

PERBEDAAN HASIL HITUNG BERBAGAI JENIS LEUKOSIT PADA PASIEN COVID-19 YANG ISOLASI MANDIRI DENGAN ISOLASI DI RSUD KABUPATEN MELAWI

Differences in Leukocyte Differential Count Results in COVID-19 Self-Isolation Patients and Isolated in Melawi Regional Hospital

Nur Reza¹, Edi Santoso¹, Ari Nuswantoro^{1*}, Ratih Indrawati¹, Etiek Nurhayati¹,
Aditia Aditia¹

¹Department of Medical Laboratory Technology, Poltekkes Kemenkes Pontianak

*Email: arinuswantoro82@gmail.com

ABSTRACT

COVID-19 infection causes various clinical manifestations so the treatment method is also different for each individual. Patient isolation is one of the treatments to break the chain of transmission of COVID-19. Asymptomatic to moderate symptomatic patients are usually asked to self-isolate, while those with severe and critical symptoms are isolated in hospital. Leukocyte examination is an important parameter and plays a role in determining patient follow-up. The aim of this study was to find out whether there were differences in leukocyte differential-counts in COVID-19 patients who were self-isolating and those isolated at Melawi Regional Hospital. This study had a cross-sectional design by taking data from medical records of COVID-19 patients at Melawi Regional Hospital during October 2021 to July 2022. The data taken were from 399 COVID-19 patients, consisting of 182 patients are self-isolating and 217 patients are isolating at Melawi Regional Hospital. In self-isolated patients, the average value of leukocyte count was 7.04×10^3 cells/ μ L, and the leukocyte differential-counts was neutrophils 58.45%, lymphocytes 21.81%, monocytes 13.84%, eosinophils 1.52%, and basophils 4.38%. In isolated patients at Melawi Regional Hospital, the average value of leukocyte count was 9.89×10^3 cells/ μ L, and the leukocyte differential-counts was neutrophils 75.09%, lymphocytes 12.97%, monocytes 8.38%, eosinophils 0.46%, and basophils 3.11%. The Mann-Whitney U test obtained a significance value of 0.000 ($p < 0.05$), which means there is a significant difference in the results of leukocyte counts between self-isolated patients and those isolated at Melawi Regional Hospital.

Keywords: COVID-19 patients, hospitalized isolation, leucocyte differential count, self-isolation

ABSTRAK

Infeksi COVID-19 menimbulkan manifestasi klinis yang bermacam-macam sehingga cara penanganannya juga berbeda tiap individu. Isolasi pasien merupakan salah satu penanganan untuk memutus rantai penularan COVID-19. Pasien asimtomatik sampai bergejala sedang biasanya diminta melakukan isolasi mandiri, sedangkan yang bergejala berat-kritis diisolasi di rumah sakit. Pemeriksaan leukosit merupakan parameter penting dan berperan dalam menentukan tindak lanjut pasien. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ada perbedaan hasil pemeriksaan hitung jenis leukosit pada pasien COVID-19 yang melakukan isolasi mandiri dengan yang diisolasi di RSUD Melawi. Penelitian ini berdesain *cross-sectional* dengan mengambil data rekam medis pasien yang terkonfirmasi COVID-19 di RSUD Melawi selama Oktober 2021 sampai Juli 2022. Data yang diambil adalah hasil pemeriksaan jumlah leukosit dan jenis leukosit dari pasien COVID-19 yang berjumlah 399 orang, yang terdiri dari 182 pasien isolasi mandiri dan 217 pasien isolasi di RSUD Melawi. Pada pasien isolasi mandiri didapatkan nilai rata-rata jumlah leukosit sebesar $7,04 \times 10^3$ sel/ μ L, dan hitung

jenis leukosit berturut-turut yaitu neutrofil 58,45%, limfosit 21,81%, monosit 13,84%, eosinofil 1,52%, dan basofil 4,38%. Pada pasien isolasi di RSUD Melawi didapatkan nilai rata-rata jumlah leukosit sebesar $9,89 \times 10^3$ sel/ μ L, dan hitung jenis leukosit berturut-turut yaitu neutrofil 75,09%, limfosit 12,97%, monosit 8,38%, eosinofil 0,46%, dan basofil 3,11%. Uji Mann-Whitney U memperoleh nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) yang berarti ada perbedaan signifikan hasil hitung jenis leukosit pada pasien isolasi mandiri dengan isolasi di RSUD Melawi.

Kata kunci: hitung jenis leukosit, isolasi mandiri, isolasi di rumah sakit, pasien COVID-19

PENDAHULUAN

Pada penghujung tahun 2019, tepatnya tanggal 31 Desember 2019, di Kota Wuhan, China terjadi kejadian luar biasa yang disebabkan oleh *coronavirus* [1]. Pada tanggal 7 Januari 2020, China mengidentifikasi kasus tersebut sebagai jenis baru *coronavirus* [2] dan pada tanggal 11 Maret 2020, World Health Organization (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai pandemi [3]. *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 merupakan coronavirus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia [4].

Hingga kini perkembangan COVID-19 secara global masih menunjukkan tren yang terus meningkat. Terhitung tanggal 17 Desember 2021, sudah ada lebih dari 272 juta kasus yang dikonfirmasi COVID-19, termasuk 5,5 juta kematian, telah dilaporkan ke WHO [5]. Berdasarkan data rekam medis RSUD Melawi, jumlah kasus COVID-19 yang ditangani meningkat dari tahun 2020 ke tahun 2021. Jumlah kasus COVID-19 tahun 2020 yang terkonfirmasi adalah 81 orang dengan pasien yang sembuh berjumlah 68 orang, sedangkan yang meninggal berjumlah 6 orang. Pada tahun 2021, jumlah kasus yang terkonfirmasi hingga bulan Desember adalah 779 orang, pasien yang dirawat inap berjumlah 356, yang sembuh berjumlah 233 orang, yang meninggal berjumlah 94 orang, dan sisanya dirujuk dan atas permintaan sendiri.

COVID-19 biasanya bersifat ringan dan muncul secara bertahap. Beberapa orang yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala apapun dan tetap merasa sehat. Gejala COVID-19 yang paling umum adalah demam, rasa lelah, dan batuk kering [6]. Beberapa pasien mungkin mengalami rasa nyeri dan sakit, hidung tersumbat, pilek, nyeri kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, hilang penciuman dan pembauan atau ruam kulit. Pasien dengan gejala ringan dilaporkan sembuh setelah 1 minggu. Pada kasus berat akan mengalami *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok septik, gagal multiorgan, termasuk gagal ginjal atau gagal jantung akut hingga berakibat kematian [7]. Penyakit berat dari COVID-19 biasanya dimulai setelah satu minggu onset gejala. Dispnea merupakan gejala yang paling sering timbul pada penyakit berat dan sering disertai hipoksemia. Kebanyakan pasien dengan COVID-19 berat juga mengalami limfopenia dan beberapa memiliki komplikasi tromboemboli, serta gangguan sistem syaraf pusat maupun tepi. COVID-19 berat juga mengarah pada kondisi jantung akut, kerusakan ginjal dan hati, serta beberapa mengalami aritmia jantung, rhabdmiolisis, koagulopati, dan syok. Kegagalan organ-organ ini dikaitkan dengan gejala, tanda dan laboratorium yang menunjukkan peradangan, termasuk demam tinggi, trombositopenia, hiperferitena, dan peningkatan protein C-reaktif dan interleukin-6 [8].

Imun tubuh yang kuat berperan penting untuk melawan infeksi virus. Ketika memasuki tubuh, virus Corona akan menempel pada dinding sel-sel saluran pernafasan dan paru-paru, kemudian masuk ke dalamnya untuk mengembangkan infeksi. Proses tersebut tentunya akan terdeteksi oleh sistem imun. Selanjutnya, sistem imun akan beraksi dengan cara mengirim sel darah putih untuk membentuk antibodi yang akan melawan virus tersebut [9].

Hasil penelitian menunjukkan pada pasien konfirmasi positif COVID-19 dengan gejala klinis berat memberikan hasil profil imunologi yang berbeda dengan klinis ringan. Menurut I Ketut Suyasa dkk. (2021), sebagian besar pasien COVID-19 dengan gejala ringan menunjukkan hasil darah lengkap yang normal, sedangkan pada COVID-19 gejala berat jumlah leukosit atau neutrofil absolut secara signifikan lebih rendah selama tahap awal penyakit [10]. Meskipun dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa jumlah leukosit seringkali tidak melebihi batas bawah untuk kategori sebagai leukopenia atau neutropenia. Seiring dengan perkembangan penyakit COVID-19, beberapa penelitian menunjukkan bahwa jumlah leukosit dan neutrofil secara signifikan lebih tinggi pada gejala berat [11]. Penurunan leukosit dan neutrophil di peredaran darah akan terjadi setelah invasi virus, kemudian menekan produksi sel darah dan menimbulkan kerusakan perifer [12]. Hal ini dapat meningkatkan kerentanan infeksi sekunder bakteri dan sering ditandai dengan leukositosis. Pada COVID-19 gejala berat umumnya menunjukkan kedua parameter sel darah ini yang terus meningkat, dapat ditemukan leukositosis dan neutrofilia yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan COVID-19 gejala ringan. Hal ini terjadi karena kemungkinan infeksi sekunder dan badai sitokin yang diinduksi oleh sel-sel inflamasi [13]. Dalam penanganannya, pasien tanpa gejala atau dengan gejala ringan dilakukan isolasi mandiri, sedangkan pasien bergejala sedang atau berat dilakukan isolasi di Rumah Sakit.

Penelitian yang melihat gambaran hematologi pada pasien COVID-19 telah banyak dilakukan, namun data mengenai perbedaan hasil hitung jenis leukosit pada pasien isolasi mandiri dengan yang diisolasi di Rumah Sakit belum banyak dilaporkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan jumlah hasil hitung jenis leukosit pada pasien COVID-19 isolasi mandiri dengan isolasi di RSUD Melawi.

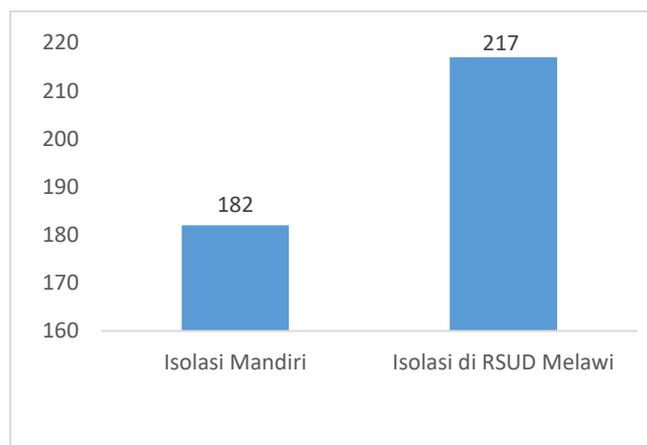
METODE

Penelitian ini berbentuk deskriptif analitis dan berdesain *cross-sectional* yang dilakukan dengan mengambil data rekam medis pasien yang terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Melawi Provinsi Kalimantan Barat selama bulan Oktober 2021 sampai Juli 2022 dan sudah mendapat persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Poltekkes Kemenkes Pontianak Nomor 148/KEP-PK.PKP/VI/2022 tanggal 23 Juni 2022.

Dalam kurun waktu tersebut, tercatat sebanyak 399 pasien yang terdiri dari 182 pasien isolasi mandiri dan 217 pasien yang diisolasi di RSUD Melawi. Setelah terkonfirmasi COVID-19, pasien diambil darahnya dan dilakukan pemeriksaan hitung jumlah leukosit dan jenis leukosit dengan alat *hematology analyzer* Diatron Abacus 5. Hasil pemeriksaan darah selanjutnya disimpan sebagai rekam medis pasien. Pengambilan data dilakukan di Instalasi Rekam Medis RSUD Melawi pada bulan Juli 2022 dengan melihat sistem E-Klaim INA-CBG pasien COVID-19. Data yang terkumpul diolah dan dianalisis dengan uji Mann-Whitney U menggunakan aplikasi SPSS untuk melihat perbedaan masing-masing parameter jenis leukosit antara pasien COVID-19 yang melakukan isolasi mandiri dengan yang diisolasi di RSUD Melawi.

HASIL

Jumlah pasien COVID-19 isolasi mandiri dan isolasi di RSUD Melawi dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Jumlah Pasien COVID-19 di RSUD Melawi pada Periode Oktober 2021 – Juli 2022

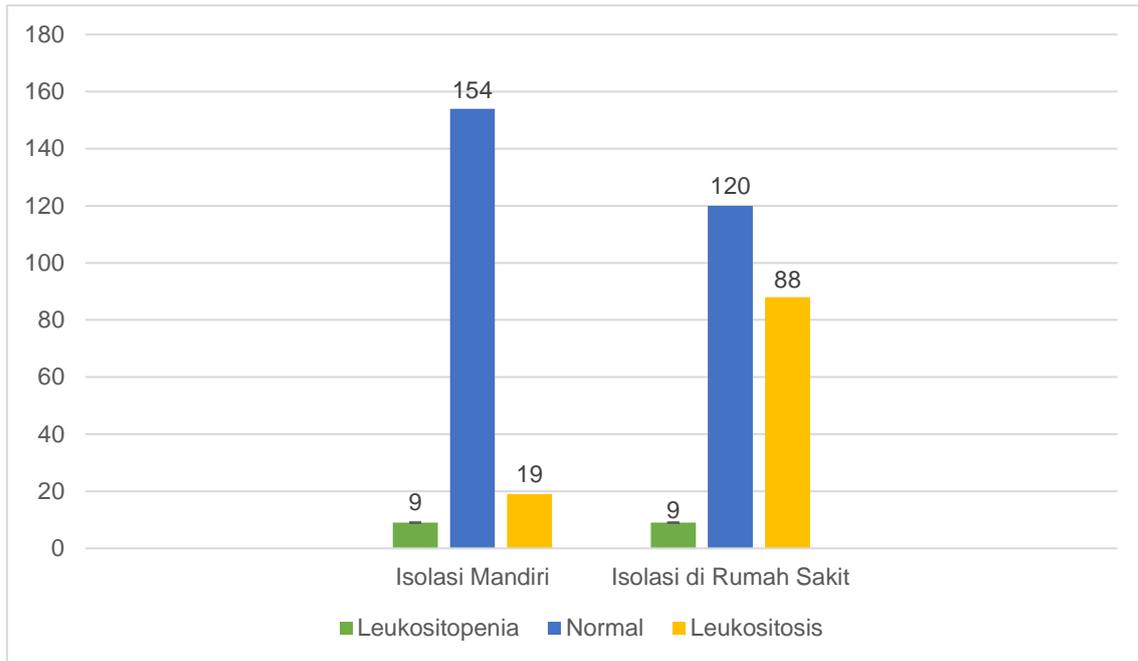
Grafik diagram batang di atas menunjukkan selama kurun waktu Oktober 2021 – Juli 2022 terdapat 182 pasien (45,61%) COVID-19 dari pasien yang melakukan isolasi mandiri tidak menunjukkan gejala (asimtomatik) atau bergejala ringan – sedang, sehingga dapat dilakukan isolasi mandiri di rumah, sedangkan 217 pasien (54,39%) dari jenis pasien yang melakukan isolasi di RSUD Melawi mengalami gejala berat sampai kritis sehingga harus dilakukan isolasi di Rumah Sakit. Meskipun dari kedua hasil tersebut memiliki rentang yang tidak terlalu jauh, namun yang perlu dicermati adalah pasien COVID-19 yang terkonfirmasi di RSUD Melawi cenderung didominasi oleh pasien dengan gejala berat – kritis, sehingga harus menjadi perhatian dalam penanganannya oleh tenaga kesehatan dan pengambil kebijakan.

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Jumlah Leukosit dan Berbagai Jenis Leukosit pada Pasien COVID-19 di RSUD Melawi

Jumlah dan Jenis Leukosit	Nilai Normal	Isolasi Mandiri		Isolasi di RSUD Melawi	
		Rentang	Rata-rata	Rentang	Rata-rata
Jumlah leukosit (x 10 ³ sel/ μ L)	4,0 – 10,0	2,16 – 13,71	7,0367	1,66 – 28,96	9,8867
Neutrofil (%)	50-70	8,10 – 86,90	58,4478	16,70 – 96,60	75,0922
Limfosit (%)	20-40	1,60 – 57,30	21,8093	1,30 – 75,00	12,9664
Monosit (%)	2-8	2,10 – 34,90	13,8368	0,10 – 34,50	8,3848
Eosinofil (%)	0-4	0,00 – 10,10	1,5214	0,00 – 11,00	0,4558
Basofil (%)	0-1	0,20 – 23,40	4,3841	0,00 – 20,70	3,1055

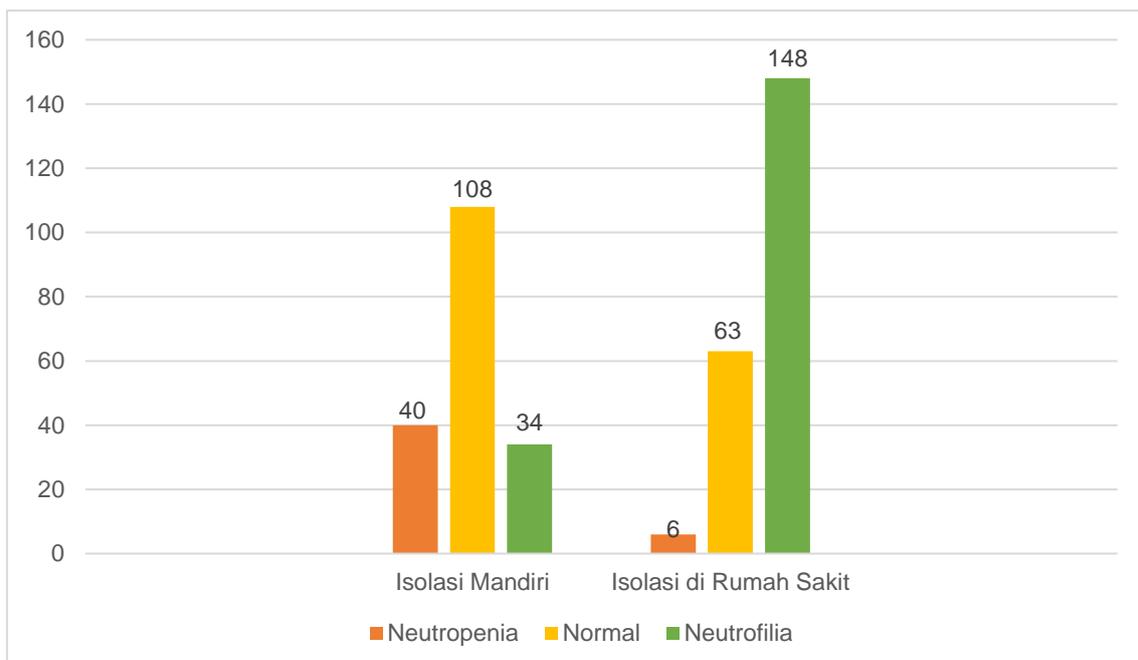
Berdasarkan hasil pemeriksaan darah, pasien yang melakukan isolasi mandiri memiliki nilai rata-rata jumlah leukosit yang lebih rendah dibandingkan yang diisolasi di Rumah Sakit, meskipun masih sama-sama di dalam batas normal. Begitu juga dari hasil hitung jenis leukosit, nilai neutrofil pada pasien isolasi mandiri lebih rendah (masih dalam batas normal) daripada pasien isolasi di rumah sakit (di atas nilai normal). Akan tetapi, untuk jenis leukosit yang lain, yaitu limfosit, monosit, eosinofil, dan basophil pada pasien isolasi mandiri memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang diisolasi di rumah sakit. Ditambah lagi, nilai limfosit pada pasien yang diisolasi di rumah sakit, nilai monosit dan basophil pada kedua kelompok pasien, semuanya berada di atas nilai normal (Tabel 1).

Sebaran pasien yang dikelompokkan berdasarkan nilai normal dapat dilihat pada Gambar 2 – 7.



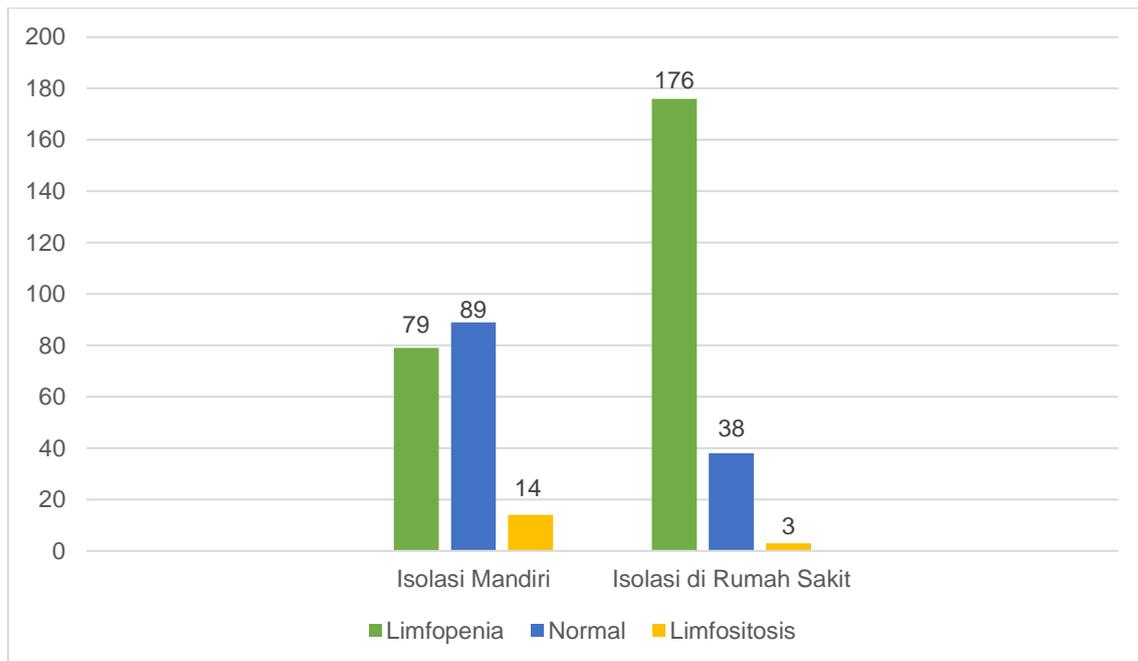
Gambar 2. Distribusi Pasien Berdasarkan Nilai Normal Jumlah Leukosit

Gambar 2 menunjukkan bahwa baik pada pasien isolasi mandiri maupun yang diisolasi di RSUD Melawi untuk keduanya masih didominasi oleh pasien dengan jumlah leukosit normal, masing-masing 154 (84,6%) dan 120 orang (55,3%). Namun demikian, pada pasien yang diisolasi di Rumah Sakit, jumlah pasien yang normal itu tidak jauh dengan jumlah pasien yang mengalami leukositosis, yaitu 88 orang (40,6%), sedangkan pasien yang mengalami penurunan leukosit (leukositopenia) sama-sama berjumlah 9 orang (4,9% dan 4,1% secara berturut-turut pada jenis pasien isolasi mandiri dan isolasi di RSUD Melawi).



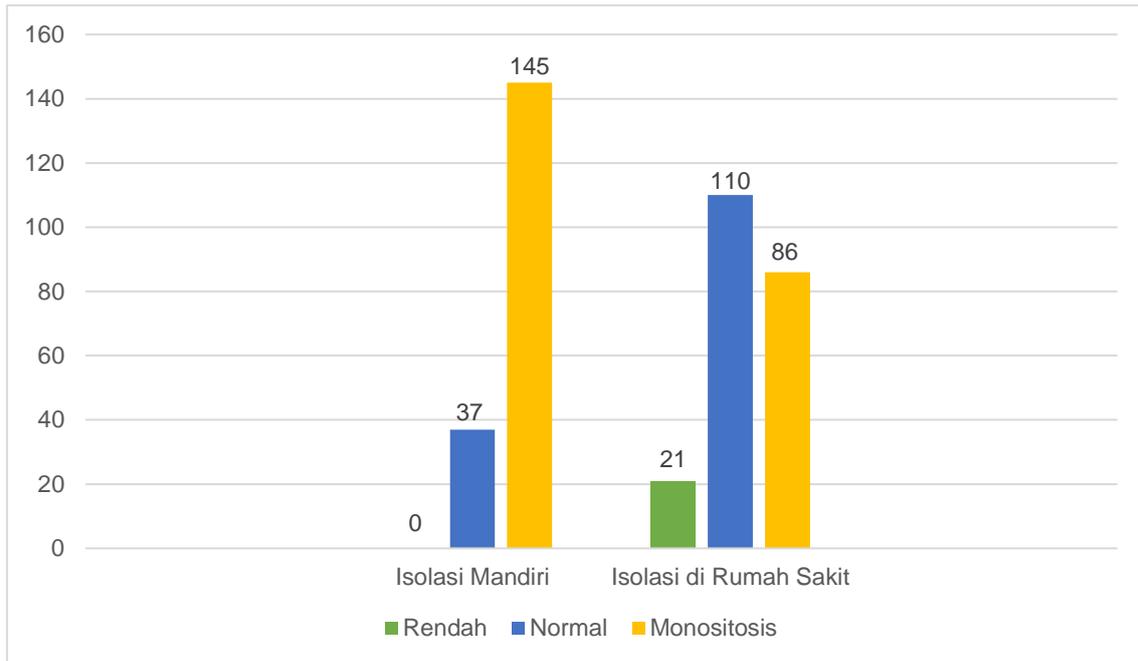
Gambar 3. Distribusi Pasien Berdasarkan Nilai Normal Neutrofil

Hasil pengukuran neutrophil dapat dilihat pada Gambar 3, dimana terdapat fenomena menarik yaitu kondisi neutrofilia ditemukan mendominasi pada pasien yang diisolasi di Rumah Sakit dengan jumlah mencapai 148 orang (68,2%), sedangkan kelompok pasien isolasi mandiri hanya berjumlah 34 orang (18,7%). Sebaliknya, kondisi neutropenia lebih banyak dijumpai pada pasien isolasi mandiri, yaitu 40 orang (22%) dibandingkan pada pasien yang diisolasi di Rumah Sakit yang hanya terdapat pada 6 orang (2,8%). Temuan ini dapat menjadi bukti adanya respons imun *innate* seluler yang nyata terhadap infeksi COVID-19 pada pasien dengan gejala berat hingga kritis.



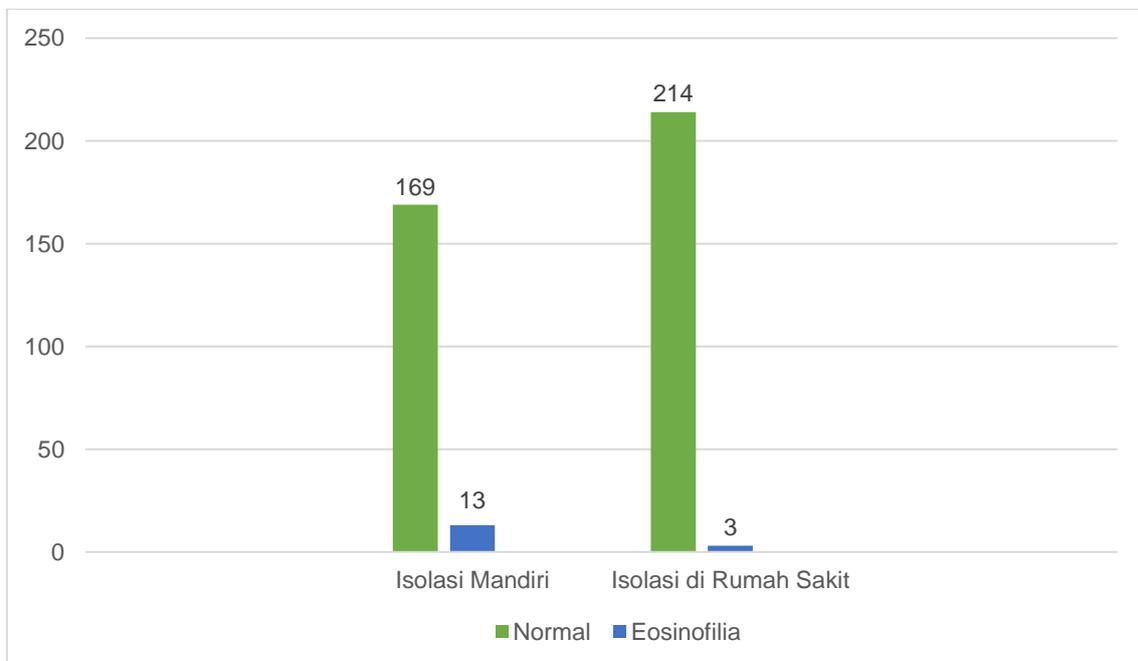
Gambar 4. Distribusi Pasien Berdasarkan Nilai Normal Limfosit

Hal menarik berikutnya yang dapat dilihat pada Gambar 4 adalah banyak ditemukannya kondisi limfopenia pada kedua kelompok sampel, bahkan pada pasien yang diisolasi di Rumah Sakit, mencapai 176 pasien, atau paling dominan dengan persentase 81,1%. Pada kelompok pasien yang isolasi mandiri, jumlah limfopenia hampir mendekati pasien normal, yaitu 79 orang (43,4%) berbanding 89 orang (48,9%) dengan pasien normal. Sebaliknya, kondisi limfositosis merupakan kasus yang paling sedikit ditemukan pada kedua kelompok sampel, terutama pada kelompok pasien yang diisolasi di Rumah Sakit, yaitu hanya 3 orang (1,4%). Perlu menjadi perhatian, limfosit adalah sel yang berperan dalam imunitas adaptif, yang dicirikan dengan sifat spesifiknya terhadap antigen.



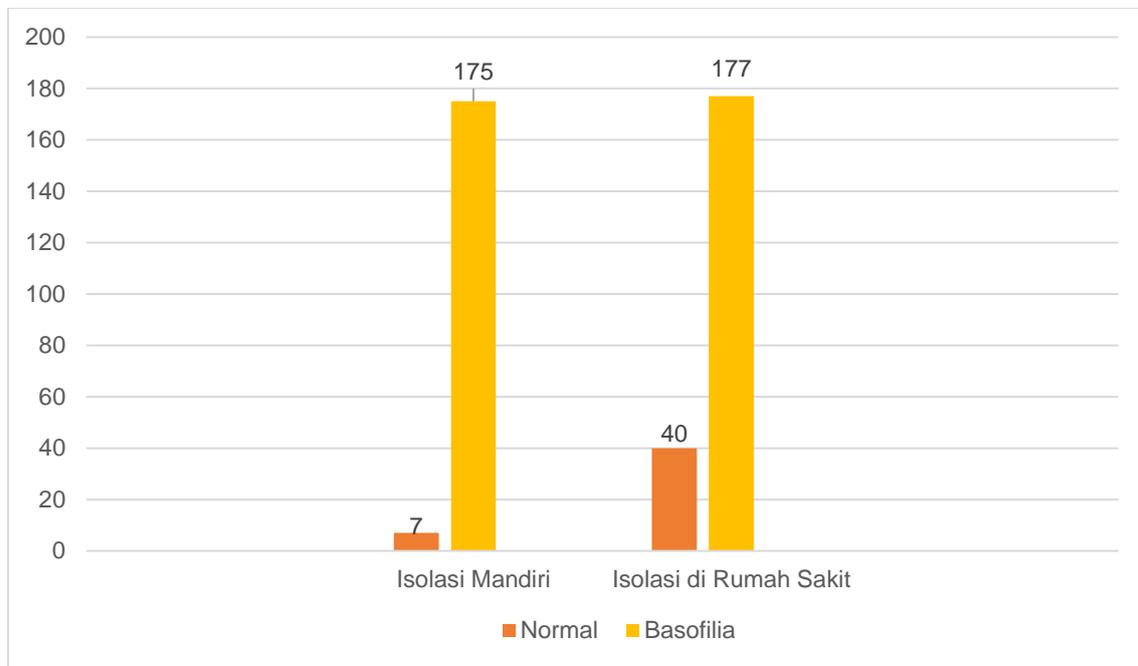
Gambar 5. Distribusi Pasien Berdasarkan Nilai Normal Monosit

Monosit, sebagai salah satu komponen imunitas *innate* juga terlihat terdampak oleh infeksi COVID-19. Hasil pemeriksaan menunjukkan kondisi monositosis yang tinggi pada kedua kelompok, bahkan mendominasi pada kelompok isolasi mandiri, yaitu mencapai 145 orang (79,8%) yang jauh diatas jumlah pasien normal di kelompok ini yang hanya berjumlah 37 orang (20,2%). Pada kelompok isolasi di Rumah Sakit, jumlah pasien dengan monosit normal dan monositosis memiliki rentang yang lebih dekat, yaitu 110 orang (50,7%) dan 86 orang (39,6%). Hal ini dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 6. Distribusi Pasien Berdasarkan Nilai Normal Eosinofil pada Pasien Isolasi Mandiri dan Isolasi di RSUD Melawi

Berikutnya, Gambar 6 menunjukkan hasil pemeriksaan eosinofil yang seragam pada kelompok isolasi mandiri dan isolasi di Rumah Sakit dimana pasien dengan eosinofil normal sangat mendominasi, masing-masing 169 orang (93,9%) dan 214 orang (98,6%) dibandingkan pasien dengan kondisi eosinofilia, yaitu masing-masing 13 orang (7,1%) dan 3 orang (1,4%).



Gambar 7. Distribusi Pasien Berdasarkan Nilai Normal Basofil

Jenis leukosit terakhir yang diamati dalam penelitian ini adalah basofil, dimana kondisi basofilia ditemukan paling banyak terjadi pada kedua kelompok (Gambar 7). Sejumlah 175 orang pasien mengalami basofilia pada jenis pasien yang melakukan isolasi mandiri (96,2%), dan hanya 7 orang (3,8%) saja yang normal. Sedangkan pada pasien yang diisolasi di Rumah Sakit jumlahnya mencapai 177 orang (81,6%) dibandingkan yang normal yaitu 40 orang (18,4%).

Langkah selanjutnya adalah melakukan uji statistik dengan aplikasi SPSS untuk melihat perbedaan masing-masing parameter pemeriksaan diantara kedua kelompok pasien. Hasil uji statistik dapat dilihat pada Tabel 2 dan 3 .

Tabel 2. Hasil Uji Normalitas Data

Hitung jenis Leukosit	Uji Kolmogorov-Smirnov	
	Pasien COVID-19	Signifikansi
	Isolasi Mandiri	0,010
	Isolasi di RSUD Melawi	0,000

Hasil uji Kolmogorov-Smirnov terhadap data dari kedua kelompok pasien dapat dilihat pada Tabel 2 dengan nilai signifikansi yang diperoleh masing-masing adalah 0,010 dan 0,000 ($p < 0,05$) sehingga data tersebut dinyatakan berdistribusi tidak normal. Oleh karena itu, uji beda yang dipilih adalah uji beda non-parametrik, yaitu Mann-Whitney U.

Tabel 3. Hasil Uji Beda dengan Mann-Whitney U

Jenis Pasien COVID-19	Mann-Whitney U (Signifikansi)					
	Jumlah leukosit	Neutrofil	Limfosit	Monosit	Eosinofil	Basofil
Isolasi Mandiri	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Isolasi di RSUD Melawi	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Uji Mann-Whitney U dilakukan terhadap tiap-tiap parameter pemeriksaan jumlah leukosit dan jenis leukosit antara kedua kelompok pasien. Seperti yang terlihat pada Tabel 3, semua uji mendapatkan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) yang berarti ada perbedaan signifikan jumlah leukosit dan masing-masing jenis leukosit pada pasien COVID-19 yang melakukan isolasi mandiri dengan yang diisolasi di RSUD Melawi.

PEMBAHASAN

Pada hasil analisis univariat nilai leukosit baik pada pasien COVID-19 yang isolasi mandiri maupun isolasi di RSUD Melawi didominasi dengan jumlah leukosit masih dalam batas normal. Hasil ini menunjukkan bahwa sistem kekebalan tubuh manusia bekerja dengan baik dalam melawan virus SARS-CoV-2. Pada pasien COVID-19 yang diisolasi di RSUD Melawi, 40,5% pasien mengalami leukositosis. Leukositosis dapat terjadi karena beberapa faktor misalnya penyakit koinfeksi seperti TBC dan pneumonia [14], [15]. Hasil hitung jenis leukosit dapat memberikan rincian lebih lanjut dan dapat berfungsi sebagai prediktor untuk tingkat keparahan penyakit dan prognosis pasien [16].

Pada pemeriksaan hitung jenis neutrofil, pasien COVID-19 yang melakukan isolasi mandiri sebagian besar memiliki nilai neutrofil normal, sedangkan pada pasien yang diisolasi di RSUD Melawi didominasi dengan pasien neutrofilia. Neutrofil memang menunjukkan hasil yang normal pada sebagian besar kasus yang tidak berat tetapi meningkat pada infeksi berat. Penelitian Zhang dkk. (2020) menyatakan bahwa neutrofilia terjadi pada pasien yang kritis sehingga neutrofilia sering dijadikan prediktor keparahan penyakit COVID-19 [17]. Terdapat hubungan kuat antara peningkatan kadar neutrofil dengan klinis pasien COVID-19, meskipun faktor infeksi bakterial tidak dapat disingkirkan. Jumlah neutrofil lebih tinggi pada kasus berat dan kritis dibanding penyintas. Hal ini didukung oleh penelitian Wang dkk. (2020) yang menyebutkan terjadinya neutrofilia pada pasien COVID-19 berat dapat terjadi diduga karena badai sitokin akibat invasi virus SARS-CoV-2 [18]. Peningkatan neutrofil pada pasien COVID-19 berat diduga karena terjadinya penurunan limfosit CD8⁺ yang berada di sirkulasi dan adanya peningkatan pelepasan interleukin (IL)-6, IL-10, IL-2, dan interferon (IFN)- γ . Ketika neutrofil meningkat, terjadi ekspansi masif sel myeloid dengan aktivitas supresor (*Myeloid-Derived Suppressor Cells*, MDSC). Sel-sel MDSC secara morfologis identik dengan neutrofil namun secara fungsi mereka berbeda. MDSC berasal dari myeloid, merupakan sel imatur, dan memiliki kemampuan menekan fungsi sel T serta memodulasi produksi sitokin. Pada penderita COVID-19 berat, terjadi keadaan hiperinflamasi. Hiperinflamasi ini menginduksi ekspansi abnormal MDSC yang mempengaruhi respon imunologis untuk pembersihan virus [19].

Terdapat beberapa bukti yang menunjukkan bahwa pada pasien COVID-19 dengan gejala berat dapat mengalami respon imun yang terganggu, hal ini dapat menyebabkan perkembangan dari hiperinflamasi dari virus. Neutrofil merupakan komponen utama dari leukosit yang secara aktif bermigrasi menuju sistem atau organ imunitas. Neutrofil mengeluarkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam jumlah besar yang menginduksi kerusakan dari DNA sel dan menyebabkan virus bebas keluar dari sel. Kemudian *Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity* (ADCC) dapat membunuh virus secara langsung dan memicu imunitas humoral. Peningkatan ini terjadi karena pertahanan tubuh oleh neutrofil yang berlangsung ketika infeksi dari COVID-19 menyebabkan

granulopoiesis darurat, program respons hematopoietik yang dengan cepat meningkatkan produksi neutrofil untuk mengatasi peningkatan permintaan. Mekanisme ini menghasilkan adanya neutrofil dalam darah perifer, yang bertindak sebagai immunosupresif atau pro-inflamasi. Patofisiologi COVID-19 parah ditandai dengan perubahan kelimpahan neutrofil, fenotip, dan fungsionalitas [20].

Hasil hitung jenis limfosit berbeda antara pasien COVID-19 isolasi mandiri dengan isolasi di rumah sakit. Pada pasien dengan isolasi mandiri, dari 182 pasien, 89 pasien memiliki nilai limfosit normal sementara untuk pasien isolasi di Rumah Sakit untuk kondisi limfopenia yang mendominasi. Hal ini selaras dengan penelitian Khartabil dkk. (2020) [21] dan juga penelitian Tan dkk. (2020) [22] yang menemukan bahwa limfopenia berat biasanya didapatkan pada pasien COVID-19 dengan gejala berat yang memerlukan perawatan di ICU hingga meninggal. Pengamatan ini menyebutkan bahwa limfopenia dapat dipertimbangkan sebagai biomarker pengganti dari respons imun yang tidak efektif terhadap infeksi SARS-CoV-2. Limfosit merupakan parameter yang paling sensitif dan reliabel dalam memprediksi keparahan penyakit dan prognosis pasien COVID-19 dibandingkan CRP dan IL-6. Limfopenia adalah temuan umum pada COVID-19. Huang dkk. (2020) memaparkan dalam penelitiannya di Cina menemukan bahwa sekitar lima puluh persen pasien COVID-19 mengembangkan limfopenia [23]. Penurunan jumlah limfosit memberikan kontribusi yang signifikan terhadap peningkatan rasio neutrofil-limfosit (NLR) dan rasio monosit-limfosit (MLR). Penyebab yang mendasari limfopenia belum dipahami dengan jelas, tetapi beberapa teori menyatakan hal ini mungkin terkait dengan kemampuan virus untuk menginfeksi limfosit T melalui reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) dan protein lonjakan CD147-*spike*. Diperkirakan bahwa SARS-CoV-2 dapat langsung menyerang dan merusak limfosit. Seiring perkembangan infeksi, virus dapat berkembang biak dan terus menginfeksi lebih banyak limfosit [24].

Hal ini dianggap bahwa SARS-CoV-2 dapat secara langsung menyerang dan merusak limfosit. Sebagai kemajuan infeksi, virus dapat berkembang biak dan terus menginfeksi lebih banyak limfosit. Infeksi juga menyebabkan keadaan inflamasi yang berkepanjangan dan stimulasi limfosit T terus menerus. Ini akhirnya mengarah pada fenomena yang disebut kelelahan sel T. Sel T yang kelelahan tidak akan mampu berfungsi dengan baik dan karena itu akan membatasi kemampuan mereka untuk memoderasi dan mengendalikan infeksi dan peradangan. Peradangan yang tidak terkontrol dapat menyebabkan badai sitokin yang akan memperburuk penyakit. Badai sitokin pada akhirnya akan menyebabkan antiproliferasi dan induksi apoptosis limfosit dan menyebabkan limfopenia [25]. Kerusakan terhadap organ limfatik, yang disebabkan oleh COVID-19 menyebabkan atrofi limpa dan nekrosis kelenjar getah bening pada beberapa pasien juga dapat menyebabkan limfopenia. Pasien dengan COVID-19 parah juga dapat mengalami peningkatan kadar asam laktat darah, menghambat proliferasi limfosit [26].

Dari hasil hitung jenis monosit, kelompok isolasi mandiri didominasi oleh pasien dengan kondisi monositosis, sementara pada kelompok yang diisolasi di rumah sakit lebih banyak pasien dengan nilai monosit normal. Hal ini serupa dengan penelitian Khartabil dkk. (2020) yang menyatakan bahwa jumlah monosit umumnya dalam kisaran normal [21]. Untuk studi terbesar yang termasuk dalam ulasan ini, jumlah monosit umumnya dalam kisaran normal, tetapi dapat berada dalam kisaran yang lebih rendah pada pasien yang parah. Meskipun beberapa penelitian tidak menemukan perbedaan pada pasien yang parah, pasien dengan gejala sedang yang tidak memerlukan ventilator, biasanya terjadi peningkatan monosit non-klasik dan intermedia. Ekspansi monosit CD14⁺ dan CD16⁺ yang signifikan menyebabkan ekspresi IL-6 yang tinggi di dalam darah pasien [27]. Ditemui juga adanya peningkatan monosit inflamasi HLA-DR^{hi}CD11c^{hi} dengan ISG pada COVID-19 ringan [28]. Peningkatan monosit dalam darah

menandakan bahwa adanya infeksi virus didalam tubuh pasien dan merupakan salah satu bentuk respon tubuh dalam melawan SARS-CoV-2.

Pada hasil hitung jenis eosinofil, baik pada pasien COVID-19 isolasi mandiri maupun yang diisolasi di Rumah Sakit sama-sama memiliki nilai eosinofil dalam batas normal. Meskipun banyak penelitian yang mengatakan bahwa rata-rata pasien COVID-19 akan mengalami eosinopenia namun penelitian Dhinata (2021) mengatakan bahwa pasien yang mengalami peningkatan kadar eosinofil lebih awal cenderung memiliki tingkat keparahan yang lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang mengalami keterlambatan peningkatan eosinofil [24]. Berdasarkan hal ini, peneliti berasumsi bahwa kadar eosinofil yang normal baik pada pasien isolasi mandiri maupun yang diisolasi di Rumah Sakit mengalami peningkatan eosinofil secara cepat dan telah berangsur turun kembali. Asumsi lainnya adalah nilai normal eosinofil dari alat hematologi yang digunakan pada penelitian ini 0 – 4% sehingga tidak mungkin dapat menemukan kondisi eosinopenia. Sun dkk. (2020) juga menemukan bahwa banyak COVID-19 pasien mengalami eosinopenia, dan dinamika tingkat eosinofil dapat membantu untuk memprediksi dan menilai tingkat keparahan penyakit. Pasien yang memiliki tingkat eosinofil bangkit kembali ke atas lebih awal cenderung memiliki tingkat keparahan yang lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang mengalami keterlambatan peningkatan eosinofil [29].

Selanjutnya, basofilia terjadi pada sebagian besar pasien COVID-19 isolasi mandiri dan yang diisolasi di Rumah Sakit. Hal ini tampak sejalan dengan penelitian Bonam dkk. (2022) yang menyatakan bahwa ada kecenderungan basopenia di awal penyakit COVID-19, dan akan meningkat secara progresif pada masa pemulihan. Terjadinya basofilia diakibatkan oleh peran basofil dalam mengatur respon sel T dan B. Virus SARS-CoV-2 menginduksi sitokin IL-4 dan IL-13 dan basofil prima IL-3 tanpa memodifikasi ekspresi penanda permukaan termasuk molekul pos pemeriksaan PD-L1. Aktivasi basofil oleh SARS-CoV-2 mungkin mendukung respon Th2 dan antibodi terhadap virus [30]. Basofil memiliki peran aktif pada respon imun terhadap SARS-CoV-2. Faktanya, respon imun adaptif koordinatif terhadap SARS-CoV-2 diperbanyak oleh basophil [31]. Peneliti berasumsi bahwa tubuh dalam pertahanannya terhadap serangan SARS-CoV-2 memproduksi lebih banyak basofil untuk menghancurkan SARS-CoV-2. Hal ini dikarenakan basofil berfungsi sebagai penyaji antigen yang mengikat antigen pada permukaannya dan meningkatkan respon imun humoral, menginduksi diferensiasi sel Th2. Semua bukti-bukti ini memberikan penjelasan bahwa sebagian besar pasien dalam penelitian ini sedang berada dalam masa pemulihan.

Basopenia dikaitkan dengan keparahan penyakit COVID-19, dan pada pasien isolasi di Rumah Sakit masih terdapat 9 pasien dengan nilai basofil 0%. Kontradiksi dapat terjadi karena sampel pada penelitian ini berasal dari daerah yang berbeda dengan penelitian sebelumnya. Kesulitan yang dialami selama penelitian adalah tidak dapat memastikan kapan pasien terinfeksi COVID-19 karena pemeriksaan darah dilakukan pertama kali pada saat pasien mendatangi rumah sakit, dan ketika itu sudah mengalami gejala COVID-19, sehingga gambaran basofil yang didapatkan tidak menggambarkan perubahan yang sesuai dengan keadaan pasien penelitian.

Berdasarkan hasil analisis menggunakan uji Mann-Whitney U didapatkan adanya perbedaan yang signifikan hasil masing-masing hitung jenis leukosit pada pasien COVID-19 isolasi mandiri dengan yang diisolasi di Rumah Sakit. Hasil ini sejalan dengan Khartabil dkk. (2020) [21] yang meneliti hubungan nilai hematologi sebagai tolak ukur diagnostik dan prognosis dari pasien COVID-19. Penelitian Huang dkk. (2020) juga menunjukkan terjadinya peningkatan jumlah leukosit seiring dengan severitas yang semakin memberat [23]. Hitung jenis leukosit pada setiap pengelompokan pasien COVID-19 memiliki nilai yang bervariasi. Zhang dkk. (2020) dalam penelitiannya tentang karakteristik klinis dan hematologi dari 88 pasien dengan COVID-19 menunjukkan ada variasi hasil hitung jenis leukosit pada pasien gejala kritis dengan ringan atau sedang.

Hal ini juga dipengaruhi oleh faktor-faktor lain seperti umur, jenis kelamin, gejala dan apakah pasien COVID-19 memiliki komorbid atau tidak [17]. Wang Jin dkk. (2020) pada tahun 2020 di China menemukan bahwa terjadi perubahan serta adanya perbedaan pada komponen leukosit pada pasien COVID-19 yang ringan hingga berat, berupa terjadinya aktivasi monosit, penurunan jumlah neutrofil dan sel Natural Killer (NK), disregulasi sel T, hingga variasi produksi antibodi dari sel B. Penurunan atau perubahan yang terjadi, berjalan lurus dengan tingkat severitas pasien [18].

SIMPULAN

Adanya kecenderungan leukositosis, monositosis, dan dominasi neutrofilia serta limfopenia pada pasien isolasi di Rumah Sakit. Monositosis pada sebagian besar pasien isolasi mandiri, dan eosinofil normal serta basofilia pada kedua kelompok menunjukkan kompleksitas respons imun terhadap infeksi COVID-19 yang sangat dipengaruhi oleh kondisi pasien dan onset virus, sehingga proses yang terjadi pada setiap individu dapat berbeda satu sama lain. Fenomena ini diperkuat oleh hasil analisis statistik yang menunjukkan adanya perbedaan hasil hitung jenis leukosit pada pasien COVID-19 isolasi mandiri dengan yang diisolasi di RSUD Melawi.

Bervariasinya hasil hitung jenis leukosit pada kedua kelompok pasien juga menimbulkan efek yang berbeda bagi tiap-tiap pasien. Hal ini sangat menarik untuk ditelusuri hingga ke tingkat molekuler, sehingga disarankan untuk melakukan penelitian yang mengukur kadar sitokin yang dihasilkan oleh jenis-jenis leukosit pada pasien berdasarkan gejala yang dialami.

DAFTAR RUJUKAN

- [1] M. Mohamadian, H. Chiti, A. Shoghli, S. Biglari, N. Parsamanesh, and A. Esmaeilzadeh, "COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis," *J Gene Med*, vol. 23, no. 2, p. e3303, Feb. 2021, doi: 10.1002/jgm.3303.
- [2] R. Ochani *et al.*, "COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management," *Infez Med*, vol. 29, no. 1, pp. 20–36, 2021, [Online]. Available: <http://europepmc.org/abstract/MED/33664170>
- [3] D. Cucinotta and M. Vanelli, "WHO declares COVID-19 a pandemic," *Acta Biomedica*, vol. 91, no. 1, pp. 157–160, 2020, doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.
- [4] M. Pal, G. Berhanu, C. Desalegn, and V. Kandi, "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update," *Cureus*, vol. 12, no. 3, p. e7423, Mar. 2020, doi: 10.7759/cureus.7423.
- [5] R. K. Mohapatra, A. K. Sarangi, V. Kandi, M. Azam, R. Tiwari, and K. Dhama, "Omicron (B.1.1.529 variant of SARS-CoV-2); an emerging threat: Current global scenario," *J Med Virol*, vol. 94, no. 5, pp. 1780–1783, May 2022, doi: 10.1002/jmv.27561.
- [6] X. Jia *et al.*, "Sinonasal manifestations and dynamic profile of RT-PCR results for SARS-CoV-2 in COVID-19 patients," *Ann Palliat Med*, vol. 10, no. 4, pp. 4174–4183, Apr. 2021, doi: 10.21037/apm-20-2493.
- [7] J. Baj *et al.*, "COVID-19: Specific and non-specific clinical manifestations and symptoms: The current state of knowledge," *J Clin Med*, vol. 9, no. 6, p. E1753, Jun. 2020, doi: 10.3390/jcm9061753.
- [8] D. J. Dries, "Coronavirus Disease 2019: From Intensive Care Unit to the Long Haul—Part 2," *Air Med J*, vol. 40, no. 5, pp. 298–302, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.amj.2021.03.017.
- [9] M. A. Chowdhury, N. Hossain, M. A. Kashem, M. A. Shahid, and A. Alam, "Immune response in COVID-19: A review," *J Infect Public Health*, vol. 13, no. 11, pp. 1619–1629, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.001.

- [10] I. K. Suyasa *et al.*, *Sehat dan Bahagia Selama Menjalani Isolasi Mandiri COVID-19*. Denpasar: Baswara Press, 2021. doi: 10.53638/9786239747336.
- [11] M. Fuad, A. Oehadian, D. Prihatni, and M. Marthoenis, “Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Covid-19 Symptom-based Severity at Admission,” *Althea Medical Journal*, vol. 8, no. 1, pp. 1–6, Mar. 2021, doi: 10.15850/amj.v8n1.2255.
- [12] Y. Ma, Y. Zhang, and L. Zhu, “Role of neutrophils in acute viral infection,” *Immun Inflamm Dis*, vol. 9, no. 4, pp. 1186–1196, Dec. 2021, doi: 10.1002/iid3.500.
- [13] M. Lampart *et al.*, “Clinical utility of inflammatory biomarkers in COVID-19 in direct comparison to other respiratory infections—A prospective cohort study,” *PLoS One*, vol. 17, no. 5, p. e0269005, May 2022, doi: 10.1371/journal.pone.0269005.
- [14] A. Chua, J. Nichols, J. C. Li, C. E. Flynn, and K. Facciolo, “Disseminated Tuberculosis Involving Lung, Peritoneum, and Endometrium in an Immunocompetent 17-Year-Old Patient,” *Cureus*, vol. 12, no. 7, p. e9081, Jul. 2020, doi: 10.7759/cureus.9081.
- [15] C.R. Niagita, V. Mardina, “Pemeriksaan Jumlah Leukosit, Laju Endap Darah Dan Bakteri Tahan Asam (BTA) Pada Pasien Penyakit Tuberculosis Paru Di RSUD Langsa,” *Biological Samudra*, vol. 1, no. 2, p. 6-15, 2019.
- [16] S. Selim, “Leukocyte count in COVID-19: an important consideration,” *The Egyptian Journal of Bronchology*, vol. 14, no. 1, p. 43, 2020, doi: 10.1186/s43168-020-00045-8.
- [17] H. Zhang *et al.*, “Clinical and hematological characteristics of 88 patients with COVID-19,” *Int J Lab Hematol*, vol. 42, no. 6, pp. 780–787, Dec. 2020, doi: 10.1111/ijlh.13291.
- [18] J. Wang, M. Jiang, X. Chen, and L. J. Montaner, “Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts,” *J Leukoc Biol*, vol. 108, no. 1, pp. 17–41, Jul. 2020, doi: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R.
- [19] S. Lanini *et al.*, “COVID-19 disease - Temporal analyses of complete blood count parameters over course of illness, and relationship to patient demographics and management outcomes in survivors and non-survivors: A longitudinal descriptive cohort study,” *PLoS One*, vol. 15, no. 12, p. e0244129, Dec. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0244129.
- [20] N. Reusch *et al.*, “Neutrophils in COVID-19,” *Front Immunol*, vol. 12, p. 652470, Mar. 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.652470.
- [21] T. A. Khartabil, H. Russcher, A. van der Ven, and Y. B. de Rijke, “A summary of the diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients,” *Crit Rev Clin Lab Sci*, vol. 57, no. 6, pp. 415–431, Aug. 2020, doi: 10.1080/10408363.2020.1774736.
- [22] L. Tan *et al.*, “Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study,” *Signal Transduct Target Ther*, vol. 5, no. 1, p. 33, Dec. 2020, doi: 10.1038/s41392-020-0148-4.
- [23] Y. Huang *et al.*, “Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: A retrospective single center analysis,” *Travel Med Infect Dis*, vol. 36, p. 101606, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101606.
- [24] K. S. Dhinata, “Common Change of Complete Blood Count Parameters in COVID-19: a Literature Review Perubahan Umum Parameter Hitung Darah Lengkap pada COVID-19: Sebuah Tinjauan Pustaka,” *Journal of Medicine and Health Common Change of Complete*, vol. 3, no. 2, pp. 198–207, 2021.
- [25] N. Fathi and N. Rezaei, “Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities,” *Cell Biol Int*, vol. 44, no. 9, pp. 1792–1797, Sep. 2020, doi: 10.1002/cbin.11403.
- [26] L. Yang *et al.*, “COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics,” *Signal Transduct Target Ther*, vol. 5, no. 1, p. 128, Dec. 2020, doi: 10.1038/s41392-020-00243-2.
- [27] A. Gatti, D. Radrizzani, P. Viganò, A. Mazzone, and B. Brando, “Decrease of Non-Classical and Intermediate Monocyte Subsets in Severe Acute SARS-CoV-2 Infection,” *Cytometry Part A*, vol. 97, no. 9, pp. 887–890, Sep. 2020, doi: 10.1002/cyto.a.24188.

- [28] R. Knoll, J. L. Schultze, and J. Schulte-Schrepping, "Monocytes and Macrophages in COVID-19," *Front Immunol*, vol. 12, p. 720109, Jul. 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.720109.
- [29] X. Sun *et al.*, "Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia," *Cytokine Growth Factor Rev*, vol. 53, pp. 38–42, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.002.
- [30] S. R. Bonam, C. Chauvin, L. Levillayer, M. J. Mathew, A. Sakuntabhai, and J. Bayry, "SARS-CoV-2 Induces Cytokine Responses in Human Basophils," *Front Immunol*, vol. 13, p. 838448, Feb. 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.838448.
- [31] G. Murdaca *et al.*, "Basophils and mast cells in COVID-19 pathogenesis," *Cells*, vol. 10, no. 10, p. 2754, Oct. 2021, doi: 10.3390/cells10102754.