

The correlation between absolute lymphocyte count and quantitative CRP level

by Muhammad Irsan Saleh

Submission date: 18-May-2023 09:11AM (UTC+0700)

Submission ID: 2095884809

File name: Limfosit_Absolut_dan_Nilai_CRP_Kuantitatif_Terhadap_Derajat.pdf (440.44K)

Word count: 4315

Character count: 25034

Korelasi Jumlah Limfosit Absolut dan Nilai CRP Kuantitatif Terhadap Derajat Keparahan Penyakit pada Pasien Covid-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Nadia Karimah Amalia^{1*}, Zen Ahmad², Mgs. Irsan Saleh³, Ahmad Rasyid²

¹ Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

² Divisi Pulmonologi, KSM Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

³ Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

E-mail : nadrialia@gmail.com

Abstrak

COVID-19 adalah sebuah penyakit pernapasan akut menular yang disebabkan oleh virus severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Perubahan beberapa penanda laboratorium seperti jumlah limfosit absolut dan CRP kuantitatif pada COVID-19 dapat dikaitkan dengan fase perjalanan penyakit dan klinis pasien yang hasilnya dapat bermanfaat dalam penentuan derajat dan memprediksi tingkat keparahan penyakit COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi jumlah limfosit absolut dan CRP kuantitatif terhadap derajat keparahan penyakit COVID-19. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik korelatif dengan rancangan potong lintang. Penelitian dilakukan di seluruh bangsal isolasi perawatan COVID-19 RSMH Palembang dari Maret 2021 hingga April 2021 dengan subjek penelitian adalah pasien kasus konfirmasi COVID-19 dengan berbagai derajat penyakit. Pemeriksaan darah rutin jumlah limfosit absolut dan CRP kuantitatif dilakukan di laboratorium Patologi Klinis RSMH Palembang. Analisis statistik uji korelasi dengan Spearman untuk data numerik tidak berdistribusi normal, dan Gamma untuk data ordinal kategorik dilanjutkan dengan uji regresi untuk menentukan nilai prognostik dari kedua parameter. Sampel yang diperoleh sebanyak 83 pasien yaitu 24 pasien (28,9%) derajat ringan, 40 pasien (48,2%) derajat sedang, 10 pasien (12%) derajat berat dan 9 pasien (10,8%) derajat kritis. Korelasi antara jumlah limfosit absolut dengan CRP kuantitatif diperoleh nilai koefisien korelasi $r = -0,525$. Korelasi antara jumlah limfosit absolut dengan derajat penyakit COVID-19 diperoleh nilai koefisien korelasi $r = -0,605$, sedangkan korelasi antara nilai CRP kuantitatif dengan derajat penyakit diperoleh $r = 0,875$. Berdasarkan uji prognostik didapatkan hasil pada jumlah limfosit absolut (titik potong 1.157 sel/mm³) dengan sensitivitas 68,4% dan spesifisitas 68,75%. Sedangkan CRP kuantitatif dengan titik potong 77,5 mg/L didapatkan sensitivitasnya 89,4% dan spesifisitasnya 89%. Jumlah limfosit absolut memiliki korelasi negatif berderajat kuat dengan nilai CRP kuantitatif dan dengan derajat penyakit pada COVID-19, sedangkan nilai CRP kuantitatif memiliki korelasi positif dengan derajat sangat kuat. Dengan demikian kedua parameter ini dapat dijadikan prediktor keparahan penyakit, namun nilai CRP kuantitatif dapat menjadi penanda prognostik independen atau prediktor tunggal terhadap keparahan penyakit COVID-19.

Kata kunci: covid-19, CRP, jumlah limfosit absolut

Abstract

The correlation between absolute lymphocyte count and quantitative CRP level related to disease severity in COVID-19 patients at RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. COVID-19 is a contagious acute respiratory disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) virus. Changes in some laboratory markers such as absolute lymphocyte count and quantitative CRP in COVID-19 can be associated with the course and clinical phases of the patient whose results can be useful in grading and predicting the severity of COVID-19 disease. This study aims to determine the correlation between absolute lymphocyte count and quantitative CRP on the severity of COVID-19. This study was an observational correlative analytic study with a cross sectional design. The research was conducted in all COVID-19 treatment isolation wards at RSMH Palembang from March 2021 to April 2021 with the research subjects being patients with confirmed cases of COVID-19 with various degrees of disease. Routine blood tests of absolute lymphocyte counts and quantitative CRP were performed at the Clinical Pathology Laboratory of RSMH Palembang. The statistical analysis of the correlation test with Spearman for numerical data was

not normally distributed, and Gamma for categorical ordinal data was followed by a regression test to determine the prognostic value of the two parameters. Samples obtained were 83 patients, namely 24 patients (28.9%) mild degree, 40 patients (48.2%) moderate degree, 10 patients (12%) severe degree and 9 patients (10.8%) critical degree. The correlation between the absolute lymphocyte count and quantitative CRP obtained the correlation coefficient value $r = -0.525$. The correlation between the absolute lymphocyte count and the degree of COVID-19 disease obtained a correlation coefficient of $r = -0.605$, while the correlation between the quantitative CRP value and the degree of disease was obtained $r = 0.875$. Based on the prognostic test, the absolute lymphocyte count (cutoff point of 1,157 cells / mm³) was obtained with a sensitivity of 68.4% and a specificity of 68.75%. Meanwhile, quantitative CRP with a cutoff point of 77.5 mg/L obtained a sensitivity of 89.4% and a specificity of 89%. The absolute lymphocyte count has a strong negative correlation with the quantitative CRP value and the disease degree in COVID-19, while the quantitative CRP value has a positive correlation with a very strong degree. Thus these two parameters can be used as predictors of disease severity, however, the quantitative CRP value can be an independent prognostic marker or a single predictor of the severity of COVID-19 disease.

Keywords: absolute lymphocyte counts, covid-19, CRP

1. Pendahuluan

COVID-19 adalah penyakit pernapasan akut menular yang disebabkan oleh virus *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2).¹ Sampai saat ini penambahan kasus baru dan angka kematian akibat COVID-19 terus bertambah di seluruh dunia.

Berdasarkan derajat penyakitnya, perjalanan klinis COVID-19 dapat diklasifikasikan menjadi tiga tahapan, yaitu *early infection*, *pulmonary phase*, dan *hyperinflammation phase*, yang masing-masing fase memiliki ciri perubahan penanda biokimia tertentu.² Tahap pertama terjadi pada saat infiltrasi virus di parenkim paru, tempat SARS-CoV-2 menginfeksi sel epitel bronkial bersilia melalui interaksi dengan ACE2. Limfopenia merupakan penanda dari tahapan ini. *Pulmonary phase* ditandai dengan penyakit paru (pneumonia virus), terkait dengan peradangan lokal di dalam paru. Karakteristik biokimia termasuk limfopenia dan peningkatan enzim transaminase serta biomarker inflamasi sistemik, seperti *C-reactive protein* (CRP). Pada tahapan ini kebanyakan pasien membutuhkan rawat inap. Tahapan yang ketiga adalah *hyperinflammation phase*, ditandai oleh peradangan sistemik, atau badai sitokin, mengarah ke ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) dan MOF (*multiple organ failure*). Beberapa biomarker inflamasi meningkat secara signifikan.²

Penelitian meta-analisis Almgad dkk (2020) telah menginvestigasi hubungan antara hitung limfosit, CRP, LDH, dan D-Dimer dengan COVID-19 derajat berat. Didapatkan kesimpulannya bahwa jumlah limfosit yang sedikit dan tingginya kadar CRP, LDH dan D-Dimer sangat berhubungan dengan COVID-19 yang parah. Penanda laboratorium tersebut dapat digunakan sebagai indikator klinis

perburukan penyakit dan prognosis yang buruk dari COVID-19.³ Afifah AR dkk (2021) yang menyimpulkan terdapat hubungan yang bermakna antara kadar CRP dengan kematian pasien COVID-19 sehingga kadar CRP dapat digunakan sebagai prediktor kematian pada pasien COVID-19. Selain kadar CRP sebagai penanda inflamasi dan kerusakan jaringan, jumlah limfosit juga dapat menjadi penanda prognostik dan berhubungan dengan tingkat keparahan COVID-19.⁴ Penelitian oleh Amin CA dkk (2021) yang menyimpulkan bahwa kadar limfosit berperan dalam memprediksi kematian pasien COVID-19 dibuktikan dengan terdapatnya hubungan yang signifikan.⁵ Secara keseluruhan, limfopenia dan peningkatan kadar beberapa sitokin proinflamasi seperti IL-6, dikaitkan erat dengan tingkat keparahan penyakit.

Kepraktisan pemeriksaan dan jumlah biaya yang tidak terlalu besar dalam pemeriksaan tersebut, didukung dengan publikasi beberapa hasil analisis dan penelitian yang bermakna, membuat parameter jumlah limfosit yang mewakili jumlah virus secara tidak langsung, serta kadar CRP yang mewakili derajat inflamasi sudah banyak dipakai dalam memprediksi derajat penyakit, prognosis, serta mortalitas pada pasien COVID-19. Limfopenia dan kenaikan nilai CRP pada COVID-19 mungkin mempunyai jalur patofisiologi bersama yang dapat menyebabkan kedua hal tersebut saling mempengaruhi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara jumlah limfosit dan kadar CRP kuantitatif dengan derajat penyakit pada pasien COVID-19.

2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik korelatif dengan pendekatan potong lintang. Subjek

penelitian ini adalah seluruh pasien yang terkonfirmasi COVID-19 yang menjalani perawatan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang dari bulan Maret 2021 sampai dengan bulan April 2021, dengan kriteria inklusi usia ≥ 18 tahun, dengan hasil pemeriksaan uji RT-PCR SARS-CoV-2 positif. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan penyakit leukemia akut/kronik atau keganasan hematologi dimana terdapat kelainan pada hitung jenis leukosit; pasien dengan penyakit AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*); pasien dengan disertai pneumonia oleh karena infeksi bakterialis (jumlah leukosit > 12.500 sel/mm³).

Besaran sampel pada penelitian ini adalah 83 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium berupa hitung jenis leukosit dan nilai CRP kuantitatif. Pengolahan dan analisis data dengan menggunakan program SPSS version 25.0 for Windows. Data diuji apakah distribusi normal atau tidak dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* bila sampel penelitian di atas 50 subjek, jika distribusi normal maka digunakan uji korelasi Pearson, jika data distribusi tidak normal digunakan uji korelasi Spearman. Dilanjutkan dengan uji regresi untuk menentukan nilai prognostik dari kedua parameter (jumlah limfosit dan nilai CRP kuantitatif) sehingga diperoleh nilai sensitivitas dan spesifisitas untuk masing-masing parameter, serta mendapatkan nilai cut off (titik potong) jumlah limfosit absolut dan CRP kuantitatif sebagai prediktor keparahan penyakit dengan analisis kurva ROC. Data akan disajikan dalam bentuk narasi, tabel, kurva dan grafik.

3. Hasil

Karakteristik umum subjek penelitian mencakup usia, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, indeks massa tubuh, klinis,

komorbid, gambaran ronsen thoraks dan derajat penyakit ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian

Karakteristik umum	n	(%)
Usia (tahun) : 48,6 \pm 16,6		
18 – 30	17	20,5
31 – 45	16	19,3
46 – 59	25	30,1
≥ 60	25	30,1
Jenis Kelamin		
Laki-laki	38	45,8
Perempuan	45	54,2
Pendidikan		
SD	6	7,2
SMP	7	8,4
SMA	34	41,0
Sarjana	36	43,4
Pekerjaan		
Ibu Rumah Tangga	26	31,3
PNS	21	25,3
Swasta	16	19,3
Buruh/Petani	7	8,4
Pensiunan	6	7,2
Tidak bekerja	7	8,4
IMT (kg/m ²) : 23,3 (16,3 – 45,6)		
$\leq 18,5$	4	4,8
18,6 – 25,0	49	59,0
25,1 – 27,0	18	21,7
> 27	12	14,5
Demam		
Ya	47	56,6
Tidak	36	43,4
Komorbid		
Hipertensi	16	19,3
Diabetes mellitus	11	13,3
Penyakit Jantung	7	8,4
Keganasan/kanker	10	12,0
Asma	3	3,6
Gambaran Ronsen Thoraks		
Pneumonia	59	71,1
Tanpa Pneumonia	24	28,9
Derajat Penyakit		
Ringan	24	28,9
Sedang	40	48,2
Berat	10	12,0
Kritis	9	10,8

Untuk variabel laboratorium dengan distribusi normal yang ditampilkan dalam Tabel 2 berikut ini. Untuk jumlah limfosit absolut didapatkan reratanya 1.473,01 \pm

737,34 sel/mm³, sedangkan median nilai CRP kuantitatif didapatkan median 31 mg/L dengan rentang minimum < 5 mg/L sampai maksimum 365 mg/L.

Tabel 2. Karakteristik laboratorium subjek penelitian

Karakteristik laboratorium	Rerata ± SD	Median (rentang)*
Leukosit	7.375,18 ± 2.322,76	
Trombosit		252.000 (96.000 – 795.000)
Netrofil (%)	68,33 ± 14,06	
Limfosit (%)		20 (2 – 47)
NLR		3,1 (0,7 – 46,5)
ALC	1.473,01 ± 737,34	
CRP		31 (<5 – 365)

* Uji Kolmogorov-Smirnov (p < 0,05)

Korelasi jumlah limfosit absolut dengan nilai CRP kuantitatif dalam penelitian ini dianalisis dengan menggunakan uji korelasi *Spearman*. Dari hasil analisis tersebut didapatkan bahwa jumlah limfosit absolut dengan nilai CRP kuantitatif memiliki korelasi negatif, dengan kekuatan korelasi kuat, yang dinyatakan dengan nilai $r = -0,525$ dan derajat kemaknaan $p = 0,000$. Korelasi jumlah limfosit absolut dengan nilai CRP kuantitatif disajikan dalam Tabel 3 berikut ini.

Tabel 3. Korelasi antara jumlah limfosit absolut dengan nilai CRP kuantitatif

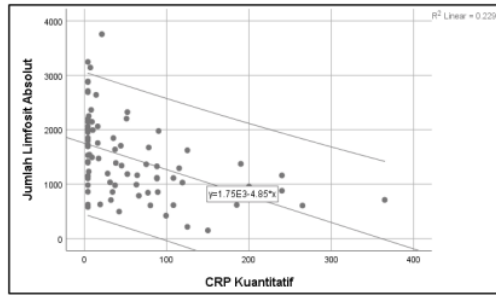
Variabel	Nilai CRP Kuantitatif
Jumlah limfosit absolut	$r = -0,525^{**}$ $p = 0,000^*$

* Uji korelasi *Spearman* (nilai p bermakna bila < 0,05)

** Bila nilai $r = 0,00-0,25$ (korelasi sangat lemah), $r = 0,26-0,50$ (korelasi sedang), $r = 0,51-0,75$ (korelasi kuat), $r = 0,76-0,99$ (korelasi sangat kuat), $r = 1$ (sempurna); dengan tanda “-” menunjukkan arah korelasi negatif

Korelasi jumlah limfosit absolut dengan derajat penyakit COVID-19 dalam penelitian ini dianalisis dengan menggunakan uji korelasi *Gamma*. Dari hasil analisis tersebut didapatkan bahwa jumlah limfosit absolut dengan derajat

penyakit COVID-19 memiliki korelasi negatif, dengan kekuatan korelasi kuat, yang dinyatakan dengan nilai $r = -0,605$ dan derajat kemaknaan $p = 0,000$. Korelasi jumlah limfosit absolut dengan derajat penyakit COVID-19 disajikan dalam Tabel 4 berikut ini.



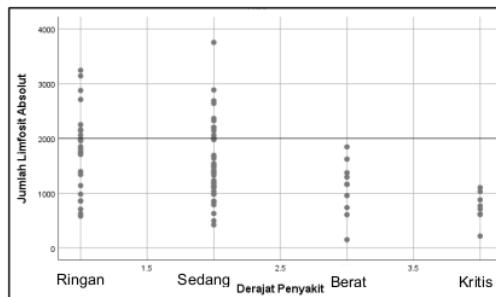
Gambar 1. Diagram tebar korelasi jumlah limfosit absolut dengan CRP kuantitatif

Tabel 4. Korelasi antara jumlah limfosit absolut dengan derajat penyakit COVID-19

Variabel	Derajat Penyakit
Jumlah limfosit absolut	$r = -0,605^{**}$ $p = 0,000^*$

* Uji korelasi *Gamma* (nilai p bermakna bila < 0,05)

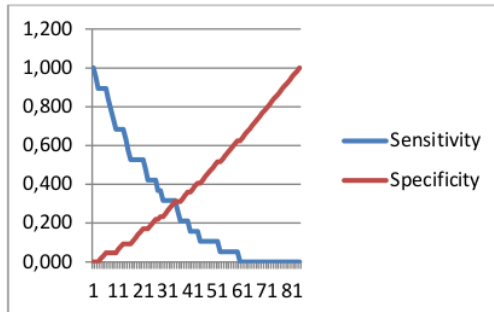
** Bila nilai $r = 0,00-0,25$ (korelasi sangat lemah), $r = 0,26-0,50$ (korelasi sedang), $r = 0,51-0,75$ (korelasi kuat), $r = 0,76-0,99$ (korelasi sangat kuat), $r = 1$ (sempurna); dengan tanda “-” menunjukkan arah korelasi negatif



Gambar 2. Diagram tebar korelasi jumlah limfosit absolut dengan derajat penyakit

Pada penelitian ini juga dicari titik potong yang optimal sebagai prediktor dalam menentukan keparahan pasien COVID-19 dengan sensitivitas dan

spesifisitas masing-masing prediktor. Dari analisis kurva ROC didapatkan titik potong masing-masing parameter dalam penelitian ini. Pada Gambar 3 berikut ini diperoleh nilai titik potong jumlah limfosit absolut dalam memprediksi derajat keparahan penyakit COVID-19, yaitu sebesar 1.157 sel/mm³.



Gambar 3. Grafik titik potong jumlah limfosit absolut terhadap derajat keparahan COVID-19

Berdasarkan uji prognostik jumlah limfosit absolut pada penelitian ini memiliki sensitivitas 68,4%, spesifisitas 68,75%, dengan nilai prediksi positif 39,3% dan nilai prediksi negatif 88%, serta *relative risk* (RR) 3,25. Sedangkan akurasi adalah 68,6%.

Tabel 5. Uji validitas jumlah limfosit absolut sebagai prediktor derajat keparahan penyakit COVID-19

Jumlah Limfosit Absolut	Derajat Penyakit		Jumlah	p*
	Berat	Tidak Berat		
≤ 1.157 sel/mm ³	13 (39,4%)	20 (60,6%)	33 (100%)	0,004
> 1.157 sel/mm ³	6 (12%)	44 (88%)	50 (100%)	
Jumlah	19 (22,9%)	64 (77,1%)	83 (100%)	

*Analisis uji *Chi-Square*, bermakna bila p < 0,05

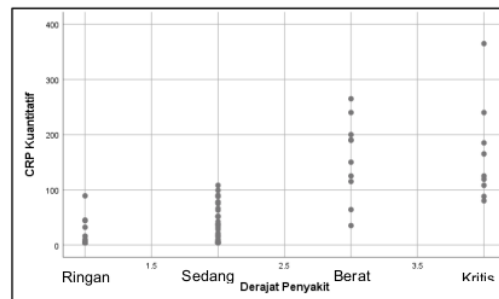
Korelasi nilai CRP kuantitatif dengan derajat penyakit COVID-19 dalam penelitian ini dianalisis dengan menggunakan uji korelasi *Gamma*. Dari

hasil analisis tersebut didapatkan bahwa nilai CRP kuantitatif dengan derajat penyakit COVID-19 memiliki korelasi positif, dengan kekuatan korelasi sangat kuat, yang dinyatakan dengan nilai r = 0,875 dan derajat kemaknaan p = 0,000. Korelasi nilai CRP kuantitatif dengan derajat penyakit COVID-19 disajikan dalam Tabel 6 berikut ini.

Tabel 6. Korelasi antara nilai CRP kuantitatif dengan derajat penyakit COVID-19

Variabel	Derajat Penyakit	
Nilai CRP Kuantitatif	r = 0,875**	p = 0,000*

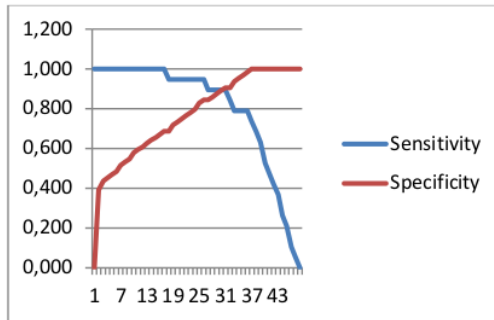
* Uji korelasi *Gamma* (nilai p bermakna bila < 0,05)
 ** Bila nilai r = 0,00-0,25 (korelasi sangat lemah), r = 0,26-0,50 (korelasi sedang), r = 0,51-0,75 (korelasi kuat), r = 0,76-0,99 (korelasi sangat kuat), r = 1 (sempurna)



Gambar 4. Diagram tebar korelasi nilai CRP kuantitatif dengan derajat penyakit

Untuk titik potong nilai CRP kuantitatif dalam memprediksi derajat keparahan penyakit COVID-19, didapatkan dari analisis kurva ROC pada Gambar 5 berikut ini yaitu sebesar 77,5 mg/L. Nilai CRP kuantitatif ≥ 77,5 mg/L meningkatkan prevalensi keparahan penyakit COVID-19.

Berdasarkan uji prognostik nilai CRP kuantitatif pada penelitian ini memiliki sensitivitas 89,4%, spesifisitas 89,0%, dengan nilai prediksi positif 70,8% dan nilai prediksi negatif 96,6%, serta *relative risk* (RR) 17,5. Sedangkan akurasi adalah 89,1%.



Gambar 5. Grafik titik potong nilai CRP kuantitatif terhadap derajat keparahan COVID-19

Tabel 6. Uji validitas nilai CRP kuantitatif sebagai prediktor derajat keparahan penyakit COVID-19

Nilai CRP Kuantitatif	Derajat Penyakit		Jumlah
	Berat	Tidak Berat	
≥ 77,5 mg/L	17 (70,8%)	7 (29,2%)	24 (100%)
< 77,5 mg/L	2 (3,4%)	57 (96,6%)	59 (100%)
Jumlah	19 (22,9%)	64 (77,1%)	83 (100%)

*Analisis uji *Chi-Square*, bermakna bila $p < 0,05$

4. Pembahasan

Pada penelitian ini, kasus konfirmasi COVID-19 yang dirawat lebih banyak didapatkan pada jenis kelamin perempuan yaitu 45 orang (54,2%) dan laki-laki 38 orang (45,8%). Berdasarkan data yang dipublikasi oleh WHO bahwa prevalensi kasus konfirmasi COVID-19 yang tersebar di seluruh dunia dilaporkan kasus terbanyak pada laki-laki dengan persentase 51% dan perempuan 49%.⁶ rentannya laki-laki ditingkatkan dengan polimorfisme genetik terkait kromosom X antara reseptor androgen dan lokus gen ACE 2. ACE2 berlokasi pada kromosom X, kemungkinan ada alel yang menimbulkan resistensi terhadap COVID-19. Estrogen dan testosteron memiliki fungsi imunoregulator yang berbeda yang dapat mempengaruhi proteksi imun atau keparahan penyakit.^{7, 8} Rerata usia subjek penelitian ini adalah $48,6 \pm 16,6$ tahun, dengan kelompok usia terbanyak adalah 46-59 tahun dan ≥ 60 tahun dengan

persentase masing-masing sebanyak 30,1%. Dalam penelitian ini tidak ada kriteria eksklusi untuk usia di atas 60 tahun karena COVID-19 dapat mengenai semua kelompok umur. Untuk pasien COVID-19 dengan derajat ringan yang dapat dirawat adalah pasien dengan usia lebih dari 60 tahun atau pasien yang memiliki komorbid. Maka usia di atas 60 tahun bukanlah suatu eksklusi dalam penelitian ini. Pada usia lanjut, proses menua akan menyebabkan penurunan semua bentuk dan fungsi beberapa sistem organ dan jaringan tubuh, termasuk kerja sistem imun tubuh dan produksi sel-sel sistem imun yang menurun yang dikenal dengan istilah immunosenescens. Selain itu banyak usila yang sudah memiliki penyakit kronis yang semakin meningkatkan risiko dan keparahan COVID-19.

Komorbiditas yang dimiliki oleh pasien sangat mempengaruhi luaran dari COVID-19 ini, termasuk juga lama rawat pasien. Pada penelitian ini didapatkan komorbiditas paling banyak adalah hipertensi yaitu sebanyak 16 subjek (19,3%), diikuti oleh diabetes mellitus (DM) yaitu sebanyak 11 subjek (13,3%), keganasan atau kanker pada 10 subjek (12%), dan penyakit jantung sebanyak 7 subjek (8,4%). Hal ini hampir sama dengan peta sebaran penyakit COVID-19 di Indonesia yang mana angka komorbiditas terbanyak yaitu hipertensi 50,7%, DM 35,8%, penyakit jantung 17,6% dan kanker 1,7%.⁹

Pada penelitian ini, dari 83 orang subjek, didapatkan pasien dengan derajat penyakit yang ringan sebanyak 24 orang (28,9%), derajat sedang sebanyak 40 orang (48,2%), yang kedua derajat ini masih bisa dianggap derajat penyakit yang tidak berat tanpa pneumonia dan pneumonia ringan yang tidak membutuhkan suplementasi oksigen) yang bila diakumulasikan totalnya menjadi 64 orang (77,1%). Untuk yang derajat

berat sebanyak 10 orang (12%) dan derajat kritis sebanyak 9 orang (10,8%). Menurut penelitian Wu dkk (2020) didapatkan dari 44.672 kasus konfirmasi COVID-19 dengan derajat ringan-sedang sebanyak 36.160 kasus (81%), derajat berat (sesak, frekuensi napas \geq 30 kali/menit, saturasi oksigen \leq 93%, $FiO_2/PaO_2 < 300$, dan infiltrat paru $> 50\%$ dalam 24-48 jam) sebanyak 6.168 kasus (14%) dan derajat kritis sebanyak 2.087 kasus (5%).¹⁰

Korelasi jumlah limfosit absolut dengan nilai CRP kuantitatif dalam penelitian ini dianalisis dengan menggunakan uji korelasi *Spearman*. Dari hasil analisis tersebut didapatkan bahwa jumlah limfosit absolut dengan nilai CRP kuantitatif memiliki korelasi negatif, dengan kekuatan korelasi kuat, yang dinyatakan dengan nilai $r = -0,525$ dan derajat kemaknaan $p = < 0,001$. Berdasarkan hasil uji analisis ini, korelasi antara jumlah limfosit absolut dengan nilai CRP bermakna secara klinis dan statistik. Dalam penelitian ini dapat dikatakan bahwa semakin rendah jumlah limfosit absolut, maka semakin tinggi nilai CRP kuantitatif, dan sebaliknya. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil metaanalisis Almgadad dkk (2020) menyimpulkan bahwa jumlah limfosit yang rendah dan nilai CRP yang meningkat/tinggi sangat berhubungan dengan derajat keparahan COVID-19. Perubahan pada sel darah putih perifer diduga disebabkan oleh badai sitokin dalam tubuh yang menghasilkan serangkaian respons imun. Nilai CRP dan penanda inflamasi yang lain seperti IL-6, IL-8, IL-2R, dan IL-10 diketahui lebih tinggi pada kasus yang berat dibandingkan dengan yang ringan atau sedang. Meningkatnya kadar sitokin, kemokin dan rasio netrofil terhadap limfosit pada kasus yang berat/parah menunjukkan

kemungkinan peran hiperinflamasi dalam patogenesis COVID-19.³

Korelasi jumlah limfosit absolut dengan derajat penyakit COVID-19 dalam penelitian ini dianalisis dengan menggunakan uji korelasi *Gamma*. Dari hasil analisis tersebut didapatkan bahwa jumlah limfosit absolut dengan derajat penyakit COVID-19 memiliki korelasi negatif, dengan kekuatan korelasi kuat, yang dinyatakan dengan nilai $r = -0,605$ dan derajat kemaknaan $p = < 0,001$. Dari hasil uji analisis ini, nilai korelasi jumlah limfosit absolut dengan derajat keparahan penyakit bermakna secara klinis dan statistik. Dapat dikatakan bahwa semakin rendah jumlah limfosit absolut, maka akan semakin berat/parah derajat penyakit, dan sebaliknya. Hal ini juga sejalan dengan beberapa penelitian yang telah dipublikasikan. Salah satunya adalah penelitian yang dilakukan oleh Gong dkk (2020) yang mendapatkan hasil uji korelasi jumlah limfosit dengan derajat keparahan penyakit dengan hasil yang bermakna ($p = 0,000$) dengan kekuatan korelasi yang kuat ($r = 0,560$).¹¹ Zhao dkk (2020) menyimpulkan bahwa limfopenia merupakan bagian yang menonjol pada COVID-19 yang berat dan jumlah limfosit absolut 1.500 sel/mm^3 mungkin berguna dalam memprediksi tingkat keparahan luaran klinis penyakit COVID-19.¹² Pada penelitian ini didapatkan nilai titik potongnya 1.157 sel/mm^3 dengan sensitivitasnya 68,4%.

Korelasi nilai CRP kuantitatif dengan derajat penyakit COVID-19 dalam penelitian ini dianalisis dengan menggunakan uji korelasi *Gamma*. Dari hasil analisis tersebut didapatkan bahwa nilai CRP kuantitatif dengan derajat penyakit COVID-19 memiliki korelasi positif, dengan kekuatan korelasi sangat kuat, yang dinyatakan dengan nilai $r = 0,875$ dan derajat kemaknaan $p = < 0,001$. Dari hasil uji analisis ini, nilai korelasi CRP

kuantitatif dengan derajat keparahan penyakit bermakna secara klinis dan statistik. Dapat dikatakan bahwa semakin tinggi nilai CRP kuantitatif, maka akan semakin berat/parah derajat penyakit, dan sebaliknya. Hal ini juga sejalan dengan beberapa penelitian yang telah dipublikasikan. Salah satunya adalah penelitian yang dilakukan oleh Gong dkk (2020) yang mendapatkan hasil uji korelasi nilai CRP dengan derajat keparahan penyakit dengan hasil yang bermakna ($p = 0,000$) dengan kekuatan korelasi yang kuat ($r = 0,604$).¹¹ Untuk titik potong nilai CRP kuantitatif pada penelitian ini dalam memprediksi derajat keparahan penyakit COVID-19, didapatkan dari analisis kurva ROC yaitu 77,5 mg/L. Nilai CRP kuantitatif $\geq 77,5$ mg/L meningkatkan prevalensi keparahan penyakit COVID-19. Pada beberapa penelitian, hal ini masih menunjukkan variasi dalam nilai sensitifitas dan spesifisitas serta titik potong nilai CRP kuantitatif sebagai prediktor terhadap derajat keparahan penyakit. Liu dkk (2020) menganalisis nilai CRP sebagai prediktor keparahan penyakit dan hasilnya didapatkan nilai AUC 0,858 dengan titik potong optimalnya 41,8 mg/L dengan nilai sensitivitas 88,89%; spesifisitasnya 72,73%, nilai prediksi positif 66,67% dan nilai prediksi negatif 91,35%.⁶⁵ Penelitian Wang dkk (2020) mendapatkan hasil titik potong CRP yang lebih tinggi yaitu 64,79 mg/L dengan AUC 0,776, sensitifitasnya 64,8% dan spesifisitasnya 81,9%.¹³

5. Kesimpulan

Terdapat korelasi negatif dengan kekuatan korelasi kuat antara jumlah limfosit absolut dengan nilai CRP kuantitatif dan dengan derajat penyakit COVID-19, semakin rendah jumlah limfosit absolut, semakin tinggi nilai CRP kuantitatif dan semakin berat derajat

penyakit COVID-19. Pada penelitian ini didapatkan titik potong jumlah limfosit absolut 1.157 sel/mm³ dengan nilai sensitifitas 68,4% dan spesifisitas 68,75% dalam memprediksi derajat keparahan COVID-19. Terdapat korelasi positif dengan kekuatan korelasi sangat kuat antara nilai CRP kuantitatif dengan derajat penyakit pada pasien COVID-19. Pada penelitian ini didapatkan titik potong nilai CRP kuantitatif 77,5 mg/L dengan nilai sensitifitas 89,4% dan spesifisitas 89% dalam memprediksi derajat keparahan COVID-19. Nilai CRP kuantitatif dapat menjadi penanda prognostik independen atau prediktor tunggal terhadap keparahan penyakit COVID-19.

Daftar Pustaka

1. Handayani D, Hadi DR, Isbaniah F, Burhan E, Agustin H. Penyakit Virus Corona 2019. *J Respir Indo*. 2020; 40(2):119-129
2. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis*. 2020;7(4):365-372
3. Ali AHM, Mohamed SOB, Elkhidir IHE, Elbathani MEH, Ibrahim AAH, Elhasan ABE, et al. The association of lymphocyte count, CRP, D-Dimer, and LDH with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Sud J Med Sc*. 2020; 15(2):9-23
4. Afifah AR. Kadar C-Reaktif Protein (CRP) sebagai prediktor kematian pasien COVID-19. Palembang: Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 2021.
5. Amin CA. Peran kadar limfosit dalam memprediksi kematian pasien COVID-19. Palembang: Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 2021.
6. World Health Organization. *WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard* [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021[updated 2021 April 1st; cited 2021 April 1st]. Available from: [WHO Coronavirus Disease \(COVID-](#)

19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard

7. Wambier CG, Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(1): 308-309
8. Wang LS, Williamson SR, Zhang SB. Increased androgen receptor gene copy number is associated with TMPRSS2-ERG rearrangement in prostatic small cell carcinoma. *Mol Carcinogen.* 2015; 54(9): 900-907
9. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. *Peta Sebaran COVID-19.* Peta Sebaran COVID-19 | Covid19.go.id (accessed 1 April 2021)
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72.314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *J Am Med Assoc.* 2020; 323(13):1239-42
11. Gong J, Dong H, Xia Q, Huang Z, Wang D, Zhao Y, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 Pneumonia. *Med R Xiv Preprint.* 2020
12. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;96:131-135
13. Wang D, Li R, Wang J, Jiang Q, Gao C, Yang J, et al. Correlation analysis between disease severity and clinical and biochemical characteristics of 143 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a descriptive study. *BMC Infect Dis.* 2020; 20(519):1

The correlation between absolute lymphocyte count and quantitative CRP level

ORIGINALITY REPORT

10%

SIMILARITY INDEX

17%

INTERNET SOURCES

6%

PUBLICATIONS

3%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

sjm-fk.ejournal.unsri.ac.id

Internet Source

10%

Exclude quotes On

Exclude matches < 100 words

Exclude bibliography Off