



PERBANDINGAN PROFIL HEMATOLOGI ANTARA PASIEN COVID-19 BERGEJALA DAN TANPA GEJALA DI RSU KOTA TANGERANG SELATAN

Cut Marziah¹⁾; Ida Parwati²⁾; Leni lismayanti³⁾

¹⁾ cutmarziah@gmail.com, Universitas Padjadjaran

²⁾ idaparwati2008@gmail.com, Universitas Padjadjaran

³⁾ leniedwin@gmail.com, Universitas Padjadjaran

Abstract

Amplification of viral RNA by RT-PCR is the gold standard for confirmation of infection COVID-19. Hematological parameters play a role in the immune response of an infection, such are leukocyte count, absolute neutrophil, absolute lymphocyte, absolute monocyte, platelet count, Neutrophil Lymphocyte Ratio. These parameters have the potential to become screening parameters in people with COVID-19. The purpose of this study was to analyze the differences in hematological profiles between symptomatic and asymptomatic COVID-19 patients in various periods of case spikes (during the Alpha/Beta, Delta and Omicron variant). This research used a comparative descriptive observational method with a cross-sectional design conducted in May-August 2020, June-July 2021, and January-February 2022 at RSU Kota Tangerang Selatan, Banten, with 380 subjects. The result of this study showed that most subjects had symptoms (88.9%), the most subjects with symptom was found in the period January – February 2022. The median age of the subjects was 42 years, with almost equal proportion between men and women. The results of hematological profile differences showed significant differences in platelet count parameter ($p = 0.002$), eosinophil ($p < 0.001$), lymphocyte ($p < 0.001$), NLR ($p < 0.001$) between symptomatic COVID-19 group compared to asymptomatic group. There were no significant differences in the parameter of leukocyte count ($p = 0.702$), neutrophil ($p = 0.061$) and monocyte ($p = 0.368$) between the two groups.

Keywords: COVID-19, Eosinophil, Leukocyte, MLR, NLR, Thrombocyte.

Abstrak

Amplifikasi RNA virus oleh RT-PCR merupakan baku emas untuk konfirmasi infeksi penyakit COVID-19. Parameter hematologi berperan dalam respon imun suatu infeksi, di antaranya adalah jumlah leukosit, neutrofil absolut, limfosit absolut, monosit absolut, jumlah trombosit, Neutrofil Limfosit Rasio. Parameter-parameter tersebut berpotensi menjadi parameter skrining pada penderita COVID-19. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis perbedaan profil hematologi antara penderita COVID-19 bergejala dan tidak bergejala pada berbagai periode lonjakan kasus (masa varian Alpha/Beta, Delta dan Omicron). Metode penelitian berupa observasional deskriptif komparatif dengan rancangan potong lintang yang dilakukan pada bulan Mei-Agustus 2020, Juni-Juli 2021, dan Januari-Februari 2022 di RSU Kota Tangerang Selatan, Banten, sebanyak 380 subjek. Hasil penelitian ini menunjukkan sebagian besar subjek memiliki gejala (88,9%), subjek terbanyak pada periode Januari – Februari 2022. Median usia subjek 42 tahun, dengan proporsi yang hampir sama antara laki-laki dan perempuan. Hasil uji beda profil hematologi menunjukkan terdapat perbedaan bermakna untuk parameter jumlah trombosit ($p=0,002$), eosinofil ($p<0,001$), limfosit ($p<0,001$), NLR ($p<0,001$) antara kelompok COVID-19 bergejala dibandingkan dengan kelompok tidak bergejala. Tidak terdapat perbedaan bermakna untuk parameter jumlah leukosit ($p=0,702$), neutrofil ($p=0,061$) dan monosit ($p=0,368$) di antara kedua kelompok tersebut.

Kata Kunci: COVID-19, Eosinofil, Leukosit, MLR, NLR, Trombosit.

PENDAHULUAN

Gejala-gejala yang dialami pada penderita COVID-19 biasanya muncul secara bertahap. Beberapa orang yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala apa pun dan tetap merasa sehat. Penderita terinfeksi yang berhasil pulih tanpa perlu perawatan khusus pun cukup tinggi, sekitar 80% dari jumlah penderita tersebut. Juga dikatakan sekitar 1 dari 6 orang yang terjangkit COVID-19 menderita sakit parah dan kesulitan bernapas (WHO, 2020). Amplifikasi RNA virus oleh RT-PCR berfungsi sebagai baku emas untuk konfirmasi infeksi, namun perlu waktu penyelesaian yang lama akibat panjangnya pemeriksaan, dan pemeriksaan RT-PCR ini menunjukkan tingkat negatif palsu sebesar 15 – 20% (Guan et al., 2020). Oleh itu penulis melihat diperlukannya parameter laboratorium yang dapat dipakai sebagai *screening* awal untuk membantu mempertajam kecurigaan ke arah COVID-19 sebelum dilakukan pemeriksaan



baku emas untuk penegakkan diagnosa, sehingga pemeriksaan baku emas tersebut menjadi lebih efektif, efisien serta hasil lebih cepat diperoleh.

Dalam 3 tahun Pandemi COVID-19, Indonesia mengalami bererapa periode lonjakan kasus yang diketahui diakibatkan oleh munculnya varian virus SARS-CoV-2 spesifik dalam setiap periode. Pemeriksaan *Whole Genome Sequencing* (WGS) dilakukan untuk mengetahui varian spesifik yang mendominasi dalam masing-masing periode. Di Indonesia sendiri, data dari Kementerian Kesehatan menunjukkan hingga tanggal 15 Juni 2020, terdapat kasus positif 38.277 kasus, dengan angka kematian mencapai 2.134 kasus (5.6%).

Di RSUD Tangerang Selatan terdapat 3 periode lonjakan kasus, bulan Mei-Agustus 2020 (dominasi varian Alfa/Beta), Juni-Juli 2021 (Delta) dan Januari-Februari 2022 (Omicron) dengan luaran klinis dan manifestasi gejala yang berbeda. Pemeriksaan WGS berbiaya mahal, sulit, dan belum tersedia merata di Indonesia. Parameter hematologi berperan dalam respons imun suatu infeksi dan berpotensi menjadi parameter skrining pada penderita COVID-19 bergejala dan tanpa gejala pada masing-masing periode.

Sistem imun terbagi menjadi dua yaitu sistem imun bawaan (*innate immunity*) dan sistem imun adaptif (*adaptive immunity*). Dua sistem ini saling berinteraksi terhadap menyediakan perlindungan dengan aktivasi dan proliferasi sel-sel efektor. Pada saat masuknya virus ke dalam sel *host*, secara umum tubuh akan segera mengaktifkan sistem imun alamiah (*innate/native immunity*). Sel utama yang berperan dalam sistem imun alamiah ini adalah sel mononuklear (monosit, makrofag) serta sel polimorfonuklear atau granulosit (neutrofil). Sel-sel ini berfungsi untuk menangkap, mengenali, serta mempresentasikan antigen tersebut pada sel limfosit T pada sistem imun adaptif. Selanjutnya, sel-sel ini disebut sebagai *antigen presenting cell* (APC) (Baratawidjaja & Rengganis, 2014). Dalam kebanyakan kasus, proses peradangan lokal ini mampu mengatasi infeksi, namun, dalam beberapa kasus, terjadi respons imun disfungsi, yang dapat menyebabkan kerusakan yang berat. Hal ini dapat meningkatkan sekresi sitokin proinflamasi (IL-6, IFN γ , MCP1 dan IP-10) ke dalam darah (Huang et al., 2020; Zhang et al., 2020). Partikel virus SARS-CoV-2 menyebar melalui mukosa pernapasan, awalnya melekat pada reseptor ACE-2 sel epitel bronkial bersilia, selanjutnya akan menginfeksi sel lain. Kerusakan pada parenkim paru serta aktivasi sel-sel imun yang terjadi terus-menerus akan menginduksi badai sitokin dalam tubuh dan menghasilkan serangkaian respons imun, yang menyebabkan perubahan pada sel darah putih perifer (Rodríguez-Morales et al., 2020; Zhou et al., 2020). Sekresi sitokin semacam itu akan merangsang terutama monosit dan limfosit T, tetapi bukan neutrophil (Tian et al., 2020; Xu et al., 2020). Pembentukan sel imun dan infiltrasi limfosit ke daerah sel paru yang terinfeksi dapat menyebabkan limfopenia, peningkatan rasio neutrofil-limfosit yang terlihat pada sekitar 80% pasien dengan infeksi SARS-CoV-2. Infiltrasi eosinofil pada peradangan diperantarai oleh sel T-*helper* 2 (Guan et al., 2020; Qin et al., 2020). Dalam 5-6 hari dari munculnya gejala, *viral load* SARS-CoV-2 mencapai puncaknya secara signifikan (Peiris et al., 2003; Pan et al., 2020). Kasus COVID-19 yang parah berkembang menjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), rata-rata sekitar 8–9 hari setelah onset gejala (Huang et al., 2020; Wang et al., 2020).

Beberapa peneliti mencoba melihat gambaran laboratorium pada penderita covid-19 ini. Profil laboratorium darah pasien terkonfirmasi COVID-19 bergejala menunjukkan limfopenia, leukopenia, trombositopenia, dengan kadar aspartat aminotransferase yang lebih tinggi dan troponin I yang hipersensitif (Bassetti et al., 2020; Huang et al., 2020; Hui et al., 2020).

Dengan memperhatikan latar belakang di atas, maka tujuan dalam penelitian ini adalah: bagaimana gambaran hematologi (leukosit, eosinofil, neutrofil, monosit, limfosit, trombosit) dan NLR pada penderita COVID-19 yang bergejala dan tanpa gejala.



METODE

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan cross-sectional dengan pengambilan data secara retrospective melalui rekam medik pasien pada periode bulan: 1. Mei-Agustus 2020 (masa Alfa/Beta). 2. Juni-Juli 2021 (masa Delta). 3. Januari-Februari 2022 (masa Omicron) di RSUD Kota Tangerang Selatan, Banten.

Jumlah subjek yang memenuhi kriteria inklusi terdiri dari 338 penderita COVID-19 terkonfirmasi PCR COVID-19 dengan gejala dan 42 pegawai RSUD Kota Tangerang Selatan dengan COVID-19 tanpa gejala yang dilakukan pemeriksaan hematologi di laboratorium RSUD Kota Tangerang Selatan, Banten.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Seluruh hasil pemeriksaan laboratorium pada penelitian ini telah melalui proses pemantapan mutu internal maupun eksternal dan dilakukan di laboratorium yang sudah terakreditasi. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif berdasarkan data sekunder rekam medis. Subjek penelitian terdiri dari 380 orang pasien COVID-19 yang terkonfirmasi melalui pemeriksaan PCR COVID-19. Jumlah subjek tiap kelompok sebesar 338 orang untuk pasien COVID-19 dengan gejala dan 42 orang untuk pasien COVID-19 tanpa gejala. Uji normalitas dilakukan dengan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov untuk kelompok pasien COVID-19 dengan gejala dan uji Saphiro-Wilk untuk kelompok pasien COVID-19 tanpa gejala. Data untuk pasien COVID-19 dengan gejala didapatkan terdistribusi tidak normal, sedangkan data untuk pasien COVID-19 tanpa gejala didapatkan terdistribusi normal dengan data dinyatakan signifikan secara statistik jika nilai $p < 0,05$. Hasil uji normalitas data penelitian dapat dilihat pada Tabel 1 berikut.

Tabel 1 Uji Normalitas Data Penelitian

| Variabel | Kelompok | Nilai p | Distribusi Data |
|-----------|-----------------------|---------|-----------------|
| Usia | COVID-19 Bergejala | <0,001 | Tidak Normal |
| | COVID-19 Tanpa gejala | 0,152 | Normal |
| Leukosit | COVID-19 Bergejala | <0,001 | Tidak Normal |
| | COVID-19 Tanpa gejala | 0,164 | Normal |
| Trombosit | COVID-19 Bergejala | <0,001 | Tidak Normal |
| | COVID-19 Tanpa gejala | 0,200* | Normal |
| Eosinofil | COVID-19 Bergejala | <0,001 | Tidak Normal |
| | COVID-19 Tanpa gejala | 0,096 | Normal |
| Neutrofil | COVID-19 Bergejala | <0,001 | Tidak Normal |
| | COVID-19 Tanpa gejala | <0,001 | Tidak Normal |
| Limfosit | COVID-19 Bergejala | <0,001 | Tidak Normal |
| | COVID-19 Tanpa gejala | 0,200* | Normal |
| Monosit | COVID-19 Bergejala | <0,001 | Tidak Normal |
| | COVID-19 Tanpa gejala | 0,200* | Normal |
| NLR | COVID-19 Bergejala | <0,001 | Tidak Normal |
| | COVID-19 Tanpa gejala | <0,001 | Tidak Normal |

Keterangan: Analisis menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov*, *berdistribusi normal jika $p > 0,05$

Jumlah subjek pada penelitian ini sebesar 380 orang, periode Mei – Agustus 2020 sebanyak 53 orang, Juni – Juli 2021 sebanyak 149 orang dan Januari – Februari 2022 sebanyak 178 orang. Sebagian besar subjek bergejala (88,9%), hanya sebagian kecil tidak bergejala



(11,1%). Jumlah sampel yang banyak didapatkan pada subjek bergejala sesuai dengan periode dan tempat pengambilan subjek penelitian, efek dari jumlah sampel yang jauh melebihi jumlah sampel minimal tidak dapat dihindari mengingat kebaruan populasi penelitian ini yaitu subjek terkonfirmasi SARS-CoV-2 melalui pemeriksaan RT-PCR yang masih dapat dikategorikan belum banyak diteliti. Rerata (median) usia sebesar 42 tahun dengan rentang 18 – 91 tahun, proporsi jenis kelamin laki-laki adalah sebesar 47,1% sedangkan perempuan 52,9%. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 2 berikut.

Tabel 2 Karakteristik Subjek Penelitian

| Karakteristik | n=380 |
|--|--------------|
| Periode | n (%) |
| Mei – Agustus 2020 | 53 (13,9) |
| Juni – Juli 2021 | 149 (39,2) |
| Januari – Februari 2022 | 178 (46,8) |
| Usia (tahun) Median, (Min-Maks) | 42 (18-91) |
| Jenis Kelamin | |
| Laki-laki | 179 (47,1) |
| Perempuan | 201 (52,9) |
| Kelompok Populasi | |
| Bergejala | 338 (88,9) |
| Tidak Bergejala | 42 (11,1) |
| Penyakit penyerta | |
| Diabetes Melitus | 22 (5.79) |
| Hipertensi | 23 (6.05) |

Keterangan: SB= Simpangan Baku, analisis menggunakan ^aUji t, ^bUji *Chi Square*

Hasil uji normalitas menunjukkan data kelompok pasien COVID-19 dengan gejala tidak berdistribusi normal, sehingga analisis dilakukan secara non-parametrik dengan menggunakan uji *Mann-Whitney* ketika salah satu kelompok penelitian didapatkan tidak berdistribusi normal. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan gejala dapat dilihat pada Tabel 3 berikut.

Tabel 3 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Gejala

| Karakteristik | COVID-19 Bergejala n=338 (%) | COVID-19 Tidak Bergejala n=42 (%) | Nilai p |
|---|------------------------------------|---|----------------------|
| Periode | | | |
| Mei – Agustus 2020 | 25 (7,4) | 28 (66,7) | <0,001 ^{a*} |
| Juni – Juli 2021 | 149 (44,1) | 0 (0,0) | |
| Januari – Februari 2022 | 164 (48,5) | 14 (33,3) | |
| Usia (tahun) Median, (Rentang) | 42 (18-91) | 40 (23-67) | 0,249 ^b |
| Jenis Kelamin, n (%) | | | |
| Laki-laki | 160 (47,3) | 19 (45,2) | 0,797 ^a |
| Perempuan | 178 (52,7) | 23 (54,8) | |
| Profil Hematologi | | | |
| Leukosit | 7,51 (2,28-30,61) | 7,81 (3,70-17,4) | 0,702 ^b |
| Trombosit | 252 (2-685) | 280 (181-484) | 0,002 ^{b*} |
| Eosinofil | 0,02 (0-2,3) | 0,17 (0,02-0,53) | <0,001 ^{b*} |
| Neutrofil | 4,99 (1,02-28,93) | 4,15 (1,74-15) | 0,061 ^b |

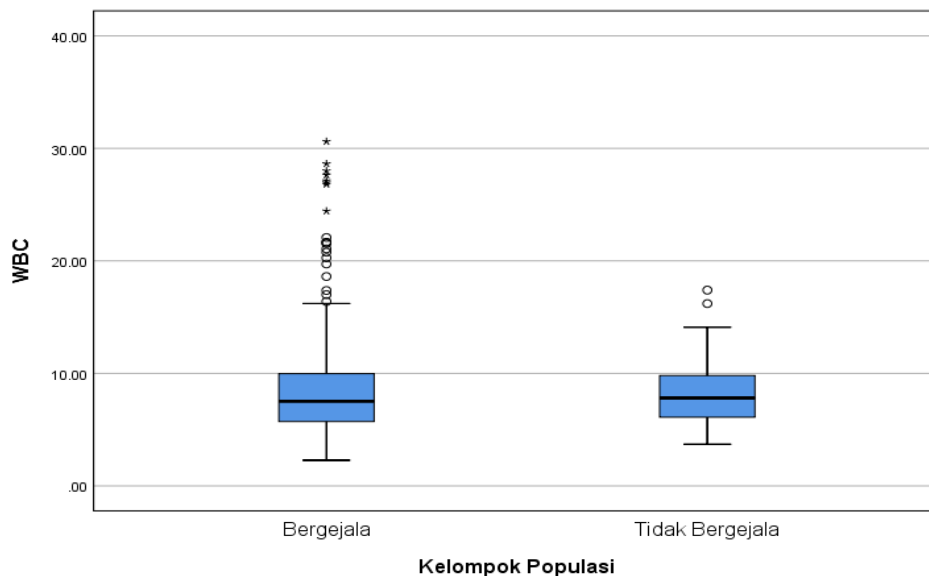


| | | | |
|----------|-------------------|------------------|----------------------|
| Limfosit | 1,45 (0,15-8,79) | 2,52 (1,09-3,92) | <0,001 ^{b*} |
| Monosit | 0,62 (0,08-2,33) | 0,60 (0,26-1,23) | 0,368 ^b |
| NLR | 3,38 (0,39-86,93) | 1,72 (0,83-9,15) | <0,001 ^{b*} |

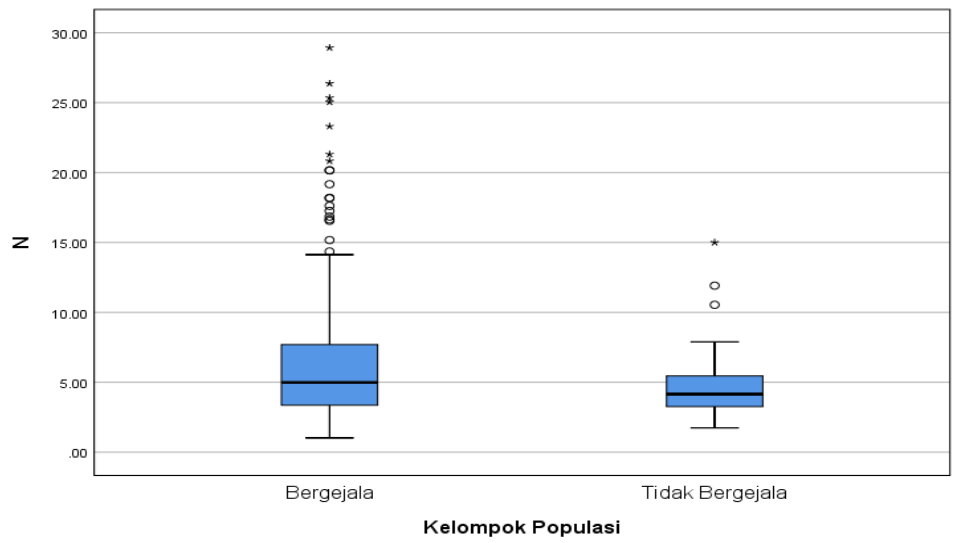
Keterangan: analisis menggunakan ^aUji *Chi Square*, ^bUji Mann Whitney, *bermakna secara statistik

Subjek penelitian yang bergejala lebih banyak ditemukan pada periode Juni – Juli 2021 (44,1%) dan Januari – Februari 2022 (48,5%), sedangkan subjek yang tidak bergejala lebih banyak ditemukan pada periode Mei – Agustus 2020 (66,7%). Median usia pada COVID-19 bergejala adalah 42 (18 – 91) tahun dengan proporsi jenis kelamin 52,7% perempuan, sedangkan median usia pada COVID-19 yang tidak bergejala sebesar 40 (23 – 67) tahun dengan proporsi jenis kelamin 54,8% perempuan. Hasil uji statistik nilai $p > 0,05$, artinya berdasarkan karakteristik usia dan jenis kelamin tidak menunjukkan adanya perbedaan antara COVID-19 bergejala dan tidak bergejala.

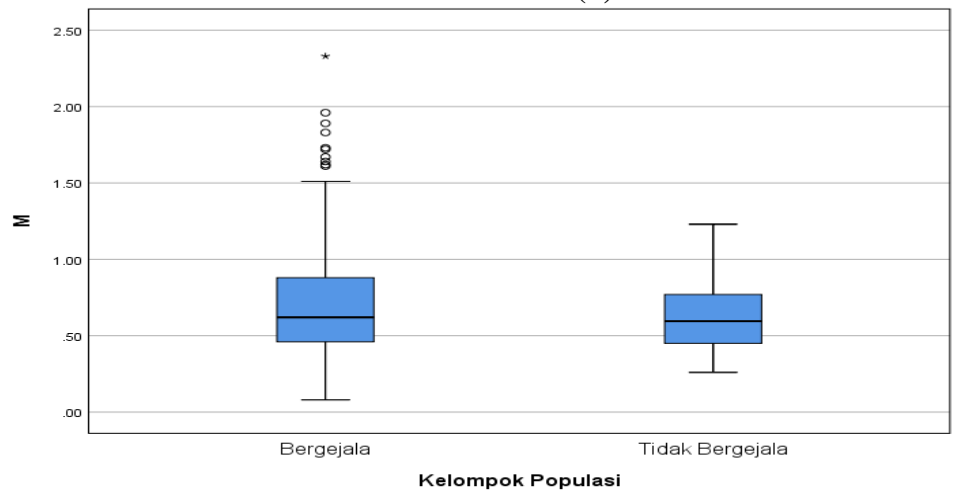
Dari hasil uji beda antara kelompok COVID-19 bergejala dan tidak bergejala, ditemukan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada jumlah leukosit, netrofil dan monosit antara COVID-19 bergejala dan tidak bergejala ($p > 0,05$). Median jumlah trombosit pada COVID-19 bergejala sebesar 252 (rentang 2 – 685) lebih rendah dibandingkan pada COVID-19 yang tidak bergejala sebesar 280 (rentang 181 – 484), secara uji statistik menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Eosinofil pada COVID-19 bergejala sebesar 0,02 (rentang 0 – 2,3) lebih rendah dibandingkan pada COVID-19 yang tidak bergejala sebesar 0,17 (rentang 0,02 – 0,53) dengan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Limfosit pada COVID-19 bergejala sebesar 1,45 (rentang 0,15 – 8,79) lebih rendah dibandingkan pada COVID-19 yang tidak bergejala sebesar 2,52 (rentang 1,09 – 3,92) dengan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Grafik *boxplot* perbandingan profil hematologi pada kelompok COVID-19 bergejala dan tidak bergejala dapat dilihat pada Gambar 1 berikut.



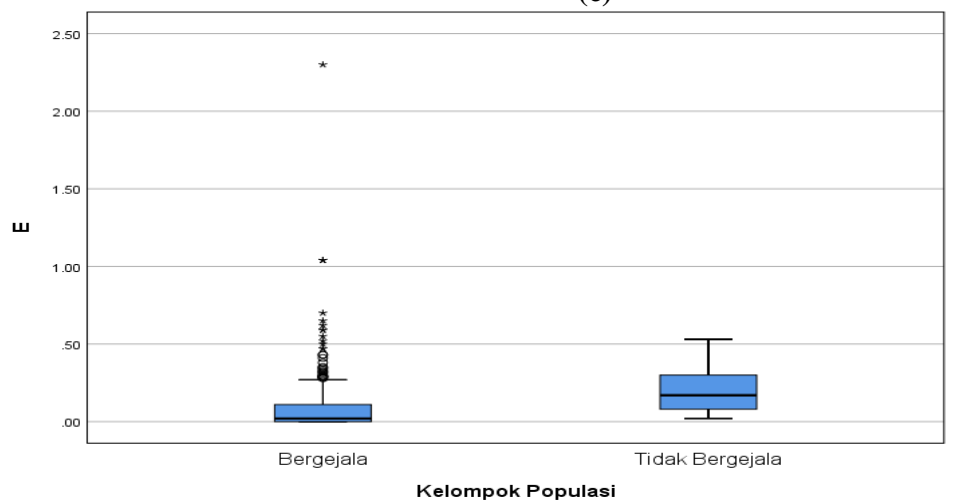
(a)



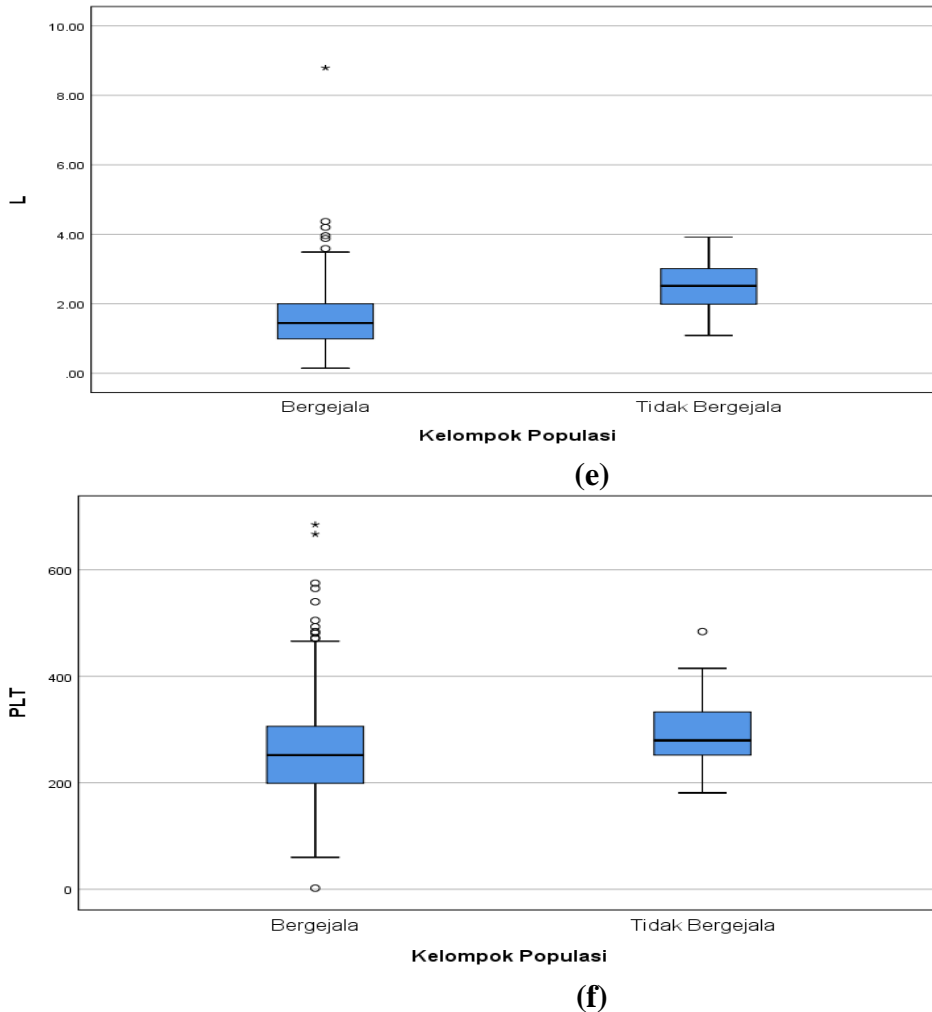
(b)



(c)



(d)



Gambar 1 Grafik *Boxplot* Perbandingan Profil Hematologi antara COVID-19 Bergejala dan Tidak Bergejala

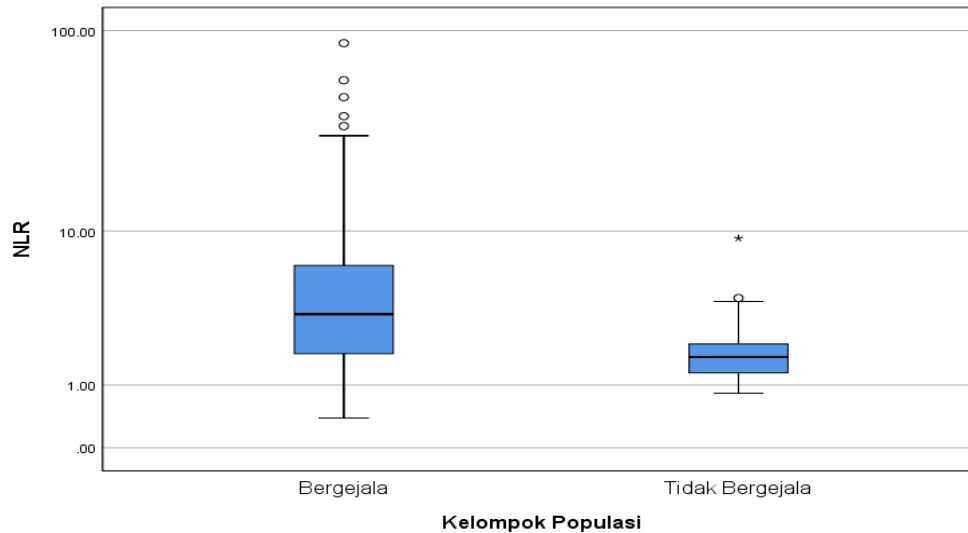
Keterangan: (a) leukosit (b) neutrofil (c) monosit (d) eosinofil (e) limfosit (f) trombotis
Perbandingan profil NLR pada kelompok subjek COVID-19 bergejala dan tidak bergejala dapat dilihat pada Tabel 4 berikut.

Tabel 4. Perbandingan Profil NLR Antara Kelompok COVID-19 yang Bergejala dan Tidak Bergejala.

| Variabel | COVID-19 Bergejala n=338 | COVID-19 Tidak Bergejala n=42 | Nilai p |
|----------|-----------------------------|----------------------------------|---------|
| | Median (Min-Maks) | Median (Min-Maks) | |
| NLR | 3,38 (0,39-86,93) | 1,72 (0,83-9,15) | <0,001* |

Keterangan: Analisis menggunakan uji *Mann Whitney*, *bermakna $p < 0,05$

Dari tabel 4.4 dapat dilihat bahwa median NLR pada COVID-19 bergejala sebesar 3,38 (rentang 0,39 – 86,93) lebih tinggi dibandingkan pada COVID-19 yang tidak bergejala sebesar 1,72 (rentang 0,83 – 9,15), perbedaan yang bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Grafik *boxplot* perbandingan pada kelompok COVID-19 bergejala dan tidak bergejala dapat dilihat pada Gambar 2 berikut.



Gambar 2 *Boxplot* Perbandingan NLR antara COVID-19 Bergejala dan Tidak Bergejala

Pembahasan

Coronavirus Disease-19 (COVID-19) yang merebak pada akhir tahun 2019 sangat menular, dengan tingkat kematian kasar sekitar 2,3%. Saat ini, sudah jutaan pasien dilaporkan di seluruh dunia. Sekitar 80,9% pasien dengan tingkat keparahan ringan sampai sedang, dan dengan prognosis yang lebih baik. Namun, untuk pasien yang berkembang ke tingkat yang parah atau kritis, angka kematian meningkat secara signifikan, dan angka kematian kasar mencapai 49% pada pasien kritis. Ini memainkan peran kunci untuk mengidentifikasi pasien yang parah dan kritis bahkan lebih awal, yang bertujuan untuk meningkatkan tingkat pemulihan dan mengurangi kematian (Aryani & Pramatik, 2021).

Subjek penelitian ini mencakup penderita COVID-19 pada tiga periode gelombang peningkatan kasus, yaitu periode Mei-Agustus 2020, Juni-Juli 2021, serta Januari-Februari 2022. Jumlah subjek terbanyak didapatkan pada periode Januari-Februari 2022 yaitu sebanyak 178 subjek (46,8%). Sebagian besar subjek yang diikutsertakan dalam penelitian ini bergejala (88,9%). Hal ini kemungkinan disebabkan karena hanya penderita COVID-19 dengan kategori sedang dan berat yang dirawat di rumah sakit, sedangkan penderita COVID-19 asimtomatik atau bergejala sedang dan ringan disarankan untuk menjalani isolasi mandiri sesuai dengan ketentuan Kemenkes (Burhan, 2020). Seratus persen subjek pada periode Juni-Juli 2021 memiliki gejala dan tidak ada subjek yang tidak bergejala pada periode tersebut. Pada bulan Mei 2021, WHO mengumumkan *variant of concern* (VOC) baru dari SARS-CoV-2 yang diberi nama varian Delta. Varian Delta memiliki transmisibilitas hingga 60% lebih tinggi dibandingkan VOC sebelumnya (varian Alfa), dengan risiko penderita untuk dirawat meningkat hingga 120% lebih tinggi, 287% lebih mungkin untuk dirawat di ICU dan 137% lebih tinggi untuk mengalami kematian dibandingkan dengan VOC SARS-CoV-2 sebelumnya (Fisman & Tuite, 2021; Sheikh et al., 2021).

Median usia subjek penelitian ini adalah 42 tahun (18-91 tahun). Penelitian Setiadi et al. (2022) menunjukkan sebagian besar penderita COVID-19 di daerah Jakarta dan sekitarnya berusia 41 – 60 tahun (24,2%).²⁰ Karakteristik subjek pada penelitian ini mirip dengan penelitian tersebut. Data COVID-19 nasional juga menunjukkan bahwa persentase terbesar penderita COVID-19 yang dirawat adalah pada kelompok usia 31 – 45 tahun (30%) diikuti dengan 19 – 30 tahun (24,4%) (Indonesia, 2022).

Hasil hematologi jumlah leukosit pada penelitian ini menunjukkan median 7,51 (2,28 – 30,61) ribu/ μ L pada kelompok COVID-19 bergejala dan 7,81 (3,70 – 17,4) ribu/ μ L pada kelompok tidak bergejala. Meskipun tidak terdapat perbedaan yang bermakna untuk variabel



jumlah leukosit antara kelompok COVID-19 bergejala dan tidak bergejala, namun nilai maksimum pada kelompok bergejala jauh lebih tinggi dibandingkan kelompok tidak bergejala. Jumlah leukosit diketahui memiliki potensi sebagai prediktor prognosis pada penderita COVID-19. Penelitian Li et al. (2020), Tan et al. (2020), dan Yang et al. (2020) menunjukkan bahwa penderita COVID-19 yang bergejala berat memiliki jumlah leukosit yang lebih tinggi dibandingkan dengan penderita COVID-19 yang sembuh ($p < 0,001$).

Jumlah trombosit pada kelompok COVID-19 yang bergejala memiliki median 252 (2 – 685) ribu/ μ L yang lebih rendah dibandingkan kelompok yang tidak bergejala (280 (181 – 484) ribu/ μ L), dengan perbedaan yang bermakna di antara kedua kelompok tersebut. Trombosit merupakan reaktan fase akut yang akan meningkat pada saat terjadinya inflamasi. Virus SARS-CoV-2 menyebabkan inflamasi pada paru yang dapat berkembang menjadi badai sitokin dengan salah satu efeknya adalah aktivasi dan kerusakan endotel pada paru sehingga trombosit akan teraktivasi. Aktivasi trombosit akan memicu terjadinya trombusis pada paru dan bila terjadi terus-menerus akan menyebabkan koagulopati konsumtif yang ditandai dengan peningkatan kadar fibrinogen dan D-dimer serta trombositopenia ringan. Koagulopati pada COVID-19 diketahui terjadi dalam tiga tahap, yaitu tahap pertama yang ditandai dengan peningkatan D-dimer, tahap kedua yang ditandai dengan peningkatan D-dimer disertai dengan pemanjangan PT/INR dan aPTT serta trombositopenia ringan, dan tahap ketiga yang merupakan kondisi kritis dengan hasil laboratorium yang menunjukkan pasien sudah mengalami *disseminated intravascular coagulopathy* (DIC) (Wool & Miller, 2021). Trombositopenia pada COVID-19 juga disebabkan oleh badai sitokin dan infeksi pada sel hematopoietik menyebabkan kerusakan pada sel-sel progenitor di sumsum tulang dan menyebabkan penurunan produksi trombosit primer; peningkatan autoantibodi dan kompleks imun menyebabkan penghancuran trombosit; adanya kerusakan pada parenkim paru menyebabkan aktivasi, agregasi dan pembentukan mikrotrombus yang meningkatkan penggunaan trombosit; serta kerusakan dan fibrosis pada paru yang dapat menghambat proses pemecahan megakaryosit serta pelepasan trombosit ke perifer, sehingga akan mengurangi produksi trombosit (Xu et al., 2020). Meskipun median jumlah trombosit pada kedua kelompok hampir sama, namun spektrum jumlah trombosit pada kelompok COVID-19 bergejala jauh lebih luas, mencakup subjek dengan trombositopenia berat (2 ribu/ μ L) hingga trombositosis (685 ribu/ μ L) yang menunjukkan bahwa penderita COVID-19 bergejala telah mengalami koagulopati.

Perbandingan hasil hitung jenis leukosit antara kelompok COVID-19 bergejala dan tidak bergejala menunjukkan bahwa hitung jenis eosinofil dan limfosit antara kedua kelompok tersebut memiliki perbedaan yang bermakna secara statistik. Jumlah eosinofil dan limfosit pada kelompok COVID-19 yang bergejala secara signifikan lebih rendah dibandingkan pada kelompok COVID-19 yang tidak bergejala. Hal ini sesuai dengan penelitian Yan et al. (2021) yang menunjukkan bahwa jumlah eosinofil lebih rendah secara signifikan pada pasien COVID-19 dengan derajat penyakit yang lebih berat, serta berkorelasi positif dengan trombosit dan kadar D-dimer. Penelitian tersebut juga menemukan bahwa penurunan jumlah eosinofil secara progresif didapatkan berkorelasi dengan mortalitas pada pasien COVID-19 (Yan et al., 2021). Eosinofil diketahui turut berperan dalam imunitas terhadap virus. Eosinofil yang diaktivasi oleh virus dapat mengeluarkan neurotoksin/ribonuklease 2 dan protein kationik yang dapat membunuh virus. Selain itu, eosinofil juga dapat mengekspresikan molekul seperti *toll-like receptor* (TLR), CD80, CD86 dan *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I/II yang dapat memicu respons imun (Percopo et al., 2014). Penurunan jumlah eosinofil dapat melemahkan kemampuan sistem imun tubuh dalam melawan SARS-CoV-2 sehingga dapat meningkatkan keparahan dan mortalitas pasien COVID-19.

Perbedaan jumlah limfosit yang bermakna antara kelompok COVID-19 bergejala dan tidak bergejala juga ditemukan pada penelitian Illg et al. (2021), Tavakolpour et al. (2020),



Zhang et al. (2021), dan Sukrisman dkk. Karakteristik definitif pada infeksi asimtomatik adalah menurunnya ekspresi komponen pengkode transkripsi dari jalur interferon tipe I yang menyebabkan respons interferon tipe I lebih cepat dan efektif, didukung dengan peningkatan jumlah sel NK CD56^{hi}CD16⁻ dan ekspansi klonal sel limfosit-T CD4⁺ (Boyton & Altmann, 2021). Individu dengan COVID-19 yang asimtomatik atau bergejala ringan juga menunjukkan terdapatnya imunitas yang diperantarai sel limfosit T fungsional dan tahan lama, serta sering kali tanpa adanya respons antibodi, yang menunjukkan peran limfosit yang besar dalam memberantas virus SARS-CoV-2 sebelum timbulnya gejala (Sekine et al., 2020). Jumlah limfosit juga diketahui berkorelasi dengan keparahan penyakit COVID-19, dengan jumlah yang lebih rendah berhubungan dengan kondisi pasien yang lebih parah. Kondisi limfopenia pada penderita COVID-19 kemungkinan disebabkan oleh beberapa mekanisme. Mekanisme pertama adalah adanya peningkatan sekresi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 dapat menyebabkan kematian limfosit T. Infeksi SARS-CoV-2 juga dapat menyebabkan kelelahan (*exhaustion*) sel limfosit T. Penelitian Diao & Chen (2020) menunjukkan bahwa sel limfosit T CD4⁺ dan CD8⁺ pada penderita COVID-19 memiliki peningkatan ekspresi *programmed cell death protein 1* (PD-1) serta imunoglobulin sel limfosit T dan *mucin domain 3* (Tim-3) yang menandakan adanya kelelahan sel limfosit T (Diao & Chen, 2020).

Rasio neutrofil-limfosit pada kelompok COVID-19 secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok tidak bergejala. Hasil ini sejalan dengan penelitian Dahlwi et al. (2021) yang menunjukkan bahwa NLR lebih tinggi pada pasien COVID-19 yang dirawat di ruang intensif. Rasio neutrofil-limfosit diketahui memiliki nilai prediktif terhadap keparahan dan mortalitas penderita COVID-19, seperti yang ditunjukkan pada penelitian Yang et al. (2020) dan Eslamijouybari et al. (2020) melaporkan bahwa NLR pada penderita COVID-19 lebih tinggi dua kali lipat dibandingkan dengan kontrol normal. Neutrofil merupakan sel yang paling pertama berespons terhadap infeksi dan dapat berekstravasasi dengan cepat dari pembuluh darah ke jaringan yang terinfeksi, serta merupakan jenis leukosit dengan jumlah terbanyak di pembuluh darah. Neutrofil dapat membunuh patogen dengan mekanisme ledakan oksidatif, degranulasi, fagositosis dan pelepasan *neutrophil extracellular traps* (NETs). Hasil analisis *small gene ontology* pada sel yang terinfeksi COVID-19 menunjukkan bahwa aktivasi neutrofil dan degranulasi merupakan proses imun seluler yang paling teraktivasi pada COVID-19. Neutrofil juga mengeluarkan sitokin dan kemokin sebagai respons terhadap kerusakan sel epitel alveolar yang terinfeksi SARS-CoV-2. Selain itu, neutrofil juga mengeluarkan NETs, sebuah struktur kromatin berbentuk jaring yang dapat mendegradasi faktor virulens dan membunuh bakteri. Pada kondisi disregulasi imun seperti pada COVID-19 berat dengan NLR lebih tinggi, netosis dapat menyebabkan kerusakan multiorgan terutama pada pasien dengan badai sitokin. Peningkatan aktivasi neutrofil dan penurunan jumlah limfosit akibat kematian dan kelelahan sel limfosit T secara terus-menerus menyebabkan jarak antara jumlah neutrofil dan limfosit semakin renggang, yang menyebabkan peningkatan NLR seiring dengan perjalanan dan peningkatan keparahan penyakit COVID-19 (McKenna et al., 2022).

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak memperhatikan dan mengelompokkan hasil hematologi sesuai dengan tingkat keparahan subjek penderita COVID-19. Pengambilan data secara retrospektif juga menyebabkan penelusuran data tidak bisa maksimal karena data rekam medis belum tercatat secara elektronik sehingga mempersulit pengambilan data.

PENUTUP

Simpulan

Terdapat perbedaan jumlah trombosit, eosinofil, limfosit serta NLR yang bermakna signifikan secara statistik antara kelompok bergejala dengan tidak bergejala, serta tidak ada perbedaan yang bermakna signifikan secara statistik pada jumlah leukosit, neutrofil dan



monosit di antara kedua kelompok tersebut. Jumlah leukosit, trombosit, eosinofil, limfosit lebih rendah pada kelompok bergejala, sedangkan jumlah monosit dan NLR lebih tinggi pada kelompok bergejala.

Saran

Penelitian lebih lanjut dengan mempertimbangkan tingkat keparahan penyakit COVID-19. Penelitian lebih lanjut untuk melihat korelasi serta kemampuan prediksi variabel hematologi terhadap tingkat keparahan dan mortalitas COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

- Aryani, D., & Pramatik, D. N. (2021). Comparison between neutrophil lymphocyte ratio and derived neutrophil lymphocyte ratio as the risk factor of covid-19. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 27(3), 260-264.
- Baratawidjaja, K. G., & Rengganis, I. (2014). *Imunologi Dasar*, Edisi Ke sebelas. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Bassetti, M., Vena, A., & Giacobbe, D. R. (2020). The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. *European journal of clinical investigation*, 50(3), e13209.
- Boyton, R. J., & Altmann, D. M. (2021). The immunology of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: what are the key questions?. *Nature Reviews Immunology*, 21(12), 762-768.
- Burhan, E. (2020). *Pedoman tatalaksana COVID-19*.
- Dahlwi, H., Zaini, R., & Almeahadi, M. (2021). WBCs, Neutrophils to Lymphocytes, Monocytes to Lymphocytes and Platelets to Lymphocytes Ratios to Predict the Severity of Covid-19 Cases among Intensive Care Unit Patients. *Acta Scientific MEDICAL SCIENCES (ISSN: 2582-0931)*, 5(9).
- Diao, B., & Chen, Y. (2020). Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in immunology*, 11, 544639.
- Eslamijouybari, M., Heydari, K., Maleki, I., Moosazadeh, M., Hedayatizadeh-Omran, A., Vahedi, L., ... & Alizadeh-Navaei, R. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19 patients and control group and relationship with disease prognosis. *Caspian journal of internal medicine*, 11(Suppl 1), 531.
- Fisman, D. N., & Tuite, A. R. (2021). Progressive increase in virulence of novel SARS-CoV-2 variants in Ontario, Canada. *MedRxiv*, 2021-07.
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Zhong, N. S. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), 1708-1720.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
- Hui, D. S., Azhar, E. I., Madani, T. A., Ntoumi, F., Kock, R., Dar, O., ... & Petersen, E. (2020). The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International journal of infectious diseases*, 91, 264-266.
- Illg, Z., Muller, G., Mueller, M., Nippert, J., & Allen, B. (2021). Analysis of absolute lymphocyte count in patients with COVID-19. *The American journal of emergency medicine*, 46, 16-19.
- Indonesia, K. K. R. (2022). *Vaksinasi COVID-19 Nasional*. INDONESIA, KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK.



- Li, D., Chen, Y., Liu, H., Jia, Y., Li, F., Wang, W., ... & Zeng, R. (2020). Immune dysfunction leads to mortality and organ injury in patients with COVID-19 in China: insights from ERS-COVID-19 study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 62.
- McKenna, E., Wubben, R., Isaza-Correa, J. M., Melo, A. M., Mhaonaigh, A. U., Conlon, N., ... & Molloy, E. J. (2022). Neutrophils in COVID-19: not innocent bystanders. *Frontiers in Immunology*, 13, 864387.
- Pan, Y., Zhang, D., Yang, P., Poon, L. L., & Wang, Q. (2020). Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *The Lancet infectious diseases*, 20(4), 411-412.
- Peiris, J. S. M., Chu, C. M., Cheng, V. C. C., Chan, K. S., Hung, I. F. N., Poon, L. L., ... & Yuen, K. A. (2003). Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *The lancet*, 361(9371), 1767-1772.
- Percopo, C. M., Dyer, K. D., Ochkur, S. I., Luo, J. L., Fischer, E. R., Lee, J. J., ... & Rosenberg, H. F. (2014). Activated mouse eosinophils protect against lethal respiratory virus infection. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 123(5), 743-752.
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., ... & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*.
- Rodríguez-Morales, A. J., MacGregor, K., Kanagarajah, S., Patel, D., & Schlagenhauf, P. (2020). Going global—Travel and the 2019 novel coronavirus. *Travel medicine and infectious disease*, 33, 101578.
- Sekine, T., Perez-Potti, A., Rivera-Ballesteros, O., Strålin, K., Gorin, J. B., Olsson, A., ... & Buggert, M. (2020). Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell*, 183(1), 158-168.
- Setiadi, W., Rozi, I. E., Safari, D., Daningrat, W. O. D., Johar, E., Yohan, B., ... & Wascove team. (2022). Prevalence and epidemiological characteristics of COVID-19 after one year of pandemic in Jakarta and neighbouring areas, Indonesia: A single center study. *PLoS One*, 17(5), e0268241.
- Sheikh, A., McMenamin, J., Taylor, B., & Robertson, C. (2021). SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet*, 397(10293), 2461-2462.
- Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y. Q., ... & Miao, H. (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 33.
- Tavakolpour, S., Rakhshandehroo, T., Wei, E. X., & Rashidian, M. (2020). Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunology letters*, 225, 31.
- Tian, S., Hu, W., Niu, L., Liu, H., Xu, H., & Xiao, S. Y. (2020). Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *Journal of thoracic oncology*, 15(5), 700-704.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... & Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *jama*, 323(11), 1061-1069.
- WHO. (2020) Library Catalog. <https://www.who.int/indonesia/news/novel-coronavirus/qa-for-public>. 2020 May 21.
- Wool, G. D., & Miller, J. L. (2021). The impact of COVID-19 disease on platelets and coagulation. *Pathobiology*, 88(1), 15-27.
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., ... & Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine*, 8(4), 420-422.



- Xu, P., Zhou, Q., & Xu, J. (2020). Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Annals of hematology*, 99(6), 1205-1208.
- Yang, A. P., Liu, J. P., Tao, W. Q., & Li, H. M. (2020). The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International immunopharmacology*, 84, 106504.
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Liu, H., Wu, Y., ... & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The lancet respiratory medicine*, 8(5), 475-481.
- Yan, B., Yang, J., Xie, Y., & Tang, X. (2021). Relationship between blood eosinophil levels and COVID-19 mortality. *World Allergy Organization Journal*, 14(3), 100521.
- Zhang, B., Zhou, X., Qiu, Y., Song, Y., Feng, F., Feng, J., ... & Wang, J. (2020). Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PloS one*, 15(7), e0235458.
- Zhang, H. J., Qi, G. Q., Gu, X., Zhang, X. Y., Fang, Y. F., Jiang, H., & Zhao, Y. J. (2021). Lymphocyte blood levels that remain low can predict the death of patients with COVID-19. *Medicine*, 100(28), e26503.
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*, 579(7798), 270-273.