun 2020 menunjukkan adanya peningkatan nilai MPR pada pasien *non-survivor*

Covid-19.¹⁷ Beberapa penelitian menyatakan bahwa mekanisme patofisiologi MPR dalam memprediksi prognosis buruk pada pasien Covid-19 masih belum jelas, tetapi mungkin berhubungan dengan mekanisme berikut, kondisi inflamasi, produksi jumlah platelet akan meningkat karena terjadi peningkatan sintesis trombopoietin yang dimediasi oleh berbagai sitokin inflamasi. Sitokin tersebut juga menyebabkan peningkatan ekspresi platelet imatur dalam aliran darah sehingga menyebabkan peningkatan MPV. Kedua, MPV mencerminkan metabolisme dan proliferasi megakariosit dan produksi platelet di sumsum tulang. Ketiga, prognosis buruk pada pasien dengan penurunan jumlah platelet dan peningkatan MPV kemungkinan terkait dengan peningkatan risiko stres oksidatif, trombosis, dan apoptosis pada platelet yang aktif.¹⁸

Berdasarkan studi Liu et al., pada tahun 2020 terhadap pasien COVID-19, pasien dengan trombositopenia secara signifikan memiliki MPV yang tinggi dibandingkan pasien dengan jumlah platelet normal. Hal tersebut dikarenakan COVID-19 berhubungan dengan peningkatan produksi platelet ukuran besar dan platelet imatur sebagai respon trombositopenia.¹⁹ Ukuran platelet yang lebih besar meningkatkan potensi hemostatik, mengikat lebih banyak fibrinogen, dan memiliki tingkat fosforilasi yang lebih besar setelah stimulasi thrombin dibandingkan dengan platelet yang lebih kecil.²⁰ Selain itu, ukuran platelet yang besar dan platelet imatur di sirkulasi mencerminkan aktivitas platelet. Peningkatan MPV secara signifikan berhubungan dengan tingkat keparahan dan mortalitas pasien COVID-19 serta dapat menjadi prediktor dan biomarker prognostik yang berguna pada kejadian trombotik.²¹

Penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah trombosit dan MPR dapat digunakan

sebagai pemeriksaan awal (skrining) untuk prediktor mortalitas pasien Covid-19 dimana terdapat hubungan bermakna antara jumlah trombosit dengan MPR. Meskipun trombosit dan MPR dapat digunakan sebagai biomarker prediktor mortalitas pasien Covid-19, parameter lain harus tetap diperhatikan. Disamping itu, terdapat faktor lain yang juga turut berkontribusi terhadap mortalitas pasien Covid-19, diantaranya yaitu usia, jenis kelamin, komorbid dan jenis varian dari SARS-CoV2.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah hanya mengambil dan menggunakan data awal saat pasien masuk rumah sakit, sehingga tidak dapat diketahui tren dari parameter tersebut pada tiap pasien Covid-19 serta jumlah pasien pada penelitian ini belum dapat mewakili kondisi pasien Covid-19 di setiap daerah secara nasional, sehingga memiliki kemungkinan perubahan sebaran karakteristik secara statistik.

Simpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara jumlah trombosit dengan MPR pada pasien Covid-19 yang berpola positif, artinya semakin meningkat nilai MPR akan semakin tinggi jumlah trombosit. Jumlah trombosit dan MPR juga dapat digunakan sebagai pemeriksaan awal (skrining) untuk prediktor mortalitas pasien Covid-19.

Daftar Pustaka

1. Raja RK, Nguyen-Tri P, Balasubraman G, et al. SARS-CoV-2 and its new variants: a comprehensive review on nanotechnological application insights into potential approaches. *Appl Nanosci.* 2021;10(6):1900-1910. doi:10.1007/s13204-021-01900-w
2. Wools K, Menachemi N, Yiannoutsos CT, et al. Population Point Prevalence of SARS-CoV-2 Infection Based on a Statewide Random Sample — Indiana, April 25–29, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(29):960-964. doi:10.15585/mmwr.mm6929e1
3. Asakura H. Diversity of disseminated intravascular coagulation and selection of appropriate treatments. *Int J Hematol.* 2020;113(1):10-14. doi:10.1007/s12185-020-03030-5
4. Kemenkes RI. Analisis Data COVID-19 Indonesia: Update per 19 Januari 2022. Satuan Tugas Penanganan Covid-19; 2020.
5. BNPB. Pedoman Penanganan Cepat Medis dan Kesehatan Masyarakat Covid-19 di Indonesia. 23 Maret. Published online 2020:1-38. <http://www.covid19.go.id>
6. Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Physical inactivity and cardiovascular disease at the time of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *SAGE Journals.* 2020;27(9):906-908. doi:10.1177/2047487320916823
7. Gumus H, Demir A, Yükkaldıran A. Is mean platelet volume a predictive marker for the diagnosis of COVID-19 in children? *Int J Clin Pr.* 2021;75(4):e13892. doi:10.1111/ijcp.13892.
8. Zhao X, Wang K, Zuo P, et al. Early decrease in blood platelet count is associated with poor prognosis in COVID-19 patients—indications for predictive, preventive, and personalized medical approach. *EPMA J.* 2020;11(2):139-145. doi:10.1007/s13167-020-00208-z
9. Chen Z, Wang C, You D, Zhao S, Zhu Z. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(1):e19388. doi:10.1097/MD.00000000000019388
10. Li H, Wang S, Zhong F, et al. Age-Dependent Risks of Incidence and Mortality of COVID-19 in Hubei Province and Other Parts of China. *Front Med.* 2020;7(April):1-6. doi:10.3389/fmed.2020.00190
11. Zhang X Bin, Hu L, Ming Q, et al. Risk factors for mortality of coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients in two centers of Hubei

- province, China: A retrospective analysis. *PLoS One*. 2021;16(1 January):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0246030
12. Kemenkes RI. Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19). Kementerian Kesehatan RI; 2020.
 13. Qu R, Ling Y, Xiao W, et al. Platelet - to - lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease - 19. 2020;(March):1533-1541. doi:10.1002/jmv.25767
 14. Claushuis TAM, Veen AIP Van Der, Horn J, et al. Platelet Toll-like receptor expression and activation induced by lipopolysaccharide and sepsis Platelet Toll-like receptor expression and activation induced by lipopolysaccharide and sepsis. *Platelets*. 2019;30(3):296-304. doi:10.1080/09537104.2018.1445841
 15. Willim HA, Hardigaloeh AT, Supit AI. Koagulopati pada Coronavirus Disease - 2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka. 2020;11(3):749-756. doi:10.15562/ism.v11i3.766
 16. Hasma R, Rikarni, Yulia D. Analisis Jumlah Trombosit Pada Pasien Terinfeksi Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-COV-2). *Maj Kedokt Andalas*. 2021;44(5):39-46. doi:10.25077/mka.v44.i5.p316-324.2021
 17. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, et al. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. 2020;(December 2019):1-13.
 18. Zhong Q, Peng J. Mean platelet volume / platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19. 2021;(August 2020):1-9. doi:10.1002/jcla.23607
 19. Liu H, Wang Z, Sun H, Teng T, Li Y, Zhou X. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19 : Current Understanding and Implications for Antithrombotic Treatment in Patients Treated With Percutaneous Coronary Intervention. 2021;7(January):1-10. doi:10.3389/fcvm.2020.599334
 20. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. 2021;60637:15-27. doi:10.1159/000512007
 21. Daniels SA, Wei H, Denning DW. Platelet size as a predictor for severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2021;5(7):212-220. doi:10.1101/2021.07.15.21260576