

Original Research Paper

RASIO MONOSIT LIMFOSIT PADA PASIEN COVID-19

Aji Saptawinata¹, Haerani Harun², Vera Diana Towidjojo³, Sarifuddin Anwar^{1,4}

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako

²Departemen Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako

³Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako

⁴SMF Pulmonologi dan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako

Email Corresponding:

haeraniharun.unhas@gmail.com

Page : 60-68

Kata Kunci :

Covid-19, Monosit, Limfosit, Rasio Monosit Limfosit

Keywords:

Covid-19, Monocytes, Lymphocytes, Monocyte Lymphocyte Ratio

Article History:

Received: 13-02-2024

Revised: 20-03-2024

Accepted: 21-03-2024

Published by:

Tadulako University,
Managed by Faculty of Medicine.

Email: tadulakomedika@gmail.com

Address:

Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of Palu, Central Sulawesi, Indonesia

ABSTRAK

Savere acute respiartory syndrome-corona virus 2 (SARS-CoV2) merupakan virus yang memiliki gejala sama seperti SARS dan MERS yang dapat menyerang manusia dengan melibatkan sistem kekebalan tubuh (Limfosit T, Limfosit B dan Monosit), sehingga perlu dilakukan analisis Rasio Monosit Limfosit yang memiliki nilai prognostik dalam menentukan kasus yang parah. Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan Rasio Monosit Limfosit pada pasien COVID-19 PCR Positif dan PCR Negatif. Penelitian ini menggunakan desain penelitian Observasional analitik yang mengambil data sekunder, subjek pada penelitian ialah pasien suspek COVID-19 yang selanjutnya dibagi dalam 2 kelompok (PCR Positif dan PCR Negatif) dengan teknik *purposive sampling*. Suspek Covid-19 yang melakukan pemeriksaan PCR dan hematologi dan dipilih sebanyak 30 pasien suspek Covid-19 dengan PCR positif dan 30 pasien suspek Covid-19 PCR negatif. Data monosit, limfosit dan RML dibandingkan dengan uji Mann-Whitney. Hasil penelitian didapatkan hitung jenis monosit lebih rendah pada pada kelompok PCR Positif dibandingkan PCR Negatif ($p=0,03$), jumlah limfosit tidak didapatkan perbedaan bermakna ($p=0,16$) dan terdapat peningkatan bermakna RML ($p=0,005$) pada kelompok PCR Positif dibandingkan PCR Negatif. RML pada kelompok PCR positif lebih tinggi dibandingkan kelompok PCR negatif. Peningkatan RML pada pasien Covid-19 PCR positif dibandingkan dengan pasien Covid-19 PCR negatif menggambarkan adanya perubahan sistem imun yang melibatkan peran sel monosit dan limfosit dalam melawan virus SARS-Cov-2.

ABSTRACT

Save acute respiratory syndrome-corona virus 2 (SARS-CoV2) is a virus that has the same symptoms as SARS and MERS by effect the immune system (T Lymphocytes, B Lymphocytes and Monocytes), so it is necessary to analyze the Monocyte Ratio Lymphocytes have prognostic value in determining severe cases. The aim of this study is to compare the Monocyte Lymphocyte Ratio in PCR Positive and PCR Negative COVID-19 patients. This research uses an analytical observational research design that takes secondary data, the subjects in the research are suspected COVID-19 patients who are then divided into 2 groups (PCR Positive and PCR Negative) with pusposive sampling method. Covid-19 suspect which has PCR and hematology lab result was secelctied each 30 patients with positif PCR and negative PCR. Monocyte conut, lymphocyte count and MLR was then compared with Mann-Whitney test. The results showed that the monocyte count was lower in the PCR Positive group compared to PCR Negative ($p<0.03$), lymphocyte show no significant difference ($p=0,16$) and there was a significant increase in MLR ($p=0.005$) in the PCR Positive group compared to PCR Negative. The increase in RML in PCR positive Covid-19 patients compared to PCR negative Covid-19 patients illustrates changes in the immune system including monocyte and lymphocyte cells which play a role in fighting the SARS-Cov-2 virus.

PENDAHULUAN

Coronavirus pertama kali dilaporkan kepada WHO pada akhir tahun 2019 dengan total 44 pasien yang menderita pneumonia berat di China yaitu kota Wuhan, Provinsi Hubei, China. *Coronavirus* sendiri merupakan sekumpulan virus yang berasal subfamili *Orthocoronavirinae* dalam keluarga *Coronaviridae* dan ordo *Nidovirale* yang menguncangkan dunia pada tahun 2020 dengan kejadian penyakit berat tanpa penyebab yang diketahui.¹ Penelitian Haimovich (2020) dkk menunjukkan bahwa Selama jangka waktu Maret sampai April 2020 jumlah pasien Covid-19 yang mengalami kegagalan pernafasan mencapai 35%.² Tingkat kematian mencapai 3.112 kematian dari 90.870 kasus secara global. Umumnya pasien mempunyai gejala ringan (80.9%) namun terdapat 13.8% pasien dengan gejala sedang dan 4.7 % pasien yang mengalami kritis sehingga perlu dirawat di perawatan intensif. Karena itu diperlukan diagnosis dan monitoring yang cepat untuk mencegah tingkat keparahan yang berat.^{3,4}

Indonesia melaporkan kasus Covid-19 pertama pada tanggal 2 maret 2020. Pada September 2020 Satuan Tugas Penanganan Covid-19 melaporkan 282.724 kasus terkonfirmasi COVID-19 yang tertinggi di Asia dengan 10.601 kasus meninggal (3.6%) yang tersebar di 34 provinsi di Indonesia (Tanjung & Sitepu 2021). Kasus pertama yang terjadi di Provinsi Sulteng diumumkan pada 26 Maret 2020 dari Kota Palu. Kasus terkonfirmasi positif Covid-19 sampai 21 Oktober 2020

sebanyak 762 orang dengan CFR sebesar 3,94%. Kota Palu menempati peringkat pertama jumlah kasus terbanyak 295 orang dari 13 kabupaten/ kota di Provinsi Sulteng disusul Kabupaten Banggai dan Kabupaten Sigi.^{5,6}

Gejala Covid-19 mirip dengan penyakit SARS dan MERS, hanya saja perkembangan Covid-19 bersifat lebih masif. Pada perjalanan penyakitnya Covid-19 menyerang sistem imun tubuh manusia untuk menurunkan kekebalan tubuh manusia yang berhubungan langsung dengan limfosit T dan Limfosit B yang berfungsi sebagai sistem imun tubuh. Secara fisiologis Limfosit T dan Limfosit B berfungsi sebagai sel imun tubuh yang berasal dari kelenjar timus dan bertanggung jawab membentuk antibodi dan respon imunologis terhadap virus asing yang masuk kedalam tubuh, selain itu pada tubuh manusia terdapat juga sel monosit yang berfungsi sebagai sel imun untuk melawan infeksi dan meningkatkan kekebalan. Pada kondisi terkena penyakit Covid-19 kadar limfosit dan monosit sangatlah berpengaruh pada sistem imun untuk kekebalan tubuh.^{7,8}

Pemeriksaan hematologi mempunyai peran penting dalam memprediksi keparahan penyakit Covid-19. Parameter hematologi seperti leukosit, jumlah neutrofil, rasio neutrofil limfosit (RNL), rasio platelet limfosit (RPL), dan APTT mempunyai korelasi dengan tingkat keparahan Covid-19.^{4,9} Rasio monosit limfosit (RML) juga ditemukan meningkat pada pasien Covid-19 yang parah dan yang

meninggal.¹⁰⁻¹² Selain itu perlu diketahui Bagaimana Ratio Monosit Limfosit (RML) pada Pasien Covid-19 berdasarkan hasil pemeriksaan PCR sebagai metode untuk mengkonfirmasi Covid-19.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik yang mengambil data sekunder. Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari sampai April 2023, dan bertempat di RS. Anutapura. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien RS. Anutapura yang di diagnosis suspek Covid-19.

Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 60 subjek penelitian yang dibagi dalam 2 kelompok (PCR Positif dan PCR

Negatif). Suspek Covid-19 yang melakukan pemeriksaan PCR dan hematologi dipilih sebanyak 30 pasien suspek Covid-19 dengan PCR positif dan 30 pasien suspek Covid-19 PCR negatif. Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian yaitu teknik *non probability sampling* dengan model *purposive sampling*. *Purposive sampling* adalah teknik pengambilan sampel yang didasarkan atas kriteria yang telah dipilih oleh peneliti dalam memilih sampel. Data monosit, limfosit dan RML dibandingkan menggunakan uji *Mann-Whitney* pada SPSS. Etik penelitian dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako dengan nomor 6089/ UN 28.1.30 / KL / 2023.

HASIL

Karakteristik sampel pada penelitian ini ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi Responden berdasarkan Usia, Jenis Kelamin, Nilai Monosit dan Limfosit, dan Nilai RML

Karakteristik	PCR Positif	PCR Negatif
Usia	16-25	12
	26-35	4
	36-45	2
	46-55	3
	56-65	5
	66-75	4
Jenis Kelamin	Laki-Laki	14
	Perempuan	16
Nilai Monosit (10 ³ /mm ³)	Mean ± SD	1,45 ± 1,60
	Med	0,96
	(Min -Max)	(0,60 – 8,21)
Nilai Limfosit (10 ³ /mm ³)	Mean ± SD	2,87 ± 2,73
	Med	2,10
	(Min -Max)	(0,40 – 11,90)
Nilai RML (10 ³ /mm ³)	Mean ± SD	3,52 ± 4,16
	Med	2,32
	(Min -Max)	(0,63 – 22,50)
Total	30	30

Berdasarkan Tabel 1 dapat diketahui bahwa distribusi data responden berdasarkan usia terbanyak adalah usia dengan rentang 26-35 tahun sebanyak 8 orang (26,7%) , sedangkan yang paling sedikit adalah usia dengan rentang 16-25 tahun sebanyak 3 orang (10%). Selanjutnya distribusi responden berdasarkan jenis kelamin adalah laki-laki 30 orang (50%) dan perempuan 30 orang (50%) dari total 60 orang responden.

Nilai Monosit tertinggi terdapat pada kelompok dengan PCR Negatif dengan nilai rerata $1,45 \pm 1,60 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$ SD, median: 0,96 (0,60-8,21) $10^3/\text{mm}^3$ dan nilai terendah terdapat pada PCR Positif dengan nilai rerata $0,91 \pm 1,25 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$ SD median: 0,68 (0,10- 6,34) $10^3/\text{mm}^3$. Nilai Limfosit tertinggi terdapat pada kelompok dengan PCR Negatif dengan nilai rerata $2,87 \pm 2,73 \text{ } (10^3/\text{mm}^3)$ SD, median: 2,10 (0,40-11,90) $10^3/\text{mm}^3$ dan nilai terendah terdapat pada PCR Positif dengan nilai rerata $2,61 \pm 0,85 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$ SD median: 2,40 (0,85-4,07) $10^3/\text{mm}^3$.

Nilai RML tertinggi terdapat pada kelompok PCR positif dengan nilai rerata $4,99 \pm 3,09 \text{ } (10^3/\text{mm}^3)$ SD, median: 4,20 (0,54-14,8) dan yang memiliki nilai terendah terdapat pada kelompok PCR negatif dengan nilai rerata $3,52 \pm 4,16 \text{ } (10^3/\text{mm}^3)$ SD, median: 2,32 (0,63-22,50).

Tabel 2. Perbandingan Rerata Monosit dan Limfosit pada hasil dengan PCR Positif dan PCR Negatif

	PCR Positif Mean \pm SD	PCR Negatif Mean \pm SD	P Value
Monosit ($10^3/\text{mm}^3$)	0,91 \pm 1,25	1,45 \pm 1,60	0,033*
Limfosit ($10^3/\text{mm}^3$)	2,61 \pm 0,85	2,87 \pm 2,73	0,16*

*: Uji *Mann-Whitney*

Jumlah monosit diuji dengan uji *Mann-Whitney* antara kelompok PCR positif dan PCR

negatif dan didapatkan hasil $p = 0,03$, sehingga dapat dikatakan pada kelompok tersebut terdapat perbedaan yang signifikan, sedangkan untuk jumlah limfosit didapatkan hasil $p = 0,16$, sehingga dapat dikatakan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada jumlah limfosit antara kedua kelompok tersebut.

Tabel 3. Perbandingan RML antara hasil dengan PCR Positif dan PCR Negatif

	PCR Positif Mean \pm SD n = 30	PCR Negatif Mean \pm SD n = 30	P Value
RML	4,99 \pm 3,09	3,52 \pm 4,16	0,005*

*: Uji *Mann-Whitney*

Hasil uji *Mann-Whitney* RML ditemukan perbedaan bermakna antara kelompok PCR Positif dan PCR Negatif dengan nilai $p = 0,005$. Hal ini menunjukkan bahwa RML pada kelompok PCR positif lebih tinggi secara bermakna dibandingkan kelompok PCR negatif

PEMBAHASAN

Berdasarkan pembagian kelompok responden menurut usia didapatkan pasien terbanyak dengan rentang usia 26-35 tahun (26,7%) dan terendah dengan rentang usia 16-25 tahun (10%). hal ini dikarenakan pada usia tersebut termasuk dalam usia produktif yang kemungkinan untuk mengalami penularan Covid-19 lebih besar karena mobilitas dan aktifitas yang tinggi diluar rumah serta frekuensi dan interaksi social kelompok yang juga lebih tinggi.¹³

Berdasarkan kelompok responden menurut jenis kelamin didapatkan hasil yang sama antara laki-laki dengan perempuan dengan persentase sama 50%. Hal ini dikarenakan laki-laki dan perempuan memiliki resiko yang sama besarnya dalam terpapar

Covid-19, namun pada beberapa penelitian didapatkan laki-laki lebih beresiko terpapar Covid-19. Menurut Daud dkk laki-laki lebih beresiko terpapar, mendapatkan perawatan intensif dan mengalami kematian dibandingkan wanita. Hal ini kemungkinan berhubungan dengan sel imun pada pria akan mengalami kelemahan dalam melawan virus akibat pengurangan jumlah sel B seiring bertambahnya umur. Kekebalan bawaan, adaptif dan jumlah kromosom membuat Wanita lebih unggul dari pada laki-laki ketika terpapar Covid-19.¹⁴

Pada uji analisis data jumlah monosit didapatkan adanya perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,033$. Hal ini dapat dilihat pada tabel 4.1 dan 4.2 yang menunjukkan angka tertinggi terdapat pada kelompok dengan PCR Negatif dibandingkan pada kelompok PCR Positif, tetapi berdasarkan hasil rerata pada kedua kelompok tersebut sama-sama memiliki peningkatan diatas dari nilai normal. Pada kelompok PCR Negatif didapatkan terjadinya peningkatan rerata sebesar $1,45 \pm 1,60 (10^3/\text{mm}^3)$ SD sedangkan pada PCR Positif didapatkan terjadinya peningkatan rerata sebesar $0,91 \pm 1,25 10^3/\text{mm}^3$, hasil ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, pertama: kemungkinan pasien dengan PCR Negatif memiliki infeksi lain yang bisa menyebabkan terjadinya peningkatan monosit, kedua: jumlah virus pada pasien Negatif PCR lebih rendah tetapi telah memiliki perjalanan penyakit Covid-19 atau bisa dikatakan tidak adekuat sehingga pada saat PCR hasilnya negatif tetapi tidak menutup kemungkinan beberapa hari kemudian perjalanan penyakit menyebabkan pasien tersebut menjadi Positif PCR.

Hasil penelitian oleh Samsudin, dkk menemukan bahwa penurunan monosit berhubungan dengan hiperinflamasi yang akan memperburuk kondisi pasien Covid-19, selain itu sering didapatkan bahwa monosit pada pasien dengan Covid-19 bisa dalam jumlah

normal akan tetapi menunjukkan fenotipe dan morfologi morfologi yang mempunyai kapasitas untuk memproduksi IL-6, IL-10 dan TNF- α . Sedangkan IL-6 dan IL-10 sudah dibuktikan sebagai proinflamasi sitokin mengakibatkan badai sitokin yang menyebabkan kerusakan paru lebih berat menjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*.^{15,16}

Penelitian yang dilakukan oleh Jannah dkk, menunjukkan jumlah monosit pada pasien terkonfirmasi Positif Covid-19 lebih banyak didapatkan pada kadar normal dan rendah. Penelitian oleh Dan Zhang dkk yang menyimpulkan bahwa pasien Covid-19 yang dirawat di ICU memiliki nilai monosit lebih rendah di banding dengan non-ICU. Salah satu penyebab perbedaan nilai monosit dengan luaran pasien yaitu karena ACE-2 yang merupakan yang digunakan COVID-19 untuk masuk ke sel, juga terdapat pada sel monosit. Hal tersebut memudahkan SARS-CoV-2 menginfeksi monosit lebih cepat.¹⁷

Terdapat beberapa mekanisme yang memungkinkan berkontribusi pada hiperaktivasi makrofag yang berasal dari monosit yang terlihat pada pasien dengan Covid-19. Keterlambatan produksi interferon tipe I yang mengarah pada peningkatan efek sitopatik dan peningkatan sensitivitas terhadap ancaman mikroba mendorong pelepasan peningkatan monosit oleh sel epitel alveolar (dan kemungkinan juga oleh makrofag dan sel stroma), yang mengarah pada perekrutan monosit darah yang berkelanjutan ke dalam paru-paru. Monosit berdiferensiasi menjadi makrofag pro-inflamasi melalui aktivasi. Sel pembunuh alami (NK) teraktivasi dan sel T selanjutnya mempromosikan perekrutan dan aktivasi makrofag yang berasal dari monosit melalui produksi faktor penstimulasi koloni granulosit-makrofag (GM-CSF) yang menumpuk di paru-paru yang terinfeksi dan mengaktifkan makrofag yang diturunkan dari monosit melalui *Toll-like* jalur reseptor 4.

Sensitivitas virus dapat memicu aktivasi TLR7 melalui pengenalan RNA. Ada kemungkinan bahwa interferon tipe I menginduksi ekspresi reseptor masuk pada SARS-CoV-2, memungkinkan virus untuk mendapatkan akses ke sitoplasma makrofag dan untuk mengaktifkan inflamasi NLRP3, yang mengarah ke sekresi IL-1 β dan/atau IL-18. IL-1 β yang dapat memperkuat aktivasi makrofag yang berasal dari monosit dengan cara autokrin atau parakrin, tetapi juga dapat mengurangi produksi interferon tipe I di paru-paru yang terinfeksi. Keterlibatan reseptor oleh kompleks imun IgG protein *anti-spike* dapat berkontribusi pada peningkatan aktivasi inflamasi makrofag yang berasal dari monosit. Makrofag yang diturunkan dari monosit berkontribusi pada badai sitokin COVID-19 dengan melepaskan sitokin proinflamasi dalam jumlah besar.¹⁸

Rangsangan pro-inflamasi yang bersirkulasi dan sitokin memicu aktivasi monosit darah, yang merespons dengan menginduksi ekspresi membran faktor jaringan. Sel endotel diaktifkan oleh sitokin dan partikel virus dan menghasilkan atraktan kemo monosit dan molekul adhesi. Kerusakan endotel yang disebabkan oleh virus juga dapat mengekspos faktor jaringan pada sel endotel. Monosit yang teraktivasi direkrut ke sel endotel. Faktor jaringan yang diekspresikan oleh monosit teraktivasi, mikrovesikel yang berasal dari monosit, dan sel endotel mengaktifkan jalur koagulasi ekstrinsik, yang menyebabkan deposisi fibrin dan pembekuan darah. Neutrofil direkrut oleh sel endotel aktif dan melepaskan perangkap ekstraseluler neutrofil (NET), yang mengaktifkan jalur kontak koagulasi dan mengikat serta mengaktifkan trombosit untuk memperkuat pembekuan darah. Jalur antikoagulan endogen utama, yang meliputi inhibitor jalur faktor jaringan (TFPI), antitrombin dan protein C, berkurang lebih lanjut, mendukung aktivasi koagulasi.¹⁸

Pada uji analisis data jumlah limfosit tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,16$. Hal ini juga dapat dilihat pada tabel 4.1 dan 4.2 yang menunjukkan angka tertinggi terdapat pada kelompok dengan PCR Negatif dibandingkan pada kelompok PCR Positif, tetapi berdasarkan hasil rerata pada kedua kelompok tersebut sama-sama berada pada nilai normal. Pada kelompok PCR Negatif didapatkan rerata sebesar $2,87 \pm 2,73$ ($10^3/\text{mm}^3$) SD sedangkan pada PCR Positif didapatkan rerata sebesar $2,61 \pm 0,85$ ($10^3/\text{mm}^3$) SD. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Juli Li, dkk di China yang menjelaskan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara nilai limfosit dengan luaran pasien terkonfirmasi COVID-19. Penelitian metaanalisis Elshazli dkk menunjukkan bahwa dari banyak penelitian jumlah limfosit mempunyai hasil yang berbeda-beda, karena itu agak sulit diaplikasikan. Elshazli juga memperlihatkan bahwa pasien Covid-19 dengan kondisi parah dan meninggal mempunyai jumlah limfosit yang lebih rendah.^{17,19}

Berbeda dengan penelitian lain yang diteliti oleh Samsudin yang mendapatkan hasil adanya perbedaan antara limfosit dan derajat keparahan pada pasien Covid-19, selain itu pada penelitian lain oleh Sukriman didapatkan hasil limfosit yang rendah pada pasien pneumonia COVID-19 untuk membedakan dengan pneumonia non COVID-19. Pada pasien COVID-19, badai sitokin sering terjadi pada pasien dengan derajat berat hingga kritis, pada saat yang sama limfosit dan natural killer (NK) sel berkurang dengan peningkatan D-dimer, CRP, ferritin. Setelah itu terjadi badai sitokin mematikan menunjukkan kerusakan difusi alveoli yang ditandai oleh pembentukan membran hialin dan infiltrasi limfosit intersisial. Limfosit pada pasien Covid-19 cenderung menurun dikarenakan terjadi apoptosis limfosit dan sel CD4⁺ sehingga terjadi limfopenia.¹⁵

Pada pasien dengan PCR Positif sering didapatkan nilai limfosit berada pada nilai normal atau terjadinya penurunan (Limfopenia), hal ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain: Terjadinya infeksi langsung oleh SARS-CoV pada organ limfatik seperti timus dan limpa, terjadinya infeksi pada sumsum tulang, di mana sel induk hematopoietik (HSC) berkembang menjadi progenitor limfoid umum (CLP), terjadinya badai sitokin, munculnya gangguan metabolisme, perubahan ekspresi gen yang terlibat dalam proliferasi/apoptosis limfosit, perubahan epigenetik dan disfungsi limfosit, dan aktivasi kekebalan dan peningkatan ekspresi CD25. SARS-CoV-2 juga mampu menginduksi limfopenia melalui penghancuran langsung jaringan limfoid, ekspresi Fas berlebih, dan stimulasi makrofag penghasil IL-6. Ekspresi berlebih dari CXCL10 dan CCL2, yang memiliki dampak supresif yang terkenal pada kelangsungan hidup HSC, dapat menyebabkan berkurangnya limfopoiesis dan mungkin terlibat dalam limfopenia yang dimediasi oleh SARS-CoV-2. Kehadiran makrofag tersebar yang menelan sel eritroid juga merupakan temuan mencolok pada BM pasien COVID-19. Peningkatan kadar serum sitokin pro-inflamasi seperti TNF- γ dan IL 6 dapat berperan dalam induksi limfopenia, baik secara langsung maupun tidak langsung. Asidosis asam laktat dapat meningkatkan risiko komplikasi COVID-19 melalui blokade proliferasi limfosit dan limfopenia berikutnya. Tidak hanya transkripsi gen yang berhubungan dengan apoptosis yang meningkat dalam sel mononuklear darah perifer (PBMNCs) tetapi juga tingkat ekspresi gen yang berhubungan dengan proliferasi (MAP2K7 dan SOS1) menurun, menyebabkan berkurangnya proliferasi sel T. Ekstra-rilis sCD25 berikatan dengan IL-2 dan menghambat interaksinya dengan limfosit T, suatu peristiwa yang berdampak buruk pada ekspansi klon sel T.²⁰

Pada uji analisis RML didapatkan ada perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,005$. Hal ini juga dapat dilihat pada tabel 4.1 dan 4.3 yang menunjukkan angka tertinggi terdapat pada kelompok dengan PCR Positif dibandingkan pada kelompok PCR Negatif. Dapat dilihat dari hasil uraian data di atas terjadinya peningkatan RML pada pasien Positif Covid-19 dibandingkan pada pasien Negatif Covid-19. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sangging, didapatkan hasil bahwa RML pada pasien Covid-19 yang parah dan meninggal mengalami peningkatan sebanyak 82% dibandingkan dengan pasien yang sembuh hanya 18%.²¹

Monosit dan makrofag sebagai target terapi intervensi disebutkan, sitokin yang diturunkan dari monosit dan makrofag dan kemokin dapat memainkan peran penting dalam patogenesis Covid-19. Makrofag alveolar residen memainkan peran protektif selama awal fase infeksi SARS-CoV-2. Pada infeksi saluran pernafasan mukosa, makrofag alveolar berfungsi sebagai pertahanan anti-virus pertama melalui IFN tipe produksi I. Monosit adalah leukosit utama yang tertarik ke alveolar ruang dalam respons awal terhadap infeksi virus pernapasan. Monosit dan makrofag dapat terinfeksi langsung oleh SARS-CoV-2. Proses yang bergantung ACE2 atau secara tidak langsung terinfeksi melalui tidak bergantung ACE2 jalur menggunakan LSIGN, DC-SIGN, CD147, ADE, dan fagositosis badan apoptosis yang mengandung virus. SARS-CoV-2 dapat menekan secara efektif respons IFN anti-virus di monosit dan makrofag.²¹

Hasil PCR positif mengkonfirmasi diagnosis Covid-19 karena jumlah virus SARS-CoV-2 yang terdeteksi cukup adekuat sehingga dapat terdeteksi oleh PCR. Hasil PCR negatif pada suspek Covid-19 tidak menghilangkan kemungkinan diagnosis Covid-19 karena terdapat kemungkinan jumlah virus pada

sampel tidak adekuat untuk terdeteksi oleh PCR. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah virus SARS-CoV-2 pada hasil PCR positif lebih kuat dibandingkan dengan pasien PCR negatif. Jumlah virus ini kemungkinan mempunyai korelasi dengan perubahan pada sistem imun dan alterasi leukosit sehingga berpengaruh terhadap RML.^{22,23}

Perbedaan RML pada pasien Covid-19 PCR positif dapat menjadi parameter pemeriksaan yang dapat dipertimbangkan untuk menilai keparahan dan *viral load* apabila ketersediaan alat PCR masih menjadi kendala. Pemeriksaan hematologi umumnya lebih mudah dan murah dibandingkan alat PCR walaupun belum dapat menggantikan alat PCR sebagai baku emas untuk diagnosis Covid-19 hingga saat ini.

KESIMPULAN

Peningkatan RML pada pasien Covid-19 PCR positif dibandingkan dengan pasien Covid-19 PCR negatif menggambarkan adanya perubahan sistem imun yang melibatkan sel monosit dan limfosit yang kemungkinan berperan dalam melawan virus SARS-Cov-2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Handayani D, Hadi DR, Isbaniah F, Burhan E, Agustin H. Corona Virus Disease 2019. *Jurnal Respirologi Indonesia*. 2020;40(2): 119-129. doi:10.36497/jri.v40i2.101
2. Haimovich AD, Ravindra NG, Stoytchev S, et al. Development and Validation of the Quick COVID-19 Severity Index: A Prognostic Tool for Early Clinical Decompensation. *Annals of Emergency Medicine*. 2020;76(4): 442-453. doi:10.1016/j.annemergmed.2020.07.022
3. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 43. *Published online* 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200303-sitrep-43-covid-19.pdf>
4. Taj S, kashif A, Arzinda Fatima S, Imran S, Lone A, Ahmed Q. Role of hematological parameters in the stratification of COVID-19 disease severity. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021;62: 68-72. doi:10.1016/j.amsu.2020.12.035
5. Lestari KF, Januarista A. Hubungan Dukungan Sosial dengan Tingkat Stres pada Pasien Terkonfirmasi Positif Covid-19 di Kota Palu Provinsi Sulawesi Tengah: Association of Social Supports and Stress Level Toward Positive Covid-19 Patient in Palu, Central Sulawesi Province. *Jurnal Surya Medika (JSM)*. 2022;8(2): 106-111. doi:10.33084/jsm.v8i2.3442
6. Covid-19 – DINKES PROV SULTENG. *Accessed February 12, 2024*. <https://dinkes.sultengprov.go.id/category/covid-19/>
7. Christina BBH, Fransisca C, Kristin K, Caroline, Sudiono J. Peran Monosit (Makrofag) Pada Proses Angiogenesis Dan Fibrosis. *PROSIDING SEMINAR NASIONAL CENDEKIAWAN*. *Published online April 14, 2016*. doi:10.25105/semnas.v0i0.239
8. Faris M. Potensi Immunodulator Ekstrak Cengkeh pada Kadar Limfosit dan Makrofag sebagai Mekanisme Pertahanan Tubuh. *Khazanah*. 2020;12(1). doi:10.20885/khazanah.vol12.iss1.art8
9. Szklanna PB, Altaie H, Comer SP, et al. Routine Hematological Parameters May Be Predictors of COVID-19 Severity. *Frontiers in Medicine*. 2021;8. *Accessed March 8, 2024*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.682843>
10. Fors M, Ballaz S, Ramirez H, et al. Sex-Dependent Performance of the Neutrophil-to-Lymphocyte, Monocyte-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte and Mean Platelet Volume-to-Platelet Ratios in Discriminating COVID-19 Severity. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9. *Accessed*

- March 8, 2024.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.822556>
11. Şener G, Bayrak T, Coşkun C, Bayrak A. Neutrophil Lymphocyte Ratio, Monocyte Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio in Covid-19 Patients. *Clin Lab.* 2022;68(03/2022). doi:10.7754/Clin.Lab.2021.21063912.
 12. Dahlwi H, Zaini R, Almeahadi M. WBCs, Neutrophils to Lymphocytes, Monocytes to Lymphocytes and Platelets to Lymphocytes Ratios to Predict the Severity of Covid-19 Cases among Intensive Care Unit Patients. *Act Scie Medic.* 2021;5(9): 57-62. doi:10.31080/ASMS.2020.05.1005
 13. Elviani R, Anwar C, Sitorus RJ. Gambaran Usia Pada Kejadian Covid-19. *Jambi Medical Journal: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan.* 2021;9(2): 204-209. doi:10.22437/jmj.v9i1.11263
 14. Daud ML, Nelwan JE, Ratag BT. Hubungan Antara Umur Dan Jenis Kelamin Dengan Kejadian Coronavirus Disease-19 Di Kota Bitung Tahun 2020. *KESMAS: Jurnal Kesehatan Masyarakat Universitas Sam Ratulangi.* 2022;11(1). Accessed January 29, 2024. <https://ejournal.unsrat.ac.id/v3/index.php/kemas/article/view/39215>
 15. Samsudin R, Sastrawan IGA, Ardanayasa IGRS, Aryana IGPS. Korelasi pemeriksaan darah lengkap dengan derajat keparahan COVID-19 pada pasien lansia di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Tabanan tahun 2021. *Intisari Sains Medis.* 2022;13(2): 421-425. doi:10.15562/ism.v13i2.1323
 16. Abers MS, Delmonte OM, Ricotta EE, et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight.* 6(1). doi:10.1172/jci.insight.144455
 17. Jannah R, Rizal S. Faktor yang memengaruhi luaran pasien COVID-19 yang dirawat di RSUD DR Zainoel Abidin Banda Aceh. Published online 2022.
 18. Patel M, Shahjin F, Cohen JD, et al. The Immunopathobiology of SARS-CoV-2 Infection. *FEMS Microbiol Rev.* 2021;45(6):fuab035. doi:10.1093/femsre/fuab035
 19. Elshazli RM, Toraih EA, Elgamal A, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One.* 2020;15(8): e0238160. doi:10.1371/journal.pone.023816
 20. Delshad M, Tavakolinia N, Pourbagheri-Sigaroodi A, Safaroghli-Azar A, Bagheri N, Bashash D. The contributory role of lymphocyte subsets, pathophysiology of lymphopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity in COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2021;95: 107586. doi:10.1016/j.intimp.2021.107586
 21. Sangging PRA, Tjiptaningrum A, Kurniati I, Syafrullah SC. Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit (NLR) dan Rasio Monosit Limfosit (MLR) dengan Prediktor Keparahan pada Pasien Covid-19. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung.* 2022;5(2). doi:10.23960/jkunila52%p
 22. Romão PR, Teixeira PC, Schipper L, et al. Viral load is associated with mitochondrial dysfunction and altered monocyte phenotype in acute severe SARS-CoV-2 infection. *International Immunopharmacology.* 2022;108: 108697. doi:10.1016/j.intimp.2022.108697
 23. Liu Y, Liao W, Wan L, Xiang T, Zhang W. Correlation Between Relative Nasopharyngeal Virus RNA Load and Lymphocyte Count Disease Severity in Patients with COVID-19. *Viral Immunology.* 2021;34(5): 330-335. doi:10.1089/vim.2020.0062