

# Hubungan Kadar Limfosit Terhadap Derajat Keparahan Pasien Covid-19 di Rumah Sakit Zainoel Abidin Banda Aceh

Nadya Ayunda Putri <sup>1</sup>, Buchari <sup>2</sup>, Hafni Andayani <sup>3</sup>, Cut Murzalina <sup>2</sup>, Budi Yanti<sup>4</sup>  
Saminan <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

<sup>2</sup> Bagian Patologi Klinik, Fakultas Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

<sup>3</sup> Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat/Ilmu Kedokteran Kumonitas, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh.

<sup>4</sup> Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Rumah Sakit Umum Zainoel Abidin, Banda Aceh

<sup>5</sup> Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

## ABSTRAK

### Kata Kunci:

COVID-19,  
Kadar limfosit,  
Derajat Keparahan

COVID-19 merupakan suatu pandemi yang sedang berlangsung di banyak negara. Penyakit ini disebabkan oleh virus corona jenis baru, yaitu Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) yang muncul pada akhir tahun 2019. Berbagai manifestasi klinis terlihat pada pasien COVID-19, mulai dari gejala ringan, sedang, hingga berat. Meskipun COVID-19 dimanifestasikan sebagai infeksi saluran pernapasan, COVID-19 harus dianggap sebagai penyakit sistemik yang melibatkan banyak sistem, termasuk sistem hematopoietik dan sistem imun. Selama masa inkubasi, jumlah limfosit akan normal atau sedikit berkurang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar limfosit terhadap derajat keparahan pasien Corona Virus Disease 2019 di RSUDZA Banda Aceh. Penelitian ini menggunakan desain analitik observasional dengan rancangan cross sectional. Teknik sampling penelitian ini menggunakan metode consecutive sampling. Data yang dikumpulkan bersumber dari rekam medis dan diperoleh sebanyak 280 data. Hasil penelitian ini menunjukkan pasien dengan derajat keparahan sedang yang mengalami limfopenia sebanyak 91 pasien (56,9%) dan yang memiliki kadar limfosit normal sebanyak 69 pasien (43,1%). Sementara pasien dengan derajat keparahan berat yang mengalami limfopenia sebanyak 51 pasien (76,1%) dan yang memiliki kadar limfosit normal sebanyak 16 pasien (23,9%). Sedangkan pasien dengan derajat keparahan kritis yang mengalami limfopenia sebanyak 45 pasien (84,9%) dan yang memiliki kadar limfosit normal sebanyak 8 pasien (15,1%). Tidak ada pasien yang mengalami limfositosis pada penelitian ini (0%). Berdasarkan analisis bivariat dengan menggunakan uji chi-square didapatkan nilai  $p=0,000$  ( $p$  value  $< 0,05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara kadar limfosit terhadap derajat keparahan pasien COVID-19 di RSUDZA Banda Aceh.

Korespondensi: [nadiaayunda48@yahoo.com](mailto:nadiaayunda48@yahoo.com) (Nadya Ayunda Putri)

---

## ABSTRACT

---

**Keywords:**

COVID-19,  
Lymphocyte levels,  
Severity

COVID-19 is an ongoing pandemic in many countries. This disease is caused by a new type of corona virus, namely Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) which appeared at the end of 2019. Various clinical manifestations are seen in COVID-19 patients, ranging from mild, moderate, to severe symptoms. Although COVID-19 is manifested as a respiratory tract infection, it should be considered a systemic disease involving multiple systems, including the hematopoietic system and the immune system. During the incubation period, the lymphocyte count will be normal or slightly reduced. This study aims to determine the relationship between lymphocyte levels and the severity of Corona Virus Disease 2019 patients at RSUDZA Banda Aceh. This study used an observational analytic design with a cross sectional design. The sampling technique of this research used consecutive sampling method. The data collected was sourced from medical records and obtained as many as 280 data. The results of this study showed that 91 patients with moderate severity had lymphopenia (56.9%) and 69 patients (43,1%) had a normal lymphocyte levels. While patients with severe severity who experienced lymphopenia were 51 patients (76.1%) and 16 patients (23,9%) had a normal lymphocyte levels. Meanwhile, 45 patients (84.9%) with a critical severity level had lymphopenia and 8 patients (15,1%) with normal lymphocyte levels. No patient had lymphocytosis in this study (0%). Based on bivariate analysis using the chi-square test,  $p$  value = 0.000 ( $p$  value <0.05), so it can be concluded that there is a relationship between lymphocyte levels and the severity of COVID-19 patients at RSUDZA Banda Aceh.

---

## PENDAHULUAN

**K**asus COVID-19 pertama kali dilaporkan pada tanggal 12 Desember 2019 di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China.<sup>1</sup> Karena parahnya wabah ini dan potensi penyebarannya dalam skala internasional, World Health Organization (WHO) menyatakan darurat kesehatan global pada 31 Januari 2020 yang selanjutnya pada 11 Maret 2020 mereka menyatakannya sebagai situasi pandemi.<sup>1</sup> Hingga 27 April 2021 WHO melaporkan 113 negara dengan 93.247.047 kasus terkonfirmasi dan 1.966.701 kasus kematian akibat COVID-19. Indonesia sendiri mencatat adanya 1.651.794 kasus konfirmasi, 1.506.599 kasus sembuh, dan 44.939 kasus kematian. Laporan kasus COVID-19 untuk Provinsi Aceh hingga 26 April 2021 tercatat 10.744 kasus konfirmasi, 9.358 kasus sembuh, dan 432 kasus kematian.<sup>1,2</sup>

Meskipun COVID-19 dimanifestasikan sebagai infeksi saluran pernapasan, data yang tersedia menunjukkan bahwa COVID-19 harus dianggap sebagai penyakit sistemik yang melibatkan banyak sistem, termasuk sistem hematopoietik dan sistem imun. Selama masa inkubasi, biasanya berkisar antara 1-14 hari dan selama fase awal penyakit, ketika gejala nonspesifik muncul, jumlah leukosit dan limfosit darah tepi akan normal atau sedikit berkurang.<sup>2,3</sup> Hal ini berkaitan dengan peran limfosit yang merupakan salah satu jenis sel darah putih yang menghasilkan imunitas (innate immunity), yaitu komponen darah yang membentuk pertahanan imun utama terhadap patogen, salah satunya terhadap infeksi virus.<sup>4,5</sup>

Pada penelitian sebelumnya, disimpulkan bahwa terdapat perbedaan kadar limfosit yang bermakna pada setiap derajat keparahan pasien COVID-19 yang dilakukan pada 103 pasien di Rumah

Sakit Bethesda Yogyakarta. Namun, peneliti belum menemukan adanya penelitian yang mengidentifikasi hubungan antara kadar limfosit terhadap derajat keparahan pasien COVID-19 di RSUDZA Banda Aceh. Berdasarkan hasil survei awal yang dilakukan oleh peneliti, peneliti mendapati bahwa kadar limfosit pasien COVID-19 yang dirawat di ruang Penyakit Infeksi New Emerging dan Re-emerging (PINERE) RSUDZA Banda Aceh mengalami penurunan, baik yang bergejala sedang, berat, maupun kritis. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk meneliti adanya hubungan kadar limfosit terhadap derajat keparahan pasien Corona Virus Disease 2019 di RSUDZA Banda Aceh. Alasan peneliti menjadikan RSUDZA Banda Aceh sebagai lokasi penelitian adalah karena RSUDZA Banda Aceh merupakan rumah sakit rujukan untuk penanganan COVID-19 di Banda Aceh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar limfosit terhadap derajat keparahan pasien Corona Virus Disease 2019 di RSUDZA Banda Aceh.

## METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian analitik observasional dengan rancangan cross sectional yang bersifat retrospektif. Pengumpulan data variabel independen dan dependen akan dilakukan dalam satu waktu dengan cara mengambil data rekam medik periode Maret 2020 - Januari 2021. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan kadar limfosit terhadap derajat keparahan pasien Corona Virus Disease 2019 di RSUDZA Banda Aceh. Penelitian ini dilaksanakan di RSUDZA Banda Aceh pada 27 Agustus hingga 20 September 2021. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien terkonfirmasi positif COVID-19 di RSUDZA Banda Aceh. Sampel penelitian adalah pasien COVID-19 yang dirawat di RSUDZA Banda Aceh pada periode Maret 2020 – Januari 2021 yang terdata di rekam medik. Teknik sampling yang digunakan adalah non probability sampling, yaitu consecutive sampling. Maka diperoleh hasil jumlah sampel minimum yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah 276 sampel.

Teknik pengumpulan data pada penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh secara

observasi melalui rekam medik yang terkumpul di Instalasi Rekam Medik RSUDZA Banda Aceh. Peneliti melakukan pengumpulan data dari populasi meliputi rekap data jumlah pasien COVID-19 di RSUDZA Banda Aceh. Pengumpulan data dilakukan di ruang Instalasi Rekam Medik dengan mencatat nomor rekam medis, inisial nama pasien, umur, jenis kelamin, derajat keparahan, komorbid, dan nomor registrasi lab. Selanjutnya mencatat kadar limfosit relatif (%) dan leukosit pasien yang tertera pada hasil pemeriksaan laboratorium berdasarkan nomor registrasi lab yang didapatkan dari Laboratorium Patologi Klinik RSUDZA Banda Aceh. Analisis data dilakukan secara univariat dan bivariat. univariat digunakan untuk mengetahui gambaran kadar limfosit dan derajat keparahan pasien terkonfirmasi COVID-19 secara terpisah. Sedangkan analisis bivariat dimaksudkan untuk meneliti hubungan kadar limfosit terhadap derajat keparahan pasien COVID-19 dengan menggunakan uji chi-square.

## HASIL PENELITIAN

Penelitian ini telah dilaksanakan di Instalasi Rekam Medik dan Laboratorium Patologi Klinik RSUDZA Banda Aceh. Penelitian ini dilaksanakan pada tanggal 27 Agustus - 20 September 2021. Dari total 318 rekam medik pasien COVID-19 yang berhasil dikumpulkan oleh peneliti, sampel yang memenuhi kriteria inklusi adalah sebanyak 280 sampel. Sisanya adalah sampel yang tidak memiliki hasil pemeriksaan kadar limfosit sebanyak 31 sampel dan *outlier* sebanyak 7 sampel. Sampel yang tergolong *outlier* dieksklusikan karena memiliki kadar leukosit yang tinggi akibat kemungkinan adanya infeksi yang terjadi pada pasien sebelum pasien tersebut terinfeksi COVID-19, sehingga dapat menyebabkan bias pada hasil hitungan kadar limfosit absolut pada penelitian ini.

Data hasil penelitian ini telah dilakukan uji normalitas dengan uji kolmogorov-smirnov dan didapatkan bahwa data tidak terdistribusi normal. Penelitian ini dilakukan dengan meninjau data rekam medik pasien, yaitu kadar limfosit dan derajat keparahan penyakit pasien COVID-19.

**Tabel 1. Distribusi Karakteristik Umum Responden Penelitian**

Kategori	Frekuensi (n)	Persentase (%)
<b>Usia</b>		
26-35 tahun	18	6,5
36-45 tahun	49	17,5
46-55 tahun	88	31,4
56-65 tahun	72	25,7
> 65 tahun	53	18,9
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	168	60,0
Perempuan	112	40,0
<b>Komorbid</b>		
Ada Komorbid	<b>154</b>	<b>55,0</b>
Diabetes melitus	67	23,9
Hipertensi	31	11,1
Diabetes melitus + Hipertensi	32	11,4
Penyakit Jantung Koroner	6	2,1
Gagal Jantung	4	1,4
<i>Acute Kidney Injury</i> (AKI)	3	1,1
<i>Chronic Kidney Disease</i>	2	0,7
Gagal jantung + AKI	2	0,7
PPOK	1	0,4
Komorbid lainnya	6	2,1
<b>Tanpa Komorbid</b>	<b>126</b>	<b>45,0</b>

**Karakteristik Umum Responden Penelitian**

Karakteristik umum hasil penelitian ini dikelompokkan berdasarkan usia, jenis kelamin, dan komorbid pasien dapat dilihat pada tabel 1.

Usia responden pada penelitian ini dikelompokkan sesuai dengan klasifikasi Kementerian Kesehatan, seperti yang disajikan pada tabel 1, dimana jumlah responden terbanyak berada dalam rentang usia 46-55 tahun yang terdiri dari 88 responden (31,4%). Mayoritas subjek adalah jenis kelamin laki-laki (60%). Lebih banyak responden yang memiliki komorbid dibandingkan tanpa komorbid. Komorbid responden pada penelitian ini didominasi oleh diabetes melitus dan disusul oleh hipertensi sebagai terbanyak kedua.

**Gambaran Kadar Limfosit Pada Covid-19**

Gambaran limfosit pada Covid-19 disajikan pada tabel 2. Berdasarkan data tersebut, frekuensi responden yang mengalami limfopenia jauh lebih banyak dibandingkan dengan responden yang memiliki kadar limfosit normal. Pasien dengan kadar limfosit di bawah normal pada penelitian ini berjumlah cukup banyak. Mayoritas mengalami limfopenia (66,8%).

**Gambaran Derajat Keparahan Covid-19**

Gambaran tingkat keparahan penyakit Covid-19 dapat dilihat pada Tabel 3. Responden dengan derajat keparahan sedang jauh lebih banyak dibandingkan pasien dengan derajat berat maupun kritis.

**Tabel 2. Distribusi Frekuensi Kadar Limfosit**

	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Limfopenia	187	66,8
Normal	93	33,2
Limfositosis	0	0
<b>Total</b>	<b>280</b>	<b>100</b>

**Hubungan Kadar Limfosit terhadap Derajat Keparahan Covid-19**

Kedua variabel pada penelitian ini, yaitu kadar limfosit dan derajat keparahan diuji dengan uji *chi square*. Hasilnya dapat dilihat pada tabel 4.4 di bawah ini.

Berdasarkan uji statistik *chi square* yang digunakan pada penelitian ini didapatkan *p value* = 0,000 ( $p < 0,05$ ), sehingga  $H_0$  ditolak dan  $H_a$  diterima yang menandakan terdapat hubungan antara kadar limfosit dengan derajat keparahan pasien COVID-19 di RSUDZA Banda Aceh. Kekuatan hubungan pada penelitian ini telah di uji dengan menggunakan uji korelasi spearman dan didapatkan hasil bahwa kekuatan hubungan antar variabel pada penelitian ini lemah dengan arah hubungan bernilai negatif, yaitu

semakin rendah kadar limfosit maka semakin tinggi derajat keparahan pasien.

Selanjutnya rentang kadar limfosit pada tiap derajat keparahan pasien dapat dilihat pada gambar 4.1 berikut ini.

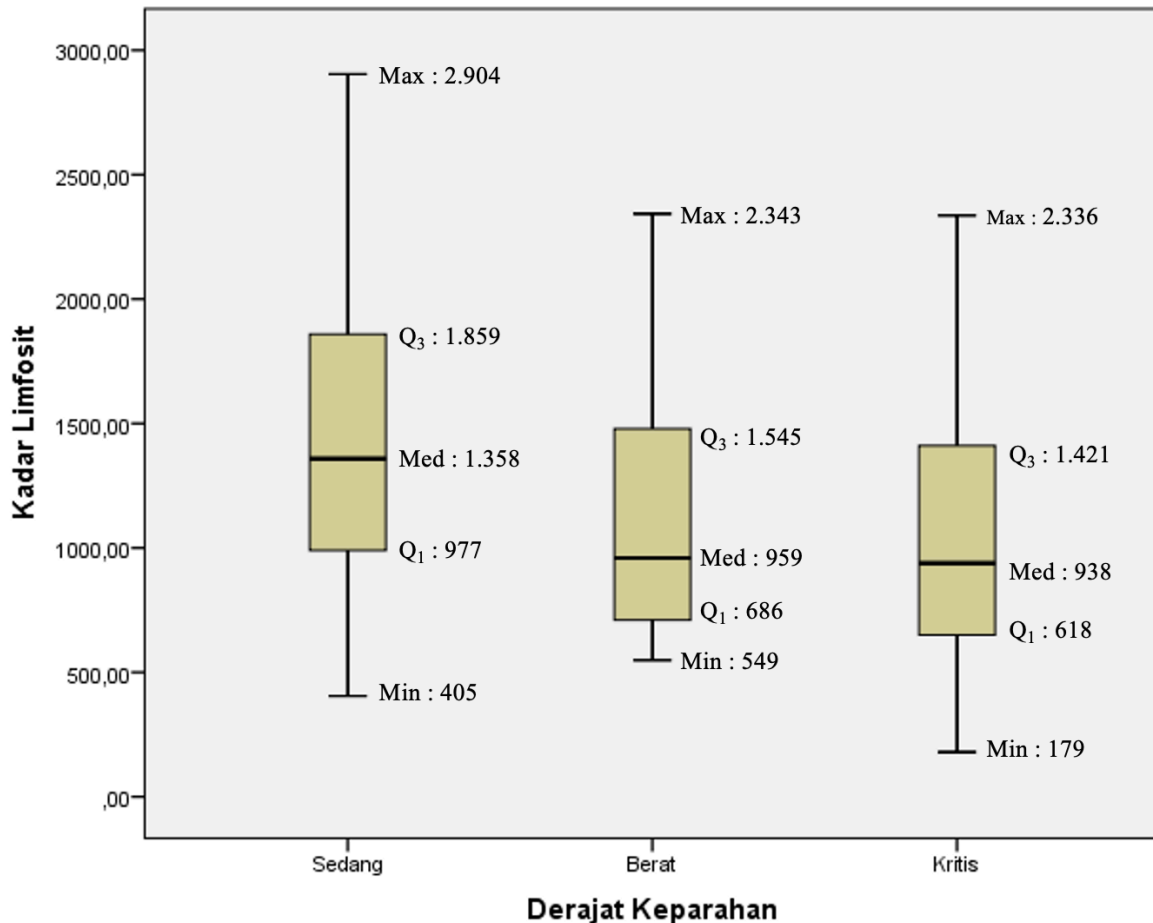
Berdasarkan gambar 1 dapat dilihat bahwa mayoritas pasien COVID-19 dengan derajat keparahan sedang pada penelitian ini memiliki kadar limfosit pada rentang 977 hingga 1.859 sel/mm<sup>3</sup>. Kemudian mayoritas pasien dengan derajat keparahan berat memiliki kadar limfosit pada rentang 686 hingga 1.545 sel/mm<sup>3</sup>. Sedangkan kadar limfosit pada pasien dengan derajat keparahan kritis mayoritasnya berada pada rentang 618 hingga 1.421 sel/mm<sup>3</sup>. Secara umum, semakin berat derajat keparahan pasien maka semakin menurun rentang kadar limfosit pasien.

**Tabel 3. Distribusi Frekuensi Derajat Keparahan**

	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Sedang	160	57,1
Berat	67	23,9
Kritis	53	18,9
<b>Total</b>	<b>280</b>	<b>100</b>

**Tabel 4. Hubungan Kadar Limfosit terhadap Derajat Keparahan**

Kadar Limfosit	Derajat Keparahan						P Value
	Sedang		Berat		Kritis		
	n	%	n	%	n	%	
Limfopenia	91	56,9	51	76,1	45	84,9	0,000
Normal	69	43,1	16	23,9	8	15,1	
Limfositosis	0	0	0	0	0	0	
<b>Total</b>	<b>160</b>	<b>100</b>	<b>67</b>	<b>100</b>	<b>53</b>	<b>100</b>	



**Gambar 1. Rentang Kadar Limfosit terhadap Derajat Keparahan**

## PEMBAHASAN

### Usia dan Jenis Kelamin

Faktor umur juga erat kaitannya dengan COVID-19 dikarenakan terjadinya proses perubahan fisiologis yang terkait dengan penuaan. Penurunan fungsi kekebalan tubuh akibat usia atau immunosenescens juga dianggap sebagai alasan utama peningkatan kerentanan terhadap suatu infeksi. Selanjutnya, orang dewasa cenderung memiliki komorbid atau penyakit penyerta yang dapat memperparah keadaan tersebut, sehingga orang dewasa lebih rentan terhadap suatu infeksi, salah satunya infeksi COVID-19.<sup>6,7</sup> Hasil yang berbeda ditemukan pada studi kohort yang dilakukan oleh Cen, dkk (2020) yang melibatkan 1007 pasien COVID-19 derajat ringan hingga sedang dari 3 rumah sakit di Wuhan, didapatkan bahwa pasien dengan umur > 65

tahun ditemukan lebih dominan.<sup>6</sup> Hasil yang berbeda juga didapatkan pada studi kohort observasional prospektif yang dilakukan oleh Cummings, dkk (2020), dimana pasien dengan rentang usia 60-69 tahun ditemukan lebih banyak pada populasi 257 pasien dari 2 rumah sakit di New York.<sup>8,9</sup>

Hasil penelitian ini tidak berbeda dengan hasil penelitian Huang, dkk (2020), didapatkan bahwa persentase responden yang berjenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Dari total responden berjumlah 41 pasien, didapatkan laki-laki sebanyak 30 orang dengan persentase 73% dan perempuan sebanyak 11 orang dengan persentase 27%.<sup>10</sup> Beberapa penelitian lain sebelumnya juga turut menyatakan hasil yang sama bahwa pasien COVID-19 didominasi oleh laki-laki dibandingkan perempuan.<sup>11,12</sup>

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Takahashi, dkk (2020), prevalensi COVID-19 yang lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan ini dikarenakan adanya perbedaan dalam respons imun selama perjalanan penyakit infeksi SARS-CoV-2 pada pasien pria dan wanita. Hasil penelitian tersebut menemukan bahwa tingkat beberapa kemokin dan sitokin proinflamasi, seperti IL-8 dan IL-18 lebih tinggi pada pasien pria dibandingkan pada wanita.<sup>13</sup>

Selanjutnya juga ditemukan bahwa respons sel T lebih lemah pada pasien pria dibandingkan wanita. Sel T CD8 yang teraktivasi ditemukan meningkat secara signifikan hanya pada pasien wanita, tetapi tidak meningkat pada pasien pria. Hal ini menunjukkan perbedaan dalam kemampuan kekebalan dasar pada pasien pria dan wanita selama fase awal infeksi SARS-CoV-2 dan menunjukkan potensi imunologi yang mendasari mekanisme yang berbeda dari perkembangan penyakit di antara keduanya, sehingga perbedaan ini mungkin mendasari kerentanan penyakit yang meningkat pada pria.<sup>13</sup>

Distribusi COVID-19 yang lebih banyak ditemukan pada laki-laki ini juga terkait dengan kebiasaan merokok. Kebiasaan merokok diduga memiliki pengaruh yang signifikan terhadap ekspresi ACE2 sebagai tempat melekatnya SARS-CoV-2. Perokok memiliki tingkat reseptor ACE2 yang secara konsisten lebih tinggi di saluran pernapasan mereka.<sup>14,15</sup>

#### **Karakteristik responden berdasarkan komorbid**

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bhatraju, dkk (2020), didapatkan bahwa 58% responden pada penelitian tersebut memiliki komorbid diabetes melitus.<sup>16</sup> Hasil penelitian ini juga mendukung penelitian yang dilakukan oleh Satria, dkk (2020) yang menganalisis penyakit komorbid sebagai faktor risiko kematian akibat COVID-19 di Rumah Sakit Bhakti Dharma Husada Surabaya, didapatkan dari 253 responden ditemukan sebanyak 37 responden memiliki komorbid diabetes melitus sebagai komorbid yang paling banyak diderita

oleh responden pada penelitiannya.<sup>17</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Yang, dkk (2020) juga menyatakan hasil yang sama, yaitu dari total 52 pasien dewasa derajat keparahan kritis didapatkan sebanyak 18 pasien (35%) memiliki riwayat hiperglikemia.<sup>18</sup>

Individu diabetes memiliki risiko lebih besar terkena infeksi oleh virus karena sistem kekebalan tubuh yang terganggu, terutama sistem kekebalan bawaan. Hal inilah yang mendasari mengapa banyak pasien COVID-19 ditemukan dengan komorbid diabetes melitus.<sup>6</sup> Efek jangka panjang dari peningkatan kadar gula darah menghasilkan sistem kekebalan tubuh yang melemah dan peningkatan kerentanan terhadap proses infeksi, seperti COVID-19.<sup>19</sup> Orang dengan diabetes memiliki gangguan fagositosis oleh leukosit, gangguan kemotaksis neutrofil, aktivitas bakterisida, dan gangguan imunitas bawaan. Hal tersebut menjadi faktor predisposisi orang dengan diabetes terhadap kejadian infeksi COVID-19.<sup>20</sup>

Beberapa faktor lain yang dapat meningkatkan risiko COVID-19 pada pasien diabetes, yaitu adanya peningkatan level reseptor ACE2 yang juga ditemukan pada pasien hipertensi. Diabetes dan hipertensi berhubungan dengan aktivitas sistem renin angiotensin di jaringan yang berbeda. Selanjutnya, penderita diabetes dan hipertensi sering mendapat pengobatan dengan *ACE inhibitor* dan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) yang dapat menyebabkan peningkatan ekspresi ACE2, sehingga memfasilitasi perlekatan virus dan meningkatkan risiko infeksi COVID-19. Hal ini juga yang mendasari mengapa hipertensi juga banyak ditemukan sebagai komorbid pasien COVID-19.<sup>14</sup> Oleh karena itu, respons imun yang terganggu ditambah dengan adanya peningkatan reseptor ACE2 dapat menyebabkan meningkatnya kerentanan orang diabetes terhadap infeksi COVID-19.<sup>20</sup>

#### **Gambaran Kadar Limfosit pada Covid-19**

Dari hasil pemeriksaan hematologi 103 pasien COVID-19 di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang pada penelitian Magdalena, dkk (2021), juga ditemukan sebagian besar pasien memiliki jumlah

limfosit yang menurun, yaitu sebanyak 75,7% pasien.<sup>21</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Zhang, dkk (2020) juga menyatakan bahwa dari 326 pasien COVID-19 didapatkan banyak yang mengalami limfopenia, terutama pada derajat berat dan kritis.<sup>22</sup> Beberapa penelitian lain sebelumnya juga turut menyatakan hasil yang sama bahwa limfopenia banyak terjadi pada pasien COVID-19.<sup>6,12</sup>

Limfopenia merupakan salah satu temuan yang paling umum dalam tes laboratorium pada hasil analisis dari 1.099 pasien COVID-19 di China.<sup>22</sup> Dalam pengamatan tersebut telah dikonfirmasi bahwa sel T CD3+ adalah jenis sel utama yang ditekan pada saat terjadi infeksi.<sup>21</sup> Dalam hal tes laboratorium, nilai limfosit absolut pada sebagian besar pasien berkurang. Hal ini menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 mungkin bekerja pada sel limfosit, terutama sel limfosit T, sama seperti SARS-CoV sebelumnya. Partikel virus menyebar melalui mukosa pernapasan dan menginfeksi sel lain, lalu menginduksi badai sitokin dalam tubuh, kemudian menghasilkan serangkaian respons imun, dan menyebabkan perubahan pada sel darah putih perifer serta sel imun, seperti limfosit.<sup>9</sup>

Telah ditunjukkan juga bahwa limfosit mengekspresikan reseptor ACE2 pada permukaannya, sehingga SARS-CoV-2 dapat menginfeksi sel-sel tersebut secara langsung dan akhirnya menyebabkan sel limfosit lisis. Selanjutnya badai sitokin yang ditandai dengan peningkatan kadar interleukin (IL-6, IL-2, IL-7) dan TNF- $\alpha$  dapat meningkatkan apoptosis limfosit. Aktivasi sitokin substansial juga dapat dikaitkan dengan atrofi organ limfoid, sehingga dapat mengganggu pergantian limfosit. Sebuah studi mengatakan bahwa SARS-CoV-2 dapat merusak fungsi sel T CD4+ *helper* dan sel T regulator serta mendorong hiperaktivasi awal yang diikuti oleh cepat berkurangnya sel T CD8+ sitotoksik.<sup>6</sup> Hal inilah yang menyebabkan pasien COVID-19 banyak yang mengalami limfopenia.

### **Derajat Keparahan Covid-19**

Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wan, dkk (2020), yaitu

dari 135 pasien ditemukan pasien dengan derajat ringan sebanyak 95 pasien (70%), sedangkan pasien dengan derajat berat sebanyak 40 pasien (30%).<sup>23</sup> Hasil penelitian ini juga turut mendukung hasil penelitian yang dilakukan oleh Wu dan McGoogan (2020), dimana pasien dengan derajat ringan terlihat mendominasi pada penelitian tersebut.<sup>22</sup> Banyaknya pasien COVID-19 dengan derajat sedang pada penelitian ini dikarenakan usia pasien didominasi oleh kelompok bukan lanjut usia, sehingga imunitas tubuhnya masih cukup baik untuk menyerang virus tersebut. Pasien dengan derajat parah lebih banyak ditemukan pada pasien lanjut usia. Hal ini terkait dengan penurunan fungsi fisiologis akibat proses penuaan yang berdampak terhadap penurunan sistem imun, ditambah kecenderungan adanya komorbid pada pasien lanjut usia, sehingga lebih mungkin untuk penyakitnya berkembang menjadi derajat parah pada pasien lanjut usia dibandingkan pada orang yang berusia lebih muda.<sup>24</sup>

### **Hubungan Kadar Limfosit terhadap Derajat Keparahan Covid-19**

Hasil pada penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Huang, dkk (2020) menyatakan pasien dengan derajat parah cenderung memiliki kadar limfosit yang rendah ( $p < 0,00001$ ). Mengapa limfopenia dikaitkan dengan penyakit parah masih belum jelas. Telah dihipotesiskan bahwa hubungan ini dapat terjadi akibat infeksi limfosit langsung, penghancuran jaringan limfatik, peradangan yang menyebabkan apoptosis limfosit, atau penghambatan limfosit oleh gangguan metabolisme, seperti asidosis laktat.<sup>25</sup>

Hasil penelitian yang dilakukan Wang, dkk (2020) menunjukkan bahwa pasien yang dirawat di ICU lebih banyak yang mengalami limfopenia dibandingkan pasien yang tidak dirawat di ICU. Hal ini menandakan bahwa limfopenia berhubungan terhadap derajat keparahan pasien dikarenakan pasien yang dirawat di ICU merupakan pasien yang memerlukan penanganan secara intensif ( $p = 0,03$ ).<sup>26</sup> Selama rawat inap sebagian besar pasien mengalami limfopenia dan pasien yang tidak sembuh

tercatat mengembangkan keadaan limfopenia yang parah dari waktu ke waktu. Hasil pada penelitian yang dilakukan oleh Wu, dkk (2020) juga turut memberikan hasil yang sama, dimana limfosit pada pasien yang mengalami ARDS ditemukan menurun secara signifikan dibandingkan pasien yang tidak mengalami ARDS ( $p = 0,001$ ).<sup>48</sup> Beberapa penelitian lainnya juga menunjukkan hasil bahwa terdapat hubungan antara kadar limfosit terhadap derajat keparahan pasien COVID-19.<sup>10,27</sup>

Sistem kekebalan tubuh yang terganggu sangat umum terjadi pada pasien COVID-19. Limfopenia, khususnya penurunan jumlah sel T CD4+ dan CD8+ merupakan manifestasi utama dari infeksi virus.<sup>21</sup> Sebagian besar pasien COVID-19 derajat kritis memanifestasikan limfopenia yang berat. Penurunan substansial dalam jumlah total limfosit menunjukkan bahwa virus corona menyerang banyak sel kekebalan dan menghambat fungsi kekebalan seluler tubuh. Kerusakan limfosit T mungkin merupakan faktor penting yang menyebabkan terjadinya perburukan klinis pada pasien, sehingga pasien jatuh pada keadaan derajat keparahan kritis.<sup>8,9</sup> Pada pasien dengan derajat kritis sangat mungkin untuk terjadinya ARDS, sepsis, maupun syok sepsis. Hal ini dapat mengarah terhadap terjadinya badai sitokin yang dikarenakan oleh tidak adekuatnya sel limfosit dalam mempertahankan imunitas.<sup>28</sup>

Pada pasien COVID-19 derajat parah dapat terjadi sindrom badai sitokin yang ditandai dengan peningkatan IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, dan TNF- $\alpha$ .<sup>29</sup> Sitokin dan kemokin memainkan peran penting dalam kekebalan dan imunopatologi selama infeksi virus. Respons imun bawaan yang cepat dan terkoordinasi dengan baik adalah garis pertahanan pertama melawan infeksi virus. Namun, respons imun yang tidak teratur dan berlebihan dapat menyebabkan kondisi imunopatologi. Kadar sitokin proinflamasi yang tinggi tetapi kadar sitokin antiinflamasi, seperti IL-10 yang rendah, dapat menyebabkan terjadinya respon sitokin dan kemokin yang tidak teratur atau berlebihan yang disebut sebagai badai sitokin. Hal ini berdampak buruk terhadap kondisi pasien.<sup>30</sup>

Penelitian menunjukkan bahwa TNF- $\alpha$ , IL-6,

dan sitokin proinflamasi lainnya dapat menyebabkan defisiensi limfosit.<sup>22</sup> Dalam pemantauan mereka terhadap sitokin menunjukkan bahwa IL-6 dan IL-8 berkorelasi negatif dengan jumlah limfosit, dimana penipisan sel T limfosit berkaitan dengan lonjakan sitokin. Saat ini hubungan antara aktivitas virologi, pelepasan sitokin, dan limfopenia masih belum jelas. Dalam hipotesis tersebut menyatakan, respons imunopatologis terhadap SARS-CoV-2 yang melibatkan badai sitokin dan berkurangnya jumlah sel T dapat mendasari perkembangan penyakit dan kematian.<sup>21</sup>

Selanjutnya, pasien COVID-19 yang parah dapat mengalami peningkatan kadar asam laktat darah yang mungkin akan menekan proliferasi limfosit.<sup>31</sup> Akhirnya, limfosit akan menurun secara terus-menerus dan menyebabkan limfopenia berat pada pasien COVID-19 derajat kritis. Kondisi ini juga dapat diperparah dengan badai sitokin yang tidak terkendali, sehingga akan terbentuk lingkaran setan antara kadar limfosit yang rendah dan badai sitokin yang semakin memperparah keadaan pasien COVID-19.

## KETERBATASAN PENELITIAN

Terdapat beberapa keterbatasan pada penelitian ini, yaitu: peneliti tidak meninjau lebih lanjut mengenai medikasi pasien yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan kadar limfosit, seperti riwayat penggunaan immunosupresan. Peneliti juga tidak mengeksklusikan pasien dengan kadar leukosit yang tinggi yang dapat mempengaruhi hasil perhitungan kadar limfosit absolut. Keterbatasan lainnya adalah peneliti hanya mendapat akses mengumpulkan data dari rekam medik pasien COVID-19 periode Maret 2020-Januari 2021.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil dari penelitian ini dapat disimpulkan beberapa hal, yaitu: secara umum kadar limfosit pasien Corona Virus Disease 2019 yang dirawat di RSUDZA Banda Aceh berada dalam kategori kadar limfosit di bawah normal atau

limfopenia. Umumnya derajat keparahan pasien Corona Virus Disease 2019 yang dirawat di RSUDZA Banda Aceh berada dalam derajat keparahan yang sedang. Terdapat hubungan antara kadar limfosit terhadap derajat keparahan pasien Corona Virus Disease 2019 di RSUDZA Banda Aceh.

Kadar limfosit dapat dijadikan sebagai prediktor derajat keparahan pasien COVID-19, sehingga klinisi dapat memprediksi outcome pasien yang memiliki kadar limfosit di bawah normal atau limfopenia.

Bagi masyarakat diharapkan untuk selalu menjaga imunitas tubuh sebagai bentuk pencegahan terhadap COVID-19. Bagi peneliti lain diharapkan agar dapat melakukan penelitian lebih lanjut dengan menganalisis kadar limfosit secara berkala, sehingga dapat dikaitkan dengan fenomena badai sitokin yang dapat terjadi pada pasien derajat kritis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(4):1–48.
2. Kemenkes RI. Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 28]. Available from: <https://www.covid19.go.id>
3. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological Findings and Complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):1–1
4. Sherwood L. *Fisiologi Manusia*. 8th ed. Ong H, Mahode A, Ramadhani D, editors. EGC; 2017. 419-467p.
5. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The Emergence of COVID-19 as A Global Pandemic: Understanding The Epidemiology, Immune Response and Potential Therapeutic Targets of SARS-CoV-2. *Biochimie.* 2020;179(January):85–100.
6. Cen Y, Chen X, Shen Y, Zhang X, Lei Y, Xu C, et al. Risk Factors for Disease Progression in Patients with Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019-A Multi-Centre Observational Study. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(January):1242–1247.
7. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. 2020;(January).
8. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobs SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, Clinical Course, and Outcomes of Critically Ill Adults with COVID-19 in New York City: A Prospective Cohort Study. 2020;(June):1763–1770.
9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513.
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
11. Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X, Zhou S, et al. Clinical Course and Outcome of 107 Patients Infected with The Novel Coronavirus, SARS-CoV-2, Discharged from Two Hospitals in Wuhan, China. *Crit Care.* 2020;24(1):1–9.
12. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–943.
13. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex Differences in Immune Responses that Underlie COVID-19 Disease Outcomes. *Nature.* 2020;588(7837):315–320.
14. Aleksova A, Gagno G, Sinagra G, Beltrami AP, Janjusevic M, Ippolito G, et al. Effects of Sars-Cov-2 on Cardiovascular System: The Dual Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) as the Virus Receptor and Homeostasis Regulator-Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):1–14.
15. Smith JC, Sausville EL, Girish V, Yuan M Lou, Vasudevan A, John KM, et al. Cigarette Smoke

- Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract. *CellPress*. 2020;(June):514–529.
16. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. COVID-19 in Critically Ill Patients in The Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2012–2022.
  17. Satria RMA, Tutupoho RV, Chalidyanto D. Analisis Faktor Risiko Kematian dengan Penyakit Komorbid COVID-19. *J Keperawatan Silampari*. 2020;4(1):48–55.
  18. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481.
  19. Bajgain KT, Badal S, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence of Comorbidities among Individuals with COVID-19: A Rapid Review of Current Literature. *Am J Infect Control*. 2021;49(2):238–246.
  20. Mantovani A, Byrne CD, Zheng MH, Targher G. Diabetes as a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity and In-Hospital Death: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(8):1236–1248.
  21. Magdalena M, Sugiri Yani Jane, Tantular R, Listyoko A. Karakteristik Klinis Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar, Malang. *J Respirologi Indones*. 2021;41(1):1–11.
  22. Zhang X, Tan Y, Ling Y, Lu G, Liu F, Yi Z, et al. Viral and Host Factors Related to The Clinical Outcome of COVID-19. *Nature*. 2020;583(7816):437–440.
  23. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing. *J Med Virol*. 2020;92(7):797–806.
  24. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical Characteristics of 140 Patients Infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75(7):1730–1741.
  25. Huang G, Kovalic AJ, Graber CJ. Prognostic Value of Leukocytosis and Lymphopenia for Coronavirus Disease Severity. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1839–1841.
  26. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–1069.
  27. Magdalena M, Sugiri Yani Jane, Tantular R, Listyoko A. Karakteristik Klinis Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar, Malang. *J Respirologi Indones*. 2021;41(1):1–11.
  28. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobs SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, Clinical Course, and Outcomes of Critically Ill Adults with COVID-19 in New York City: A Prospective Cohort Study. 2020;(June):1763–1770.
  29. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V. High IL-6/IFN- $\gamma$  Ratio Could be Associated with Severe Disease in COVID-19 Patients. *J Med Virol*. 2020;92(10):1789–1790.
  30. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic Human Coronavirus Infections: Causes and Consequences of Cytokine Storm and Immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529–539.
  31. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia Predicts Disease Severity of COVID-19: A Descriptive and Predictive Study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):16–18.