



BAB 6

PEMBAHASAN

BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian yang berjudul Hubungan Kadar Limfosit dan Neutrofil dengan Derajat Keparahan Pasien Covid-19 di RSUD Haji Provisi Jawa Timur ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui adanya pengaruh hubungan kadar limfosit dan neutrofil dengan derajat keparahan pasien Covid-19 dan juga sebagai gambaran prognosis dari pasien dalam berbagai situasi klinis di RSUD Haji Provinsi Jawa Timur.

Peneliti pada awalnya mendapatkan 119 data sekunder namun setelah dieksklusi sampel tersebut berkurang menjadi 98 sampel. 21 sampel yang tereksklusi dikarenakan pasien terdiagnosis demam tifoid, DBD, kanker, dan pasca operasi. Sampel tersebut didapatkan peneliti melalui data sekunder yang terdapat pada hasil laboratorium pasien COVID di instalasi patologi klinik periode Januari hingga Agustus 2022. Setelah mendapatkan sampel, peneliti mengambil data dan riwayat medis pasien dari buku rekam medis. Pasien yang menjadi sampel dalam penelitian ini adalah yang menjalani rawat inap dan data yang digunakan adalah hasil lab darah lengkap saat awal rawat inap (hari ke-1 MRS).

Penelitian ini adalah penelitian yang bersifat analitik observasional dengan menggunakan metode *cross sectional* dan teknik *purposive sampling* karena dalam penelitian ini, sampel dipilih dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditentukan sebelumnya. Kriteria inklusi adalah kriteria yang harus dipenuhi oleh sampel agar dapat masuk dalam penelitian, sedangkan kriteria eksklusi adalah kriteria yang harus tidak dipenuhi oleh sampel agar tidak masuk dalam penelitian. Hasil yang didapatkan berdasarkan penelitian tersebut adalah nama pasien, usia,

jenis kelamin, nomor rekam medis, nomor hasil laboratorium, hasil limfosit, hasil neutrofil, keluhan pasien, saturasi oksigen, respiratory rate (RR), tanggal rawat inap dan ruang rawat inap.

Analisis data yang digunakan untuk mengolah data dalam penelitian ini adalah uji chi square menggunakan SPSS. Berdasarkan hasil Analisa menggunakan uji tersebut, didapatkan hasil yang di peroleh nilai *p value* sebesar 0,351 untuk kadar limfosit dengan derajat keparahan pasien covid sedangkan *p value* 0,327 untuk kadar neutrofil dengan derajat keparahan pasien covid. Berdasarkan hasil tersebut, nilai *p value* > 0,050 sehingga dapat diketahui bahwa tidak terdapat hubungan antara Kadar limfosit dan neutrofil dengan derajat keparahan pasien COVID-19 di RSUD Haji Provisi Jawa Timur.

Sampel pada penelitian ini mayoritas berjenis kelamin laki-laki (54 pasien dari 98 pasien). Sesuai dengan penelitian yang dilakukan Wang, 2020 dimana didapatkan bahwa persentase laki-laki cenderung lebih besar sehingga disimpulkan bahwa laki-laki rentan terkena infeksi covid. Namun, antara laki-laki dan perempuan sebenarnya menunjukkan kerentanan yang sama terhadap infeksi SARS-CoV-2, hanya saja dalam beberapa penelitian menunjukkan adanya kaitan perlindungan dari kromosom X dan hormon seks seperti estrogen dan progesteron yang berperan penting pada sistem imun (Channappanavar, 2017).

Apabila ditinjau dari gejala yang ditimbulkan akibat infeksi COVID-19 yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 ini dapat menyebabkan gejala ringan hingga berat, termasuk kesulitan bernapas, demam, batuk, dan kelelahan. Beberapa pasien bahkan dapat mengalami gejala yang berat. Menurut WHO, 2020 SARS COV-2 dapat menginfeksi segala usia dengan kelompok berisiko tinggi adalah

orang tua dan pasien yang memiliki komorbid. Hal serupa didapatkan pada sampel pasien yang diuji pada penelitian ini, dimana banyak pasien mengalami komorbid seperti DM atau hipertensi dan juga persentase tinggi pada kelompok usia 60-69 tahun dengan jumlah 30 pasien.

Gejala yang ditimbulkan akibat COVID-19 selain bergantung pada faktor komorbiditas, juga dipengaruhi oleh faktor imunologi seperti kadar limfosit dan neutrofil. Hal ini dinyatakan pada beberapa penelitian yang dilakukan oleh Huang et al. (2020), Qin et al (2020), Wynants et al (2020) yang secara berturut-turut menyimpulkan terdapat faktor yang memengaruhi derajat keparahan yaitu faktor imunologi seperti kadar limfosit dan neutrofil; adanya dysregulasi respons imun pada pasien COVID-19 yang terkait dengan derajat keparahan penyakit; dan tinjauan sistematis dengan mengidentifikasi model prediksi untuk diagnosis dan prognosis COVID-19, termasuk penggunaan faktor imunologi seperti kadar limfosit dan neutrofil.

Dalam penelitian tersebut dimana tergolong sebagai penelitian awal mengindikasikan bahwa pasien COVID-19 dengan gejala yang lebih berat cenderung memiliki kadar limfosit yang lebih rendah dan kadar neutrofil yang lebih tinggi. Namun berbeda halnya dalam penelitian ini. Data yang diperoleh dalam penelitian ini sebagian besar mengalami limfositopenia dengan jumlah pasien yaitu 79 pasien walaupun pasien Covid tersebut mengalami keluhan dengan derajat sedang ataupun berat. Dan untuk kadar neutrofil yang didapatkan dalam data penelitian ini banyak pasien mengalami peningkatan (neutrofilia) yakni sebanyak 78 pasien.

Infeksi virus pada umumnya menyebabkan peningkatan jumlah limfosit

sebagai bagian dari sistem kekebalan tubuh (Zhang et al, 2020). Beberapa contoh kasus infeksi yang menimbulkan peningkatan limfosit yakni seperti infeksi virus Influenza, Epstein-Barr Virus, dan infeksi HIV pada saat awal infeksi. Namun, berbeda halnya dengan kasus COVID-19, dimana memiliki ciri khas berupa penurunan jumlah limfosit dalam darah (Qin et al, 2020). Jumlah limfosit ini dapat digunakan sebagai indeks acuan dalam diagnosis infeksi SARS-COV-2. Penurunan limfosit atau limfositopenia disebabkan adanya virus yang mendestruksi sel limfosit secara langsung, efek sitokin, apoptosis, dan penurunan produksi (Jesenak et al, 2020). Sehingga dapat dikatakan bahwa respons imun terhadap infeksi dapat bervariasi tergantung pada jenis virus, tingkat keparahan infeksi, dan faktor individu (Chaplin, 2010).

Limfositopenia berhubungan erat dengan peningkatan neutrofil atau neutrofilia pada pasien COVID-19 (Chakraborty, 2021). Hal ini dikarenakan infeksi COVID-19 menimbulkan respons inflamasi kuat seperti pelepasan sitokin pro-inflamasi (IL-6) sehingga merangsang sumsum tulang untuk meningkatkan produksi neutrofil dan memobilisasi neutrofil ke jaringan yang terinfeksi, sementara itu, sitokin IL-6 menyebabkan penurunan jumlah limfosit termasuk limfosit T. Neutrofilia ini juga berperan sebagai respons imun dalam melawan infeksi melalui mekanisme kompensasi terhadap limfosit yang terdestruksi oleh virus (Chakraborty, 2021). Selain itu, adanya faktor seperti gangguan homeostasis sel darah putih juga dapat menyebabkan limfositopenia akibat redistribusi limfosit dari perifer ke jaringan yang terinfeksi, sel limfosit yang terdestruksi, atau perubahan dalam produksi limfosit baru dan terjadi neutrofilia karena adanya peningkatan produksi atau pelepasan dari marginasi vaskular sehingga neutrofil teraktivasi dan

peningkatan neutrofil dalam darah (Yang, 2020).

Korelasi antara limfosit dan neutrofil masih belum bisa dipadukan untuk dijadikan patokan klasifikasi derajat keparahan. Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian terbaru yaitu Hu, B et al. 2020 yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang jelas antara kadar limfosit atau neutrofil dengan derajat keparahan COVID-19. Artinya meskipun mengalami limfositopenia (penurunan jumlah sel limfosit dalam darah) maka itu adalah manifestasi laboratorium umum pada pasien COVID-19, namun kadar limfosit itu sendiri tidak selalu terkait secara langsung dengan derajat keparahan penyakit pada pasien COVID-19 (Zeng, F., 2020).

Hasil penelitian yang diperoleh Zeng F, 2020 didukung oleh adanya studi metaanalisis yang dilakukan oleh MA, et al., 2020. Dalam studi tersebut mengungkap bahwa meskipun pasien COVID-19 dengan kadar limfosit yang lebih rendah cenderung mengalami gejala yang lebih berat dan memiliki risiko kematian yang lebih tinggi, namun tidak ada korelasi yang kuat antara kadar limfosit dengan faktor risiko lainnya seperti usia, jenis kelamin, dan riwayat medis pasien (kondisi kesehatan serta pengobatan yang diterima). Sehingga limfositopenia tidak dapat dijadikan ukuran tunggal untuk menilai keparahan penyakit COVID-19.

Selain limfosit, dalam penelitian sebelumnya mengenai hubungan neutrofil dengan derajat keparahan pasien COVID-19 memang disebutkan bahwa pada pasien yang mengalami gejala COVID-19 derajat berat akan mengalami peningkatan neutrofil atau neutrofilia dan juga sering mengalami peningkatan pada rasio neutrofil-limfosit sekaligus menjadi indikator penting kemungkinan perburukan penyakit (Yang, 2020; Ponti, 2020). Teori tersebut diperbarui dengan adanya sebuah studi yang diterbitkan pada bulan Agustus 2020 di jurnal *Frontiers*

in Medicine yang menemukan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar neutrofil dan derajat keparahan pasien COVID-19. Dalam studi tersebut terdapat 78 pasien COVID-19 dan menganalisis hubungan antara tingkat peradangan dan derajat keparahan penyakit. Meskipun neutrofil adalah jenis sel darah putih yang penting dalam respons kekebalan tubuh terhadap infeksi, hasil studi ini menunjukkan bahwa kadar neutrofil tidak dapat dijadikan parameter tunggal dalam menentukan derajat keparahan COVID-19 pada pasien.

Sebuah studi yang dilakukan di Wuhan, China, yang merupakan pusat awal dari wabah COVID-19, menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kadar limfosit dan neutrofil antara pasien dengan gejala ringan dan pasien dengan gejala berat (Zhang, 2020). Studi ini melibatkan 452 pasien COVID-19 dengan usia rata-rata 56 tahun, dan hasilnya menunjukkan bahwa pasien dengan gejala berat memiliki kadar limfosit dan neutrofil yang serupa dengan pasien dengan gejala ringan (Zhang, 2020). Hasil yang sama juga ditemukan dalam sebuah studi di Spanyol dimana melibatkan 169 pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, dalam studi tersebut menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kadar limfosit dan neutrofil antara pasien dengan gejala ringan, sedang, dan berat (Ramos, 2020).

Tidak hanya studi penelitian di Wuhan dan Spanyol tetapi juga studi yang dilakukan di New York, dengan melibatkan 5.700 pasien rawat inap COVID-19 didapatkan hasil bahwa pasien dengan gejala yang lebih berat cenderung memiliki kadar limfosit yang lebih rendah dan kadar neutrofil yang lebih tinggi. Dengan demikian juga disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang jelas antara kadar limfosit atau neutrofil dengan derajat keparahan COVID-19 (Herold, 2020).

Tidak adanya hubungan antara kadar limfosit atau neutrofil dengan derajat keparahan COVID-19 juga mungkin disebabkan oleh perbedaan dalam respons imun individu. Beberapa pasien COVID-19 dengan gejala ringan memiliki respons imun yang kuat dan dapat mengalahkan virus dengan mudah, sedangkan pasien lain dengan gejala yang lebih parah memiliki respons imun yang lemah dan lebih rentan terhadap komplikasi dan kematian akibat COVID-19 (Maureen, 2020).

Dari tinjauan diatas, kadar limfosit dan neutrofil memang tidak berkorelasi secara langsung dengan derajat keparahan COVID-19, melainkan hanya merupakan satu dari banyak faktor yang mempengaruhi derajat keparahan COVID-19. Dalam penelitian kami juga didapatkan bahwa tidak ada hubungan antara kadar limfosit dan neutrofil dengan derajat keparahan pada pasien COVID-19. Sehingga perlu merujuk pada faktor-faktor yang terkait dengan respons imun penderita. Sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Rodriguez, et al., 2021; Chakraborty, et al., 2021; Maureen M. Goodenow., Shahnaz Sultan, 2020 dan Mariani et al., 2021 yang mengungkapkan beberapa faktor yang memengaruhi respons imun individu terhadap infeksi COVID-19 antara lain:

1. Faktor genetik: Beberapa gen dapat memengaruhi respons imun seseorang terhadap infeksi COVID-19, seperti gen yang terkait dengan sistem kekebalan, seperti HLA (Human Leukocyte Antigen).
2. Usia: Orang yang lebih tua memiliki sistem kekebalan yang lebih lemah dan lebih rentan terhadap infeksi COVID-19 yang parah.
3. Status nutrisi: Nutrisi yang baik dapat membantu memperkuat sistem kekebalan dan membantu tubuh melawan infeksi.
4. Komorbiditas: Orang dengan kondisi kesehatan yang mendasar, seperti

diabetes, obesitas, dan penyakit jantung, dapat lebih rentan terhadap infeksi COVID-19 yang parah.

5. Faktor lingkungan: Paparan terhadap polusi udara dan zat-zat beracun lainnya dapat memengaruhi respons imun seseorang terhadap infeksi COVID-19.

Kami menyadari adanya keterbatasan dalam penelitian kami dikarenakan hanya merupakan studi *cross-sectional* yang mana tidak dapat mengobservasi status medis pasien secara berkelanjutan melainkan hanya pada waktu tertentu yaitu pada saat rawat inap hari pertama di RS Umum Haji Provinsi Jawa Timur. Selain itu, penelitian ini hanya berfokus pada kadar limfosit dan neutrofil tanpa memperhatikan status gizi pasien, riwayat komorbid pasien, yang berisiko pada keparahan infeksi COVID-19. Pada penelitian ini hanya menetapkan kriteria eksklusi seperti pasien dengan riwayat penyakit rheumatoid arthritis, pasca operasi, radang usus, HIV, Malaria, TBC, DBD, Demam tifoid, sepsis, kanker, dan hepatitis virus dan data rekam medis yang tidak lengkap. Dengan demikian adanya penelitian ini diharapkan mampu memberikan tambahan wawasan baru dalam memahami faktor-faktor yang berkontribusi pada keparahan penyakit COVID-19.