

ARTIKEL PENELITIAN

Perbedaan Rerata *Absolute Lymphocyte Count* Pada Pasien *Coronavirus Disease 2019* Derajat Ringan-Sedang Dan Berat-Kritis

Popy Florentina¹, Husni^{2,3}, Deswita Sari^{2,3}

1. Program Studi Patologi Klinis Program Spesialis, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang;
2. Bagian Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 3. KSM Patologi Klinik RSUP Dr M Djamil, Padang

Korespondensi: Husni, email: husni@med.unand.ac.id ,Hp: 088742672346/082171292977

Abstrak

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan rerata ALC pada pasien COVID-19 derajat ringan-sedang dan berat-kritis. **Metode:** Penelitian analitik dengan rancangan potong lintang dilakukan terhadap 100 pasien COVID-19 derajat ringan-sedang dan berat-kritis di RSUP Dr. M. Djamil Padang sejak Juli 2022 hingga Februari 2023. Total ALC dihitung dengan rumus jumlah leukosit x % limfosit per liter darah. Data dianalisis menggunakan uji T tidak berpasangan dengan kemaknaan ($p < 0,05$). **Hasil:** Subjek penelitian sebagian besar laki-laki (59%). Rerata umur 53 tahun (23-84 tahun). Rerata ALC seluruh subjek penelitian $1,48 \times 10^9/L$ dengan nilai terendah $0,53 \times 10^9/L$ dan tertinggi $2,95 \times 10^9/L$. Rerata ALC pasien COVID-19 derajat ringan-sedang $1,95 \times 10^9/L$ dan derajat berat-kritis $1,01 \times 10^9/L$. Uji statistik menunjukkan ditemukan perbedaan bermakna rerata ALC pada 2 kelompok ($p = 0,013$). **Kesimpulan:** Ditemukan perbedaan rerata ALC pada pasien COVID-19 derajat ringan-sedang dan berat-kritis.

Kata kunci: ALC; COVID-19; Derajat ringan-sedang; Derajat berat-kritis

Abstract

Objective: To determine the difference in mean ALC in mild-moderate and severe-critical COVID-19 patients. **Methods:** An analytical study with cross-sectional design on 100 patients with mild-moderate and severe-critical clinical symptoms at Dr. M. Djamil Padang (July 2022 to February 2023). The ALC calculated with formula leukocytes count times lymphocytes percentage per liter of blood. Data analyzed using independent T test, $p < 0.05$ as statistically significance. **Results:** The research subjects were male (59%). Average age of the research subjects was 53 (23-84 years old). Mean ALC of all research subjects was $1.48 \times 10^9/L$ with the lowest value of $0.53 \times 10^9/L$ and the highest value of $2.95 \times 10^9/L$. Mean ALC of COVID-19 patients with mild-moderate symptoms is $1.95 \times 10^9/L$ and severe-critical is $1.01 \times 10^9/L$. Statistical showed a significant difference in the mean of ALC between 2 groups ($p = 0.013$). **Discussion:** Mean ALC of mild-moderate COVID-19 patients was within the normal range and severe-critical clinical COVID-19 patients were below the normal range. **Conclusions:** There was a difference in mean of ALC in mild-moderate and severe-critical COVID-19 patients.

Keywords: ALC; COVID-19; Mild-moderate; Severe-critical

PENDAHULUAN

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular baru yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2).¹ Kementerian Kesehatan melaporkan kasus baru COVID-19 di Indonesia pada tanggal 30 juni 2021 merupakan yang tertinggi di ASEAN yaitu mencapai 21.807 kasus baru sehingga total 2.178.272 kasus dengan 58.491 kematian.² Sumatera Barat pada tanggal tersebut melaporkan 452 kasus baru sehingga total 51.186 kasus dengan 1.187 kematian.³

Patofisiologi COVID-19 terjadi melalui invasi virus ke epitel saluran napas atas dan bawah difasilitasi reseptor *angiotensin converting enzyme* (ACE-2) yang banyak diekspresikan pada epitel saluran napas, menyebabkan infeksi saluran napas dengan spektrum klinis yang luas mulai dari tanpa gejala hingga kritis. Derajat ringan ditandai dengan gejala non spesifik seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, malaise, sakit kepala dan nyeri otot. Derajat sedang ditandai dengan gejala pneumonia (demam, batuk, *dyspnea*, napas cepat) dan tidak ada tanda pneumonia berat, saturasi oksigen (SpO₂) >93% pada udara ruangan. Derajat berat ditandai dengan gejala pneumonia, ditambah satu dari gejala berikut: frekuensi napas >30x/menit, distress pernapasan berat atau SpO₂ <93% pada udara ruangan. Derajat kritis ditandai dengan gejala *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis.⁴

Pemeriksaan ALC secara independen telah disarankan sebagai biomarker potensial COVID-19. Pemeriksaan ALC merupakan pemeriksaan yang sederhana,

terjangkau, pengerjaan relatif cepat dan efektif untuk menentukan derajat keparahan pasien COVID-19. Jumlah ALC normal yaitu 1,4-4x10⁹/L. Penelitian meta analisis oleh Zhao *et al.* (2020) pada 2282 pasien COVID-19 mendapatkan bahwa ALC secara signifikan lebih rendah pada kasus berat (MD 0,31x10⁹/L; 95% CI: 0,19-0,42x10⁹/L). Penurunan ALC dikaitkan dengan peningkatan risiko COVID-19 berat hampir 3 kali lipat. Total ALC <1,5x10⁹/L dapat memprediksi derajat keparahan pasien COVID-19.⁵

Penelitian lain oleh Qin *et al.* (2020) melaporkan pada kasus limfopenia berat (ALC <0,6x10⁹/L) dijadikan sebagai pertimbangan indikasi rawat ICU.⁶ Penelitian Guan *et al.* (2021) melaporkan bahwa penurunan ALC dikaitkan dengan peningkatan peluang kematian. Selama rawatan pasien COVID-19 ALC akan menurun, kemudian normal kembali pada kelompok yang bertahan hidup tetapi gagal menjadi normal pada kelompok yang meninggal.⁷

Berbagai mekanisme dapat menyebabkan penurunan ALC antara lain akibat SARS-COV-2 menginvasi secara langsung pada limfosit, karena limfosit juga mengekspresikan reseptor ACE-2. Invasi SARS-COV-2 juga terjadi pada sumsum tulang, limpa dan kelenjar getah bening sehingga mengganggu maturitas limfosit. Peningkatan asam laktat pada pasien COVID-19 berat juga dapat menyebabkan gangguan proliferasi limfosit.^{8,9}

Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan rerata ALC pada pasien COVID-19 derajat ringan-sedang dan berat-kritis di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

METODE

Penelitian ini adalah suatu penelitian analitik dengan rancangan potong lintang yang dilakukan di Instalasi Laboratorium Sentral dan Instalasi Rekam medik RSUP Dr.M. Djamil Padang. Populasi adalah semua pasien terkonfirmasi COVID-19 derajat ringan-sedang dan berat-kritis di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada bulan Juli 2022 sampai dengan Februari 2023. Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yaitu data pasien COVID-19 dewasa (lebih dari 18 tahun) dan melakukan pemeriksaan hematologi lengkap meliputi jumlah leukosit, limfosit dan ALC pada awal rawatan. Rumus jumlah ALC yaitu jumlah leukosit x % limfosit per liter darah. Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan anemia aplasia, keganasan, HIV, TB aktif,

penyakit autoimun, penyakit hati kronis, penyakit ginjal kronis, hamil dan pasien dengan data rekam medis tidak lengkap. Hasil pemeriksaan dianalisis dengan uji T tidak berpasangan dengan kemaknaan $p < 0,05$. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan program komputer.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan secara analitik dengan rancangan potong lintang terhadap 100 pasien terkonfirmasi COVID-19 derajat ringan-sedang dan berat-kritis di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada bulan Juli 2022 sampai februari 2023. Tabel 1 menunjukkan subjek penelitian terbanyak adalah laki-laki (59%). Rerata umur 53 tahun dengan rentang umur 23-84 tahun. Subjek penelitian derajat ringan-sedang 50 orang (50%) dan berat-kritis 50 orang (50%).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	f (%)	Rerata (SD)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	59(59)	
Perempuan	41(41)	
Umur (tahun)		53 (13,7)
Derajat ringan-sedang	50 (50)	
Derajat berat-kritis	50 (50)	

Tabel 2 menunjukkan rerata ALC seluruh subjek penelitian didapatkan $1,48 \times 10^9/L$ ($0,59 \times 10^9/L$). Rerata ALC pada kelompok derajat ringan-sedang $1,95 \times 10^9/L$ ($0,43 \times 10^9/L$). Rerata ALC pada

kelompok berat-kritis $1,01 \times 10^9/L$ ($0,39 \times 10^9/L$). Rerata ALC kelompok derajat ringan-sedang dalam batas normal, sedangkan berat-kritis di bawah nilai rujukan normal.

Tabel 2. Rerata ALC pada Pasien COVID-19 Derajat Ringan Sedang dan Berat-Kritis

Jumlah ALC pada Kelompok	Rerata \pm SD ($\times 10^9/L$)	Nilai p
Derajat ringan-sedang	1,95(0,43)	0,013
Derajat berat-kritis	1,01(0,39)	
Total	1,48(0,59)	

Data ALC dilakukan uji normalitas menggunakan Kolmogorov-Smirnov dan

didapat data terdistribusi normal. Hasil uji statistik (parametrik T tidak berpasangan)

didapatkan perbedaan bermakna rerata ALC pada pasien COVID-19 derajat ringan-sedang dan berat-kritis ($p=0,013$). Subjek terbanyak adalah laki-laki yaitu 59 orang (59%), sedangkan perempuan sebanyak 41 orang (41%). Rerata umur subjek penelitian 53 tahun dengan rentang umur 23-84 tahun. Hasil ini hampir sama dengan penelitian Guan *et al.* (2021) yang meneliti 1.099 pasien COVID-19 dihubungkan dengan karakteristik pasien COVID di 30 provinsi di China mendapatkan bahwa subjek penelitian terbanyak adalah laki-laki yaitu 459 orang (58,1%) dan rerata umur 47 tahun.⁷

Rerata ALC kelompok ringan-sedang $1,95 \times 10^9/L$ ($0,43 \times 10^9/L$). Rerata ALC kelompok derajat berat-kritis $1,01 \times 10^9/L$ ($0,39 \times 10^9/L$). Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan bermakna rerata ALC pada pasien COVID-19 derajat ringan-sedang dan berat-kritis ($p=0,013$). Hasil ini sesuai dengan penelitian Qin *et al.* (2020) yang menyatakan terdapat perbedaan ALC pada pasien COVID derajat berat (median $0,8 \times 10^9/L$) dan derajat tidak berat (median $1,0 \times 10^9/L$) ($p < 0,001$).⁶

Penelitian Huang *et al.* (2020) pada 41 pasien menyatakan limfopenia terdapat pada 26 (63%) pasien yang terdistribusi pada 11 pasien ICU (85%) dengan median ALC $0,4 \times 10^9/L$ dan 15 pasien non-ICU (54%) dengan median ALC $1,0 \times 10^9/L$ ($p=0,0041$), kelompok non-ICU diasumsikan setara dengan derajat ringan-sedang dan kelompok ICU diasumsikan setara derajat berat-kritis.¹⁰ Penelitian Wang *et al.* (2020) pada 138 pasien didapatkan perbedaan bermakna ALC pada pasien yang dirawat di ruang ICU (median $0,8 \times 10^9/L$) dan non-ICU (median $0,9 \times 10^9/L$) ($p < 0,05$).¹

Berbagai mekanisme dapat

menyebabkan limfopenia antara lain akibat SARS-COV-2 menginvasi secara langsung pada limfosit, karena limfosit juga mengekspresikan reseptor ACE-2. Invasi SARS-COV-2 juga terjadi pada sumsum tulang, limpa dan kelenjar getah bening sehingga mengganggu maturitas limfosit. Peningkatan asam laktat pada pasien COVID-19 berat juga dapat menyebabkan gangguan proliferasi limfosit. Derajat berat-kritis ditandai satu dari 3 gejala yaitu ARDS, sepsis dan syok sepsis yang menyebabkan kerusakan sel yang luas akibat hiperinflamasi masif dan tidak terkendali sehingga menginduksi apoptosis limfosit, namun apoptosis limfosit pada derajat ringan-sedang minimal sehingga jumlah limfosit masih dalam batas normal atau sedikit menurun.^{8,9} Keterbatasan pada penelitian ini adalah ALC pada saat awal rawatan saja dan tidak dilakukannya pemeriksaan serial ALC.

SIMPULAN

Terdapat perbedaan bermakna rerata jumlah limfosit absolut (ALC) pada pasien COVID-19 derajat ringan-sedang dan berat-kritis. Jumlah ALC lebih rendah pada pasien COVID-19 derajat berat-kritis. Saran untuk penelitian selanjutnya menganalisis data ALC serial sebagai *follow up* perkembangan derajat keparahan COVID-19.

DUKUNGAN FINANSIAL

Penulis tidak mendapat dana bantuan dalam penelitian ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada pihak-pihak yang terlibat dalam penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. 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.* 2020. 323(11):1061-1069.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021a. Dashboard Data Kasus COVID-19 di Indonesia, diakses pada tanggal 7 Juli 2021.
3. Pemerintah Provinsi Sumatera Barat, 2021, Dashboard Data COVID-19 di Sumatera Barat, diakses pada tanggal 7 Juli 2021.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19), Revisi 5, Jakarta. Kementerian Kesehatan RI. 2020b:17-171.
5. Zhao Q, Meng M, Kumar R, *et al.* Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;96:131-135.
6. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, *et al.* Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases.* 2020;71(15), 762-768.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Eng J Med.* 2020; 382(18):1708-1720.
8. Terpos E, Ntanasios-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, *et al.* Hematology finding and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95:834-47.
9. Toledo DO, Nogueira LS, Carvalho G. COVID-19: Review and hematologic impact. *Clinica Chimica Acta.* 2020;1:170-6.
10. Huang C, Wang Y, Ren, L, Zhao J, Hu Y, & Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet.* 2020. 395(10223):497-506.