

## Korelasi Kadar Limfosit dengan Nilai P/F Rasio pada Pasien COVID-19 Derajat Berat

Yazid Bustomi,<sup>1,2</sup> Reza Widiyanto Sudjud,<sup>2</sup> Ardi Zulfariansyah<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rumah Sakit Dr. Abdul Radjak Cibitung, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, Indonesia

### Abstrak

Virus SARS-CoV-2 menyebabkan penyakit pernapasan akut yang disebut COVID-19 dan menyebabkan pandemi global. Limfopenia adalah salah satu kelainan laboratorium utama pada pasien COVID-19 derajat berat yang mengalami ARDS dengan penurunan P/F rasio. Penelitian ini bertujuan menganalisis korelasi kadar limfosit dengan P/F rasio pada pasien COVID-19 derajat berat. Penelitian dilakukan di ICU COVID-19 RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan menelusuri rekam medik pada periode Januari hingga Juli 2021. Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif menggunakan model pendekatan waktu secara longitudinal atau *time period approach*. Penilaian dilakukan pada saat subjek dirawat pada hari ke-1, 3, dan ke-7 di ICU COVID-19 RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Uji normalitas data numerik menggunakan uji Shapiro Wilk didapatkan hasil data berdistribusi tidak normal. Selanjutnya, pada penelitian ini dilakukan uji korelasi Spearman. Tidak terdapat korelasi antara kadar limfosit dan P/F rasio pada pasien COVID-19 derajat berat ( $p=0,125$ ;  $R=0,126$ ). Didapatkan sebagian besar pasien COVID-19 derajat berat memiliki kadar limfosit  $<1.000$  uL dan P/F rasio  $<150$  mmHg ( $p<0,05$ ). Simpulan, tidak terdapat korelasi antara kadar limfosit dan P/F rasio pada COVID-19 derajat berat, walaupun pada sebagian besar kasus COVID-19 derajat berat didapatkan penurunan limfosit dan P/F rasio.

**Kata kunci:** COVID-19; Limfosit; P/F rasio

## Correlation of Lymphocyte Levels with P/F Ratio Values in Patients with Severe COVID-19

### Abstract

The SARS-CoV-2 virus causes an acute respiratory illness called COVID-19 and causes a global pandemic. Lymphopenia is one of the significant laboratory abnormalities in severe COVID-19 patients with ARDS with a decreased P/F ratio. This study aimed to determine the correlation of lymphocyte levels with the P/F ratio in severe COVID-19 patients. The study was conducted in the COVID-19 ICU at Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung by tracing medical records from January to July 2021. This was an analytical observational study with a retrospective cohort design using a period approach model. The assessment was carried out when the subject was hospitalized on the 1st, third, and seventh day in the COVID-19 ICU of Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung. The numerical data normality test with the Shapiro-Wilk test showed that the data were not normally distributed. Furthermore, in this study, the Spearman correlation test was carried out. There was no correlation between lymphocyte levels and the P/F ratio in severe COVID-19 patients ( $p=0.125$  and  $R=0.126$ ). It was found that most of the severe COVID-19 patients had lymphocyte levels  $<1,000$  uL and a P/F ratio  $<150$  mmHg. In conclusion, there is no correlation between lymphocyte levels and the P/F ratio in severe COVID-19, although, in most cases of severe COVID-19, there is a decrease in lymphocytes and the P/F ratio.

**Keywords:** COVID-19; lymphocyte count; P/F ratio

**Korespondensi:** Yazid Bustomi, dr., SpAn-TI, Rumah Sakit Dr. Abdul Radjak Cibitung, Jalan Al-Huda Cikarang Jati No.61 Sukajaya, Bekasi, Indonesia, Tlpn. 021-89073730, Email: dr.yazidbustomi@gmail.com

## Pendahuluan

Pada tanggal 31 Desember 2019, *World Health Organization (WHO) China Country Office* melaporkan kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Sejak tanggal 11 Maret 2020, WHO menetapkan *Corona viruse disease-19 (COVID-19)* sebagai pandemi.<sup>1</sup>

*Severe acute respiratory syndrome-covid virus-2 (SARS-CoV-2)* menyebar melalui droplet infeksius yang masuk ke tubuh melalui membran mukosa dan berikatan dengan reseptor *human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)* yang diekspresikan terutama di paru, jantung, ginjal, usus, dan saluran kemih. Pada sebagian kasus reaksi inflamasi yang terjadi akibat infeksi virus SARS-CoV-2 dapat dikendalikan sehingga pasien tetap asimtomatik. Namun, pada sebagian kasus lain terjadi replikasi cepat SARS-CoV-2 di paru dan memicu respons imun yang kuat atau badai sitokin yang menyebabkan *acute respiratory distress syndrome (ARDS)* dan gagal napas sampai kematian.<sup>2,3</sup>

Derajat keparahan COVID-19 telah dikaitkan dengan kadar limfosit sebagai marker inflamasi pada pasien COVID-19. Limfopenia adalah kelainan laboratorium yang menonjol yang dilaporkan pada pasien *severe acute respiratory syndrome (SARS)* dan kondisi ini lebih sering terjadi pada pasien dengan kasus berat. Limfopenia juga diamati pada sekitar 60% pasien dengan Infeksi SARS-CoV-2 pada presentasi awal.<sup>4,5</sup>

Terdapat empat mekanisme potensial yang mengakibatkan defisiensi limfosit, yaitu (1) virus menginfeksi limfosit secara langsung, mengakibatkan kematian limfosit; (2) virus merusak organ limfatik yang mengakibatkan disfungsi limfosit serta kerusakan langsung organ seperti timus dan limpa; (3) sitokin inflamasi menyebabkan apoptosis limfosit; dan (4) limfosit dihambat oleh gangguan metabolisme seperti asidemia hiperlaktik.<sup>6</sup>

Limfopenia secara konsisten berkorelasi dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19 dan memiliki nilai prediksi terhadap kondisi

klinis. Dalam suatu analisis retrospektif didapatkan limfopenia selama perjalanan penyakit COVID-19 dikaitkan dengan ARDS dan pemulihan jumlah limfosit pada kasus berat dan kritis adalah tanda awal sebelum pasien mengalami perbaikan.<sup>5,7</sup>

*Acute respiratory distress syndrome* didefinisikan sesuai dengan kriteria WHO sebagai infeksi saluran pernapasan akut berat pada COVID-19 yang ditandai dengan pernapasan  $\geq 30$  kali per menit, saturasi oksigen  $\leq 93\%$  dengan udara bebas, rasio tekanan parsial oksigen arteri terhadap fraksi oksigen (P/F rasio)  $\leq 300$  mmHg, atau disertai komplikasi spesifik seperti syok septik, gagal napas, dan atau disfungsi organ.<sup>8</sup>

*Acute respiratory distress syndrome* pada COVID-19 terjadi akibat disregulasi respons imun terhadap SARS-CoV-2 yang mengakibatkan respons inflamasi berlebihan. Sistem kekebalan dan peradangan sangat berperan dalam proses infeksi SARS-CoV-2.<sup>5</sup> Respons awal tubuh terhadap infeksi SARS-CoV-2 diawali dengan aktivasi limfosit T sebagai pertahanan awal tubuh terhadap infeksi virus. Aktivasi limfosit T selanjutnya diikuti oleh aktivasi sitokin proinflamasi, pada sebagian kasus reaksi inflamasi ini pada tahap ini dapat dikendalikan sehingga pasien tetap asimtomatik dan sebagian kasus lain dapat mengakibatkan badai sitokin pada pasien COVID-19. Badai sitokin yang terjadi akibat respons inflamasi berlebihan mengakibatkan limfopenia melalui proses apoptosis dan kerusakan pada target organ terutama paru sehingga menyebabkan ARDS yang ditandai dengan penurunan P/F rasio. Oleh karena itu, limfopenia adalah salah satu kelainan laboratorium utama pada pasien COVID-19 derajat berat yang mengalami ARDS.

Berdasarkan latar belakang tersebut, dirasakan perlu meneliti korelasi limfopenia dengan P/F rasio pada pasien COVID-19 sebagai prediktor terjadi kerusakan paru berat atau ARDS. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi pada para klinisi dalam menentukan strategi terapi yang sedini-dininya pada pasien COVID-19.

## Subjek dan Metode

Penelitian ini menggunakan desain analitik observasional dengan rancangan kohort retrospektif. Subjek penelitian adalah pasien dengan diagnosis COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk eksklusi. Metode pengambilan data dilakukan secara retrospektif yang diambil dari penelusuran dokumen rekam medis pasien COVID-19 derajat berat yang dirawat di ruang *intensive care unit* RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien COVID-19 derajat berat yang dirawat di ruang *intensive care unit* RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dan dirawat  $\geq 7$  hari. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah data rekam medis pasien yang dibutuhkan tidak lengkap, pasien disertai dengan komorbid: penyakit imunokompromais (misalnya sistemik lupus eritematosus, reumatoid arthritis, *multiple sclerosis*, diabetes melitus tipe 1), penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), kanker, penyakit jantung bawaan, pasien pascaoperasi COVID-19 yang dirawat di ICU RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, dan pasien dalam kondisi hamil.

Penentuan besar sampel menggunakan rumus penentuan besar sampel untuk penelitian analitik korelatif dengan kesalahan tipe 1 ditetapkan sebesar 5%, hipotesisnya dua arah sehingga  $Z_{\alpha} = 1,96$  dan kesalahan tipe 2 ditetapkan sebesar 5% maka didapat nilai  $Z_{\beta} = 1,64$ . Jumlah sampel minimal yang dibutuhkan paling sedikit adalah sebesar 46 sampel, kemudian ditambah dengan 10% kemungkinan pengeluaran sampel sehingga jumlah sampel adalah  $46 + 4,6 = 50,6 \approx 50$  orang.

Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada bulan Januari sampai Juli 2021 setelah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung No. LB.02.01/X.2.2.1/18990/2021. Peneliti mengumpulkan sampel data rekam medik pasien COVID-19 derajat berat yang dirawat di ruang *intensive care unit* RSUP Dr. Hasan Sadikin

Bandung yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk eksklusi. Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara *simple random sampling*. Data penelitian dari rekam medis pasien meliputi usia, jenis kelamin, komorbid, hari sakit masuk ICU, luaran, dan nilai pemeriksaan laboratorium kadar limfosit saat perawatan hari ke-1, 3, dan 7 di ICU COVID-19, dan nilai P/F rasio saat perawatan hari ke-1, 3, dan 7 di ICU COVID-19. Data yang sudah terkumpul, kemudian dilakukan pengolahan. Data berskala kategorik seperti jenis kelamin, komorbid, dan luaran diberikan *coding* dan dipresentasikan sebagai distribusi frekuensi dan persentase. Data berskala numerik ditampilkan dalam bentuk median dan *range*. Analisis korelasi dipergunakan untuk membuktikan bahwa kadar limfosit memiliki korelasi dengan P/F rasio pada pasien COVID-19.

Tahap pertama analisis data dilakukan uji normalitas terhadap variabel dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk. Selanjutnya, data dilakukan uji statistik dengan menggunakan uji korelasi Pearson dengan alternatif uji korelasi Spearman. Hasil uji korelasi menentukan arah korelasi, kekuatan korelasi ( $r$ ), nilai  $p$ , dan kemaknaan klinis. Kriteria kemaknaan yang digunakan adalah nilai  $p$  dengan ketentuan apabila  $p < 0,05$  berarti signifikan atau bermakna secara statistik dan  $p > 0,05$  berarti tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik. Data yang diperoleh dicatat dalam formulir khusus kemudian diolah melalui program *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) versi 24.0 for Windows.

## Hasil

Penelitian retrospektif ini dilakukan terhadap 50 rekam medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi. Karakteristik pasien selama bulan Januari sampai Juli 2021 di ICU COVID-19 RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung didapatkan nilai tengah usia subjek penelitian ini 64 tahun dengan rentang usia 30–82 tahun. Jenis kelamin subjek penelitian ini didapatkan

**Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian**

Variabel	n=50
<b>Usia (tahun)</b>	
Median	64
Range (min-maks)	30-82
<b>Jenis kelamin</b>	
Laki-laki	34 (68%)
Perempuan	16 (32%)
<b>Komorbid</b>	
Hipertensi	22 (44%)
DM	49 (98%)
Asma	3 (6%)
Penyakit ginjal	3 (6%)
Penyakit jantung	3 (6%)
Lainnya	12 (24%)
<b>Hari sakit masuk ICU (hari)</b>	
Median	8
Range (min.-maks.)	5-15
Luaran	
Hidup	20 (40%)
Meninggal	30 (60%)

laki-laki lebih banyak dibanding dengan perempuan. Penyakit komorbid terbanyak yang dimiliki subjek pada penelitian ini adalah DM dan hipertensi. Gambaran hari sakit saat subjek masuk ICU COVID-19 memiliki nilai tengah hari ke-8 dengan hari sakit saat masuk ICU COVID-19 bervariasi dari hari ke-5-15. Luaran subjek penelitian setelah perawatan di ICU COVID-19 didapatkan subjek hidup sebanyak 20 pasien atau sebesar 40% dan meninggal sebanyak 30 pasien atau sebesar 60% (Tabel 1).

Pada penelitian ini, limfopenia didefinisikan sebagai jumlah limfosit <1.000 uL. Pada hari ke-1 perawatan di ICU COVID-19 didapatkan nilai tengah limfosit absolut sebesar 790 uL dengan nilai limfosit terendah 190 uL dan nilai tertinggi 1.720 uL. Subjek yang memiliki jumlah limfosit <1.000 uL sebanyak 34 subjek atau 68% dan subjek dengan jumlah limfosit >1.000 uL sebanyak 16 subjek atau 32% (Tabel 2).

Pada hari ke-3 perawatan di ICU COVID-19

didapatkan nilai tengah limfosit absolut sebesar 640 uL dengan nilai limfosit terendah 240 uL dan nilai tertinggi 2.190 uL. Subjek yang memiliki jumlah limfosit <1.000 uL adalah 38 subjek atau 76% dan subjek dengan jumlah limfosit >1.000 uL adalah 12 subjek atau 24% (Tabel 2).

Pada hari ke-7 perawatan di ICU COVID-19 didapatkan, nilai tengah limfosit absolut sebesar 885 uL dengan nilai limfosit terendah 140 uL dan nilai tertinggi 2.910 uL. Subjek yang memiliki jumlah limfosit <1.000 uL adalah 33 subjek atau 66% dan subjek dengan jumlah limfosit >1.000 uL adalah 17 subjek atau 34% (Tabel 2).

Nilai P/F rasio pada perawatan hari ke-1 di ICU COVID-19 memiliki nilai tengah sebesar 91,55 mmHg dengan nilai terendah P/F rasio 44 mmHg dan nilai tertinggi 222,3 mmHg dengan nilai P/F rasio <150 mmHg sebanyak 42 subjek (84%) dan nilai P/F rasio >150 mmHg sebanyak 8 subjek atau 16% (Tabel 3). Nilai P/F rasio pada perawatan hari ke-3 di ICU

**Tabel 2 Nilai Limfosit Absolut pada Subjek dengan COVID-19 Derajat Berat**

Limfosit	Kadar Limfosit (uL)	n=50		Nilai p
		Limfopenia	Non-Limfopenia	
<b>Limfosit hari ke-1</b>		34	16	0,000**
Median	790			
Range (min.-maks.)	190–1,720			
<b>Limfosit hari ke-3</b>		38	12	0,000**
Median	640			
Range (min.-maks.)	240–2,190			
<b>Limfosit hari ke-7</b>		33	17	0,000**
Median	885			
Range (min.-maks.)	140–2,910			

Keterangan: \* signifikansi <0,05 dan \*\* signifikansi <0,0001

COVID-19 memiliki nilai tengah sebesar 92,4 mmHg dengan nilai terendah P/F rasio 52,2 mmHg dan nilai tertinggi 256 mmHg dengan nilai P/F rasio <150 mmHg sebanyak 31 subjek (62%) dan nilai P/F rasio >150 mmHg sebanyak 19 subjek atau 38% (Tabel 3).

Nilai P/F rasio pada perawatan hari ke-7 di ICU COVID-19 memiliki nilai tengah sebesar 104,1 mmHg dengan nilai terendah P/F rasio 40,7 mmHg dan nilai tertinggi 283 mmHg dengan nilai P/F rasio <150 mmHg sebanyak 41 subjek (82%) dan nilai P/F rasio >150 mmHg sebanyak 9 subjek atau 18% (Tabel 3).

Berdasarkan hasil uji korelasi Spearman antara kadar limfosit dengan nilai P/F rasio pada COVID-19 derajat berat didapatkan nilai R sebesar 0,126 dan nilai p=0,125. Hal ini menunjukkan korelasi antara kadar limfosit dengan nilai P/F rasio pada COVID-19 derajat berat yang tidak signifikan dengan arah korelasi positif dan nilai yang sangat kecil sehingga dapat diabaikan.

### Pembahasan

Angka kejadian COVID-19 derajat berat pada

**Tabel 3 Gambaran P/F Rasio pada Subjek dengan COVID-19 Derajat Berat**

Variabel	Nilai P/F Rasio (mmHg)	n=50		Nilai p
		P/F rasio <150	P/F rasio >150	
<b>P/F Rasio hari ke-1</b>		42	8	0,000**
Median	91,55			
Range (min.-maks.)	44–222,3			
<b>P/F Rasio Hari ke-3</b>		31	19	0,000**
Median	92,4			
Range (min.-maks.)	52,2–256			
<b>P/F Rasio Hari ke-7</b>		41	9	0,000**
Median	104,1			
Range (min.-maks.)	40,7–283			

Keterangan: \* signifikansi <0,05 dan \*\* signifikansi <0,0001

penelitian ini lebih banyak terjadi pada usia pertengahan (30–59 tahun) dan lanjut usia (60–82 tahun) dengan persentase laki-laki lebih banyak dibanding dengan perempuan (Tabel 1). Pada rentang usia ini didapatkan imunitas tubuh yang semakin menurun secara progresif dengan penurunan total sel B dan sel T dibanding dengan usia muda. Usia lanjut juga dikaitkan dengan kondisi yang disebut *immunosenescent* atau disfungsi imunitas pada usia lanjut umumnya terjadi inflamasi kronis level rendah akibat kombinasi penurunan imunitas tubuh, paparan terhadap antigen secara terus menerus, serta peningkatan produksi sitokin proinflamasi dari *senescent T cells* dan makrofag.<sup>9</sup> Pria lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 dibanding dengan wanita dikarenakan konsentrasi ACE-2 plasma pada pria lebih tinggi daripada wanita, hal ini mencerminkan ekspresi jaringan yang lebih tinggi dari reseptor ini untuk terpapar infeksi COVID-19.<sup>10,11</sup>

Kormorbid yang paling umum dari kasus yang terkonfirmasi derajat berat dan kasus kematian dalam penelitian ini mirip dengan data penelitian yang dilakukan di Jakarta, yaitu hipertensi dan diabetes melitus.<sup>12</sup> Penelitian multisenter di China juga mengungkapkan bahwa hipertensi dan DM tipe 2 merupakan komorbid paling banyak pada pasien lanjut usia dengan COVID-19.<sup>11</sup> Analisis retrospektif terhadap pasien COVID-19 menunjukkan bahwa jumlah reseptor ACE-2 pada individu dengan hipertensi dan DM tipe 2 lebih tinggi dibanding dengan individu tanpa hipertensi dan DM tipe 2.<sup>13,14</sup> Pada pasien dengan komorbid DM didapatkan peningkatan reseptor ACE-2 yang dikaitkan dengan pradangan kronis, aktivasi sel endotel, dan resistensi insulin sehingga menyebabkan sistem kekebalan bawaan terganggu dan kondisi proinflamasi yang ditandai dengan respons sitokin yang berlebihan terhadap suatu infeksi sehingga membuat pasien COVID-19 jatuh ke derajat berat bahkan kritis dan menyebabkan kematian.<sup>13,14</sup>

Hasil pada suatu penelitian meta-analisis menunjukkan bahwa nilai limfosit yang rendah pada pasien COVID-19 berhubungan

dengan kasus COVID-19 derajat berat, peningkatan kejadian mortalitas, ARDS, dan kebutuhan perawatan di ICU.<sup>8</sup> Pada penelitian ini didapatkan nilai limfosit yang rendah pada sebagian besar kasus dengan derajat berat. Pada hari pertama perawatan didapatkan 34 pasien (68%) memiliki nilai limfosit <1.000 uL, pada hari ketiga perawatan didapatkan 38 pasien (76%) mempunyai nilai limfosit <1.000 uL, dan pada hari ketujuh perawatan didapatkan 33 pasien (66%) memiliki nilai limfosit <1.000 uL (Tabel 2). Pada kondisi COVID-19 kasus berat didapatkan kondisi limfosit yang menurun yang terjadi akibat proses hemofagositosis, apoptosis/piroptosis, sekuestrasi, penurunan hematopoiesis, dan kematian limfosit akibat terinfeksi oleh SARS-CoV-2. Limfopenia, mengakibatkan gangguan sistem pertahanan tubuh adaptif yang berfungsi membunuh dan membersihkan virus SARS-CoV-2 dalam tubuh.<sup>15</sup> Akibatnya, replikasi SARS-CoV-2 menjadi cepat dan memicu badai sitokin yang menyebabkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan gagal napas sampai kematian.<sup>15</sup>

Pada penelitian ini didapatkan nilai P/F rasio yang rendah pada sebagian besar kasus dengan derajat berat. Pada hari pertama perawatan didapatkan 42 pasien (84%) memiliki nilai P/F rasio <150 mmHg, pada hari ketiga perawatan didapatkan 37 pasien (74%) memiliki nilai P/F rasio <150 mmHg, dan pada hari ketujuh perawatan didapatkan 41 pasien (82%) memiliki nilai P/F rasio <150 mmHg (Tabel 3). Patofisiologi ARDS dan cedera paru COVID-19 terjadi akibat penurunan komplians parenkim paru, vaskulopati, hiperkoagulasi, *alveolar flooding*, dan gangguan pertukaran gas.<sup>16,17</sup> Konsekuensi dari perubahan struktur dan histologi alveolus mengakibatkan gangguan pertukaran gas, peningkatan kerja pernapasan, dan dispnea yang mengarah pada gagal napas. *Alveolar flooding* bersama dengan cedera pembuluh darah paru menghasilkan *V/Q mismatch* yang selanjutnya berakibat pada penurunan PaO<sub>2</sub> dan peningkatan kebutuhan FiO<sub>2</sub>.<sup>16</sup>

Pada penelitian ini tidak terdapat korelasi signifikan antara kadar limfosit dan nilai P/F

rasio ( $p=0,125$ ;  $R=0,126$ ; Tabel 4). Selama infeksi SARS-CoV-2 sistem kekebalan menjadi aktif, baik berupa sistem kekebalan alami dan adaptif, menghasilkan peradangan lokal akibat perekrutan monosit, sel dendritik, (DC), pembunuh alami (NK), sel T dan B. Ketika mekanisme peradangan tersebut berlanjut, sitokin dan kemokin yang dihasilkan akan menarik makrofag dan neutrofil ke dalam jaringan yang terinfeksi sehingga rekasi inflamasi akan menjadi lebih berat dan badai sitokin terjadi.<sup>15,18,19</sup> Tingkat keparahan kerusakan paru berkorelasi dengan infiltrasi paru yang luas dari neutrofil dan makrofag. Sel-sel ini dalam darah perifer pasien ditemukan dalam jumlah yang besar. Neutrofil adalah sumber utama kemokin dan sitokin yang dapat menghasilkan badai sitokin sehingga menyebabkan ARDS dengan penurunan P/F rasio.<sup>18,19</sup>

Pada kasus COVID-19 derajat berat terjadi limfopenia berat diakibatkan oleh proses hemofagositosis, apoptosis atau piroptosis, sekuestrasi, penurunan hematopoiesis, dan kematian limfosit akibat terinfeksi oleh SARS-CoV-2 yang mengakibatkan ketidakmampuan memberikan kekebalan antivirus yang efektif untuk membersihkan SARS-CoV-2.<sup>15</sup> Karena penyebab limfopenia multifaktorial dan kerusakan paru terjadi akibat badai sitokin terutama dari neutrofil maka pada penelitian ini didapatkan kadar limfosit tidak memiliki korelasi secara langsung dengan nilai P/F rasio.

## Simpulan

Tidak terdapat korelasi antara kadar limfosit dan P/F rasio pada COVID-19 derajat berat, walaupun pada sebagian besar kasus COVID-19 derajat berat didapatkan penurunan limfosit dan P/F rasio.

## Daftar Pustaka

1. Sugihantono A, Burhan E, Samuedro E, Rinawati W, Ginanjar E, Soeroto AY, dkk. Pedoman pencegahan dan pengendalian

- corona virus disease 2019 (COVID-19). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Juli 2020;5:19–21. [Internet] 2021 [diunduh 20 Agustus 2021]. Tersedia dari: [https://covid19.go.id/Juli/REV-05\\_Pedoman\\_P2\\_COVID19.pdf](https://covid19.go.id/Juli/REV-05_Pedoman_P2_COVID19.pdf).
2. Fatoni AZ, Rakhmatullah R. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) pada pneumonia COVID-19. *J Anaesth Pain*. 2021;2(1):11–24.
3. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol*. 2020;215:1–7.
4. Liu J, LI H, Luo M, Liu J, Wu L, Lin X, dkk. Lymphopenia predicted illness severity and recovery in patients with COVID-19: A single-center, retrospective study. *PLoS One*. 2020;15(11):1–15.
5. Zou Z, Chen R, Ren D, Yu BJ, Feng YW, Wu M. Persistent lymphopenia after diagnosis of COVID-19 predicts acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study. *Research Square*. 2019.
6. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Tang YQ, Wang Q, dkk. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(3):16–8.
7. Zou Z, Chen R, Ren D, Yu BJ, Feng YW, Wu M. Persistent lymphopenia after diagnosis of COVID-19 predicts acute respiratory distress syndrome : A retrospective cohort study. *Research Square*. 2019.
8. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): Systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2020;8(1):1–10.
9. Azwar MK, Setiati S, Rizka A, Fitriana I, Saldi SRF, Safitri ED. Clinical profile of elderly patients with COVID-19 hospitalised in Indonesia's National General Hospital. *Acta Med Indones*. 2020;52(3):199–205.
10. Mahayasa DP, Putri AK. Maskulinitas dan Pandemi COVID-19: Studi kasus Pakistan. *Jurnal Hubungan Internasional*. 2020 Nov 28;13(2):163–84.
11. Azwar MK, Setiati S, Rizka A, Fitriana I, Saldi SRF, Safitri ED. Clinical profile of elderly patients with COVID-19 hospitalised in

- Indonesia's National General Hospital. *Acta Med Indones*. 2020;52(3):199–205.
12. Surendra H, Elyazar IR, Djaafara BA, Ekawati LL, Saraswati K, Adrian V, dkk. Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: a hospital-based retrospective cohort study. *Lancet Reg Heal West Pac*. 2021;9:100108.
  13. Gao Y dong, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Azkur AH, Azkur D, dkk. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy*. 2021;76(2):428–55.
  14. De Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, De Souza FD, Rodacki M, dkk. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12(1):1–12.
  15. Van Eijk LE, Binkhorst M, Bourgonje AR, Offringa AK, Mulder DJ, Bos EM, dkk. COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. *J Pathol*. 2021;254(4):307–31.
  16. Swenson KE, Swenson ER. S Pathophysiology of acute respiratory distress syndrome and COVID-19 lung injury. *Crit Care Clin*. 2021;37(4):749–76.
  17. Hussain M, Syed SK, Fatima M, Shaukat S, Alqahtani AM, Alqahtani T, dkk. Acute respiratory distress syndrome and COVID-19: a literature review. *J Inflamm Res*. 2021;14: 7225–42.
  18. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, dkk. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–43.
  19. Callender LA, Curran M, Bates SM, Mairesse M, Weigandt J, Betts CJ. The impact of pre-existing comorbidities and therapeutic interventions on COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:1–16.