

Artikel Penelitian

HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DENGAN SEVERITAS KLINIS PASIEN COVID-19 PADA DUA RUMAH SAKIT RUJUKAN COVID-19 DI KOTA AMBON TAHUN 2020

Fadilah Amalia Rahman¹, Vina Z. Latuconsina¹, Indrawanti Kusadhiani¹,
Ingrid Hutagalung², Deny Jolanda², Ony W. Angkejaya¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura

²RSUD dr. M. Haulussy

Corresponding author e-mail : fadilahr70@gmail.com

Abstrak

Pendahuluan. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus SARS-CoV-2 ke dalam tubuh seseorang, kemudian menimbulkan manifestasi klinis yang beragam sehingga menjadi parameter severitas pasien. Infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan terjadinya badai sitokin sehingga mempengaruhi jumlah leukosit sebagai sel imunitas. Jumlah leukosit merupakan salah satu komponen pemeriksaan darah yang menjadi pemeriksaan wajib serta sangat penting untuk dilakukan ketika pasien pertama kali terkonfirmasi, yang berperan penting dalam manajemen pasien hingga penapisan. **Tujuan.** Penelitian ini membahas mengenai hubungan jumlah leukosit dengan severitas klinis pasien COVID-19 pada dua rumah sakit rujukan COVID-19 di Kota Ambon tahun 2020. **Metode.** Penelitian ini adalah penelitian analitik dengan desain potong lintang serta menggunakan total sampling yang berjumlah 110 sampel dengan berbagai severitas klinis (63 ringan, 33 sedang, 14 berat/kritis). **Hasil.** Uji *chi square* yang digunakan untuk menganalisis data menyatakan bahwa ada hubungan yang signifikan antara jumlah leukosit dengan severitas klinis pasien COVID-19 di dua rumah sakit rujukan COVID-19 di Kota Ambon tahun 2020 ($p = 0,029$).

Kata Kunci: COVID-19, leukosit, SARS-CoV-2, severitas.

Abstract

Introduction. *Coronavirus Disease (COVID-19)* is a disease caused by SARS-CoV-2 virus in a human body, then causes clinical manifestation that become severity parameter. SARS-CoV-2 infection caused cytokine storm that affects the leukocyte count as an immunity cell. Leukocyte count is a one of hematology examination that should be examined when the patient confirmed as a COVID-19 patient, which plays an important role in patient management to screening. **Aim.** This study discusses about the relation of leukocyte count with clinical severity of COVID-19 patients at two COVID-19 referral hospital in Ambon 2020. **Method.** This study is an analytical study with a cross-sectional design and uses a total sampling of 110 samples with various clinical severity (63 mild, 33 moderate, 14 severe/critical). **Result.** The Chi-Square test used to analyze the data stated that there is a significant relation of leukocyte count with clinical severity of COVID-19 patients at two COVID-19 referral hospital in Ambon 2020 ($p=0,029$).

Keywords: COVID-19, leukocyte, SARS-CoV-2, severity

Pendahuluan

Pada bulan Desember tahun 2019, terjadi peningkatan kasus pneumonia dengan gejala baru yang khas oleh infeksi virus corona di Wuhan, Provinsi Hubei, China¹. Pada tanggal 11 Februari 2020 *World Health Organization* (WHO) dengan resmi memberi nama kasus ini sebagai pneumonia corona virus disease 2019 (COVID-19).² 7 Februari 2020, tercatat kasus

konfirmasi sebanyak 3,672,238 dan jumlah kematian sebanyak 254,045 pada lebih dari 215 negara di dunia, sehingga menilai dari tingkat cakupan dunia dan keparahan yang ditimbulkan, WHO mendeklarasikan COVID-19 sebagai pandemi global pertama oleh coronavirus untuk pertama kalinya³.

Indonesia melaporkan kasus konfirmasi pertama pada tanggal 2 Maret tahun 2020 dengan dua kasus konfirmasi yang merupakan anak dan ibu, yang kemudian menyebar luas ke seluruh Indonesia. Sehingga melalui surat Keputusan Presiden No.11, menetapkan Kedaruratan Kesehatan Masyarakat (KKM).⁴ Per tanggal 10 Maret 2021, terdapat penambahan 5,144 kasus sehingga total kasus konfirmasi menjadi 1,403,722 akumulasi dari 34 Provinsi, termasuk Maluku. Tercatat pula di dalamnya 141,070 kasus konfirmasi yang tengah aktif, 1,224,603 kesembuhan, dan 38,049 kematian.⁵

Provinsi Maluku melaporkan kasus konfirmasi COVID-19 pertama kali pada tanggal 16 Maret 2020. Pasien tersebut merupakan warga Bekasi, Jawa Barat yang tengah bertugas di Kota Ambon, Maluku.⁶ Hingga tanggal 10 Maret 2021, tercatat ada 7,133 kasus konfirmasi, dan Kota Ambon sebagai ibu kota provinsi berada di posisi pertama pasien konfirmasi COVID-19 terbanyak dan hingga kini masih terus bertambah.⁷ Pemerintah Kota Ambon menetapkan beberapa rumah sakit yang menjadi rujukan pasien COVID-19. Diantaranya yakni RS Bhayangkara dan RS Tk. II Prof. dr. J. A. Latumeten. RS Bhayangkara menerima pasien COVID-19 pertama pada Bulan Mei Tahun 2020 sementara RS Tk. II Prof. dr. J. A. Latumeten pada akhir Bulan Maret di tahun yang sama. Sejauh ini, kedua rumah sakit rujukan tersebut telah menerima lebih dari seratus pasien terkonfirmasi COVID-19.

Pasien COVID-19 di Kota Ambon sebagai daerah dengan kasus konfirmasi COVID-19 tertinggi⁷ memiliki gejala yang beragam, tergantung pada severitas klinis yang disebabkan oleh COVID-19. Severitas klinis ini dapat digolongkan yakni pasien tanpa gejala hingga pasien kritis.⁸ Ini disebabkan oleh respon tubuh atau lebih dikenal dengan sistem imun pasien terhadap paparan COVID-19 yang berbeda-beda.⁹ Sistem imun di dalam tubuh manusia diperankan oleh sel darah putih (leukosit) yang terdiri atas agranulosit yaitu limfosit yang memiliki jenis berupa sel T dan sel B sebagai penghasil antibody dan monosit, serta granulosit (neutrofil, basofil, dan eosinofil).¹⁰

Wang Jin *et al*¹ 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 antibody dari sel B. Penurunan atau perubahan yang terjadi, berjalan lurus dengan tingkat severitas pasien. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Khartabil *et al*³ pada tahun yang sama di Belanda menyimpulkan terjadi penurunan jumlah leukosit secara keseluruhan pada kasus ringan COVID-19 dibandingkan dengan kasus berat yang dimana terjadi peningkatan nilai dari leukosit secara keseluruhan.

Melihat adanya perbedaan dari hasil penelitian yang dilakukan, peneliti menarik kesimpulan, ini dapat terjadi karena sampel dan

lokasi penelitian yang berbeda. Peneliti merasa harus dilakukan penelitian sejenis di Indonesia, khususnya Kota Ambon, Maluku sebagai tolak ukur yang dapat digunakan oleh tenaga kesehatan dalam memonitor severitas pasien COVID-19 dan menjadi pertimbangan untuk menjadikan jumlah leukosit total sebagai salah satu *marker* severitas klinis pasien. Mengingat, sejauh pencarian yang telah dilakukan peneliti terkait permasalahan yang sama, peneliti belum mendapatkan hasil penelitian serupa yang telah dilakukan di Indonesia.

Berdasarkan latar belakang yang telah peneliti paparkan di atas, peneliti ingin meneliti masalah terkait dengan hubungan jumlah leukosit dengan severitas klinis pasien COVID-19 di RS Bhayangkara dan RS Tk. II Prof. dr. J. A. Latumeten Kota Ambon.

Metode

Penelitian ini merupakan jenis analitik dengan desain potong lintang. Pengambilan data dilakukan pada bulan November-Desember 2020 pada dua rumah sakit rujukan COVID-19 di Kota Ambon yakni RS Bhayangkara dan RS Tk. II Prof. dr. J. A. Latumeten. Sampel yang didapatkan berjumlah 110 yang diambil dengan teknik *total sampling*. Instrumen penelitian yang digunakan adalah menggunakan tabel dengan sistem skoring. Di mana jenis hitung leukosit diurutkan dengan skala ordinal di mana 1=lebih rendah, 2=normal, dan 3=lebih tinggi. Sementara severitas klinis 1=ringan, 2=sedang, dan 3=berat/kritis. Data kemudian dianalisis menggunakan aplikasi SPSS edisi ke-25 dengan metode *chi square* dengan menggunakan nilai

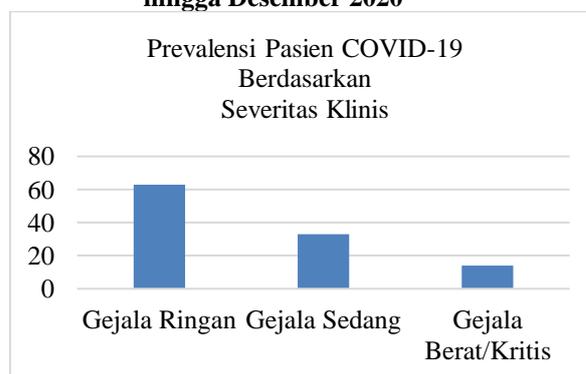
$\alpha=0,05$. Penelitian ini tentunya telah memperoleh persetujuan etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura dengan nomor 023/FK-KOM.ETIK/VII/2021..

Hasil

Prevalensi Pasien COVID-19 Berdasarkan Severitas Klinis

Prevalensi pasien COVID-19 di RS Bhayangkara dan RS Tk.II Prof. dr. J. A. Latumeten Kota Ambon Pada Bulan Maret 2020 hingga Desember 2020 berdasarkan severitas klinisnya didominasi oleh kelompok severitas dengan gejala ringan yaitu sebanyak 63 (57,2%) kasus, diikuti oleh kelompok dengan gejala sedang sebesar 33 (30%) kasus, dan gejala berat/kritis 14 (12,8 %) kasus, seperti yang dapat dilihat pada gambar 1 berikut:

Gambar 1 Diagram Prevalensi Pasien COVID-19 Berdasarkan Severitas Klinis dari 110 Pasien di RS Bhayangkara dan RS Tk.II Prof. dr. J. A.Latumeten Kota Ambon Pada Bulan Maret 2020 hingga Desember 2020

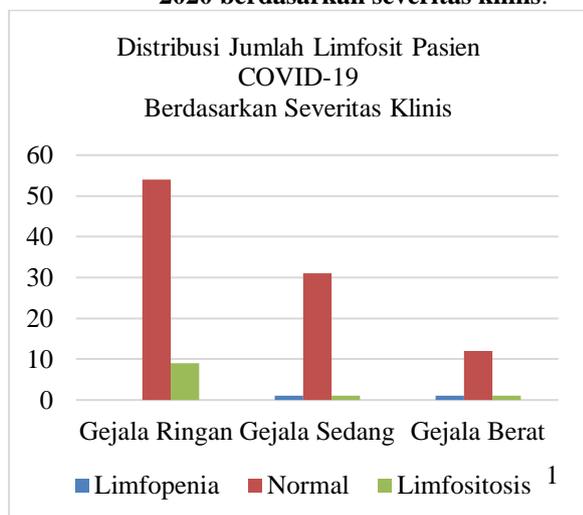


Gambaran Jumlah Limfosit Pada Pasien COVID-19 Berdasarkan Severitas Klinis

Dari hasil penelitian, secara umum didapatkan sebagian besar pasien memiliki jumlah limfosit yang normal yaitu sebanyak 97 (88%) kasus, diikuti dengan 11 (10,2%) kasus limfositosis dan didapatkan 2 (1,8%) kasus

limfopenia. Jika dijabarkan berdasarkan severitas klinisnya, maka akan didapatkan hasil seperti pada gambar 2 berikut ini.

Gambar 2 Diagram distribusi jumlah limfosit pada pasien COVID-19 di RS Bhayangkara dan RS Tk.II Prof. dr. J. A. Latumeten Kota Ambon Pada Bulan Maret 2020 hingga Desember 2020 berdasarkan severitas klinis.



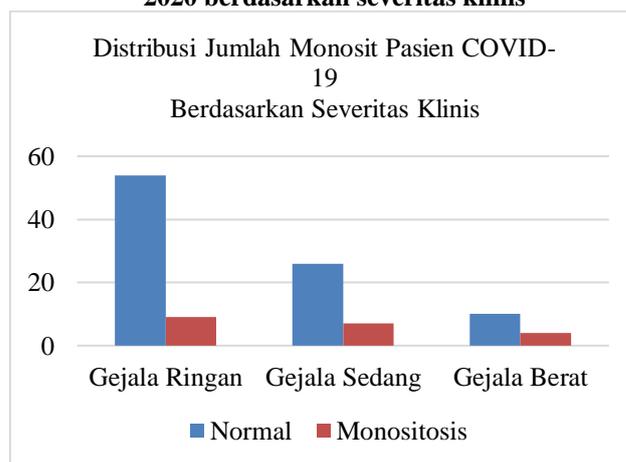
Berdasarkan gambar 2, didapatkan gambaran limfosit pada severitas klinis dengan gejala ringan, terdapat 54 (85,7%) kasus dengan jumlah limfosit yang normal dan 9 (14,3%) kasus limfositosis tanpa adanya limfositopenia. Pada severitas dengan gejala sedang didominasi oleh 31 (94%) kasus dengan jumlah limfosit normal diikuti oleh 1 (3%) kasus limfositosis. Severitas klinis dengan gejala berat juga menunjukkan hal serupa, yakni jumlah limfosit normal berjumlah 12 (86%) kasus serta 1 (7%) kasus limfopenia dan 1 (7%) kasus limfositosis.

Gambaran Jumlah Monosit Pada Pasien COVID-19 Berdasarkan Severitas Klinis

Dari hasil penelitian, secara umum didapatkan sebagian besar pasien memiliki jumlah monosit yang normal yaitu sebanyak 90 (82%) kasus, diikuti dengan 20 (18%) kasus monositosis tanpa adanya kasus dengan

penurunan jumlah monosit. Jika dijabarkan berdasarkan severitas klinisnya, maka akan didapatkan hasil seperti pada gambar 3 berikut ini:

Gambar 3 Diagram distribusi jumlah monosit pada pasien COVID-19 di RS Bhayangkara dan RS Tk.II Prof. dr. J. A. Latumeten Kota Ambon Pada Bulan Maret 2020 hingga Desember 2020 berdasarkan severitas klinis



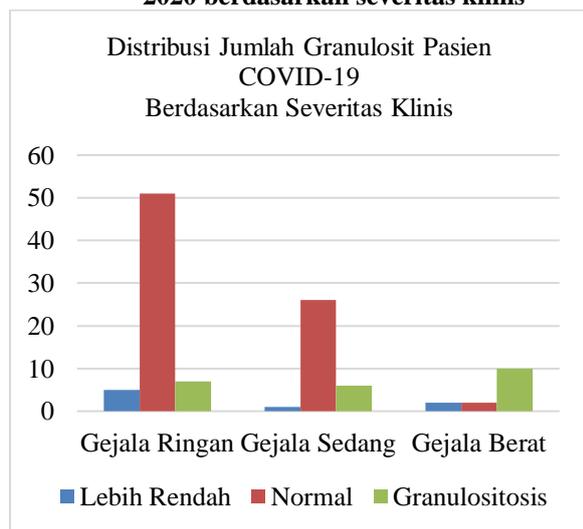
Berdasarkan gambar 3, didapatkan gambaran monosit pada severitas klinis dengan gejala ringan, terdapat 54 (85,7%) kasus dengan jumlah monosit yang normal dan 9 (14,3%) kasus monositosis. Pada severitas dengan gejala sedang didominasi oleh 26 (78,7%) kasus dengan jumlah monosit yang normal diikuti oleh 7 (21,3%) kasus monositosis. Severitas klinis dengan gejala berat juga menunjukkan hal serupa, yakni jumlah monosit normal berjumlah 10 (71,4%) kasus dan 4 (28,6%) kasus monositosis.

Gambaran Jumlah Granulosit Pada Pasien COVID-19 Berdasarkan Severitas Klinis

Dari hasil penelitian, secara umum didapatkan sebagian besar pasien memiliki jumlah granulosit yang normal yaitu sebanyak 79 (71,8%) kasus, diikuti dengan 23 (20,9%)

kasus granulositosis dan 8 (7,3%) kasus penurunan jumlah granulosit. Jika dijabarkan berdasarkan severitas klinisnya, maka akan didapatkan hasil seperti pada gambar 4 berikut ini.

Gambar 4 Diagram distribusi jumlah granulosit pada pasien COVID-19 di RS Bhayangkara dan RS Tk.II Prof. dr. J. A. Latumeten Kota Ambon Pada Bulan Maret 2020 hingga Desember 2020 berdasarkan severitas klinis

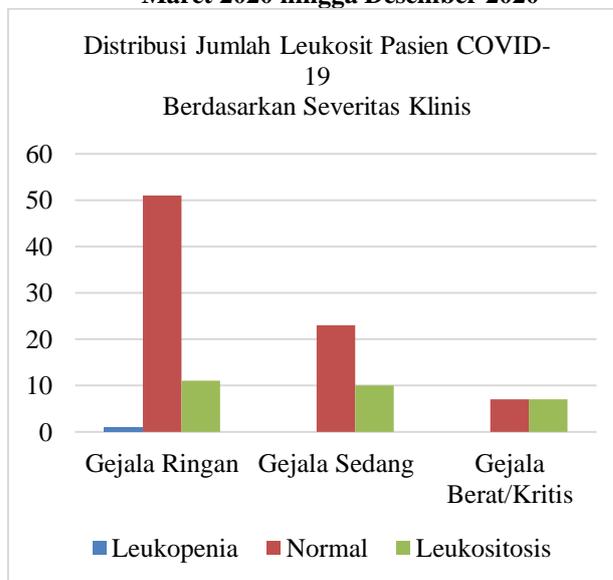


Berdasarkan gambar 4, didapatkan gambaran granulosit pada severitas klinis dengan gejala ringan, terdapat 51 (80,1%) kasus dengan jumlah granulosit yang normal, 7 (12%) kasus granulositosis, dan 5 (7,9%) kasus penurunan jumlah granulosit. Pada severitas dengan gejala sedang didominasi oleh 26 (78,8%) kasus dengan jumlah granulosit yang normal diikuti oleh 6 (18,2%) kasus granulositosis dan 1 (3%) kasus penurunan jumlah granulosit. Severitas klinis dengan gejala berat juga menunjukkan hal serupa, yakni jumlah granulosit normal berjumlah 11 (71,4%) kasus diikuti oleh 2 (14,3%) kasus granulositosis dan 2 (14,3%) kasus penurunan jumlah granulosit.

Gambaran Jumlah Leukosit Pada Pasien COVID-19

Dari hasil penelitian, secara umum didapatkan sebagian besar pasien memiliki jumlah leukosit yang normal yaitu sebanyak 81 (73,6%) kasus, diikuti dengan 28 (25,5%) kasus leukositosis dan 1 (0,9%) kasus leukopenia. Jika dijabarkan berdasarkan severitas klinisnya, maka akan didapatkan hasil seperti pada gambar 5 berikut ini.

Gambar 5 Diagram distribusi jumlah leukosit berdasarkan severitas klinis pada pasien COVID-19 di RS Bhayangkara dan RS Tk.II Prof. dr. J. A. Latumeten Kota Ambon Pada Bulan Maret 2020 hingga Desember 2020



.Pada gambar 5, didapatkan gambaran leukosit pada severitas klinis dengan gejala ringan, terdapat 81 (80,1%) kasus dengan jumlah leukosit yang normal, 11 (17,5%) kasus leukositosis, dan 1 (2,4%) kasus leukopenia. Pada severitas dengan gejala sedang didominasi oleh 23 (69,7%) kasus dengan jumlah leukosit yang normal diikuti oleh 10 (30,3%) kasus leukositosis. Severitas klinis dengan gejala berat juga menunjukkan hasil yang imbang, yakni

jumlah leukosit normal berjumlah 7 (50%) kasus dan 7 (50%) kasus leukositosis.

Hubungan Jumlah Leukosit dengan Severitas Klinis Pasien COVID-19

Tabel 1 Hubungan jumlah leukosit dengan severitas klinis pasien COVID-19 di RS Bhayangkara dan RS Tk.II Prof. dr. J. A. Latumeten Kota Ambon Pada Bulan Maret 2020 hingga Desember 2020.

Jumlah Leukosit	Severitas Klinis				Total		p ^{0,029}
	Gejala Ringan		Gejala Sedang-Berat/Kritis		n	%	
	n	%	n	%			
Normal	51	63	30	37	81	100	0,029
Leukositosis	11	19,3	17	60,7	28	100	
Total	62	56,9	47	43,1	109	100	

Hasil analisis yang didapatkan adalah nilai $p=0,029$, sehingga menunjukkan adanya hubungan yang signifikan ($P<0,05$) antara jumlah leukosit dengan severitas klinis pasien COVID-19 di RS Bhayangkara dan RS Tk.II Prof. dr. J. A. Latumeten Kota Ambon pada bulan Maret-Desember 2020. Berdasarkan hasil penelitian, dapat dikatakan bahwa terdapat hubungan peningkatan jumlah leukosit yang berbanding lurus dengan severitas klinis pasien COVID-19 pada kedua rumah sakit rujukan.

Pembahasan

Pada hasil analisis univariat yang menggambarkan jenis leukosit pada berbagai severitas klinis, didapatkan hasil yang sama yakni jumlah limfosit, monosit, granulosit, dan leukosit yang mendominasi adalah dalam batas normal baik pada severitas klinis ringan, sedang, hingga berat. Jumlah limfosit yang normal meski severitas klinis berat menunjukkan adanya kontradiksi dengan hasil kepustakaan

yang menyatakan semakin berat severitas klinis, maka akan terjadi limfositopenia¹¹.

Peneliti berasumsi bahwa kontradiksi yang terjadi dapat terjadi karena sampel pada penelitian ini berasal dari daerah yang berbeda dengan penelitian sebelumnya, kemudian data yang diambil dari hasil pemeriksaan darah lengkap pertama kali pasien terdiagnosis, bukan berdasarkan hasil *follow up* pasien, sehingga gambaran jenis leukosit yang didapatkan tidak menggambarkan perubahan yang sesuai dengan keadaan pasien. Selain itu, variasi severitas klinis yang terbatas dengan jumlah severitas klinis berat yang sedikit, tidak dapat merepresentasikan jenis leukosit secara umum, melainkan sesuai sampel pada lokasi penelitian yang diambil oleh peneliti.

Berdasarkan hasil analisis menggunakan metode *chi-square* didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara jumlah leukosit dengan severitas pasien COVID-19 di RS Bhayangkara dan RS Tk.II Prof. dr. J. A. Latumeten Kota Ambon pada bulan Maret-Desember 2020 dengan nilai $P=0,029$ ($P<0,05$). Hasil penelitian serupa juga didapatkan oleh Khartabil *et al*³ pada penelitiannya yang meneliti hubungan nilai hematologi sebagai tolak ukur diagnostik dan prognosis dari pasien COVID-19. Penelitian Zhao *et al*¹⁰ dan Huang *et al*¹² juga menunjukkan terjadinya peningkatan jumlah leukosit seiring dengan severitas yang semakin memberat.

Zabaneh *et al*¹³ dalam penelitiannya yang menemukan bahwa terjadi peningkatan jumlah leukosit, penurunan jumlah limfosit, serta terjadinya badai sitokin. Mekanisme yang terjadi dimulai dari invasi virus pada saluran

pernapasan melalui reseptor ACE2 pada saluran pernapasan dan kemudian menyerang sel target melalui protein CD147 hal ini kemudian menyebabkan peningkatan kadar interleukin (IL)-6 yang merupakan sitokin polipeptida serta *C-reactive protein* yang mengkode proliferasi leukosit. Semakin banyak virus yang masuk, protein S dari SARS-CoV-2 mengkode IL-6 amplifier yang menyebabkan peningkatan sitokin pro-inflamasi sehingga terjadi inflamasi pada organ-organ, terkhususnya paru sehingga menimbulkan manifestasi klinis yang lebih banyak^{13,14} Sehingga ini yang menyebabkan peningkatan jumlah leukosit berhubungan positif

dengan severitas klinis pasien COVID-19 pada dua rumah sakit yang menjadi lokasi penelitian.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai hubungan jumlah leukosit dengan severitas klinis pasien COVID-19 pada dua rumah sakit rujukan COVID-19 di Kota Ambon, dapat disimpulkan gambaran jumlah leukosit secara umum: normal. Gambaran hitungan jenis leukosit seperti limfosit, monosit, granulosit secara umum juga normal. Sehingga erdapat hubungan yang signifikan antara jumlah leukosit dengan severitas klinis pasien COVID-19 pada dua rumah sakit rujukan COVID-19 di Kota Ambon dengan nilai $P=0.029$ ($P<0.05$).

Referensi

1. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. 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.* Juli 2020;108(1):17–41.
2. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) situation report. [internet]. 2020. (cited 2020 October 28). available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
3. Khartabil TA, Russcher H, van der Ven A, de Rijke YB. A summary of the diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2020 Agustus 17;57(6):415–31.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman pencegahan dan pengendalian COVID-19. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2020
5. Peta Sebaran Satgas Penanganan COVID-19. [Internet]. 2021. (Dikunjungi pada 2021 Marer 11). Tersedia pada: <https://covid-19.go.id/peta-sebaran>
6. CNN Indonesia [Internet]. 2020 Maret 17 (dikunjungi pada 2020 November 7). tersedia pada: <https://www.cnnindonesia.com/nasional/20200316175616-20-483966/diduga-terjangkit-corona-warga-bekasi-dirawat-di-rsud-Kota-Ambon>
7. Gugus Tugas Maluku. Maluku tanggap COVID-19. [internet]. 2021. (Dikunjungi pada 2021 Maret 11). tersedia pada: <https://corona.malukuprov.go.id>
8. PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. Pedoman tatalaksana covid-19. Ed 2nd. Jakarta; 2020.
9. Tahaghoghi-Hajghorbani S, Zafari P, Masoumi E, Rajabinejad M, Jafari-Shakib R, Hasani B, dkk. The role of dysregulated immune responses in COVID-19 pathogenesis. *Virus Research.* Desember 2020;290:198197.
10. Zhao Y, Nie H-X, Hu K, Wu X-J, Zhang Y-T, Wang M-M, dkk. Abnormal immunity of non-survivors with COVID-19: predictors for mortality. *Infect Dis Poverty.* Desember 2020;9(1):108.
11. Chowdhury MA, Hossain N, Kashem MA, Shahid MdA, Alam A. Immune response in COVID-19: A review. *Journal of Infection and Public Health.* November

- 2020;13(11):1619–29.
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, dkk. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. Februari 2020;395(10223):497–506.
 13. Zabaneh ID, Fronseka FK, Prime JT, et al. Severe leukocytosis and cytokine storm in a patient with covid-19 pneumonia. *World J Adv Res Rev*. 30 Maret 2021;9(3):215–7.
 14. Karimi Shahri M, Niazkar HR, Rad F. COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: A puzzle with many missing pieces. *Int J Lab Hem*. April 2021;43(2):160–8.