

**HUBUNGAN KADAR LIMFOSIT DAN D-DIMER TERHADAP DERAJAT
KEPARAHAN PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19 di RSUD DR. PIRNGADI KOTA
MEDAN TAHUN 2020-2021**

Ruth Wydia¹, Renatha Nainggolan², Elizabeth Girsang³

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia

² Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia

³ Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Methodist
Indonesia

email: ruthwydia1994@gmail.com

ABSTRACT

Background: *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) is caused by an Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The body contains immune cells called lymphocytes; when their numbers decrease, an infection is often present. D-dimer is a byproduct of fibrinolysis produced by the fibrinolytic system. D-dimer concentrations may exceed normal values when the body is inflamed.*

Research Objectives: *to ascertain if levels of lymphocytes and D-dimer are associated to the severity of COVID-19.*

Research Method: *The type of research used is a cross-sectional design with employed observational analytical metrics.*

Research Results: *The findings of the study employing 291 samples showed a substantial correlation between the severity of verified COVID-19 patients and a low proportion of lymphocyte cells, with p-values of 0.000, and a significant correlation between that severity and a high D-dimer, with p-values of 0.000.*

Conclusion: *Due to this study, it was found that there was a correlation between lymphocyte levels and the degree of severity in patients with confirmed COVID-19, specifically a decrease in the percentage of lymphocytes with increasing severity of patients with confirmed COVID-19 and a correlation between the severity of patients with confirmed COVID-19 and the D-dimer value, i.e., the more serious the verified COVID-19 patient, the higher the D-dimer value.*

Keywords: *lymphocytes, virus, D-dimer, and level of severity.*

ABSTRAK

Latar belakang : *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) yaitu suatu penyakit yang disebabkan oleh infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Limfosit ialah sel imunitas di dalam tubuh, saat tubuh mengalami penurunan jumlah limfosit menandakan adanya infeksi yang terjadi di dalam tubuh. D-dimer ialah suatu produk akhir daripada sistem fibrinolitik pada saat terjadinya fibrinolisis. Pada saat tubuh mengalami inflamasi di dalam tubuh, kadar D-dimer dapat meningkat dari nilai normal.

Tujuan Penelitian : Untuk melihat adakah hubungan kadar limfosit dan D-dimer terhadap derajat keparahan COVID-19

Metode Penelitian : Riset berikut menggunakan pengukuran analitik observasional, dengan desain *cross sectional*.

Hasil Penelitian : Hasil riset dari 291 sampel menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara limfosit dengan derajat keparahan pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan $p\text{-values} = 0,000$ dan adanya hubungan yang signifikan antara D-dimer dengan derajat keparahan pasien terkonfirmasi COVID-19 $p\text{-values} = 0,000$

Kesimpulan : Disimpulkan bahwa dari riset berikut ini ditemukan adanya hubungan kadar limfosit akan derajat keparahan pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 yaitu turunnya persentasi limfosit dengan semakin memberatnya derajat keparahan pasien terkonfirmasi COVID-19 dan hubungan nilai D-dimer terhadap derajat keparahan pasien yang terkonfirmasi COVID-19, yaitu tingginya nilai D-dimer dengan semakin beratnya derajat keparahan pasien terkonfirmasi COVID-19.

Kata kunci : D-dimer, derajat keparahan, limfosit, virus.

PENDAHULUAN

Pada saat Desember 2019, dilaporkan bahwa terjadi sebuah kasus pneumonia yang tidak diketahui secara pasti untuk penyebabnya di negara China. Awal pelaporan ada sebanyak 44 kasus yang terjadi, dan jumlahnya semakin bertambah hingga pada Desember 2022 jumlah untuk kasus ini sudah mencapai ratusan juta. Pada Februari 2020 dilansir dari *World Health Organization* (WHO), untuk virus baru penyebab kasus ini dinamakan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (Sars-CoV-2) (Erlina et al., 2020)

Dilansir dari *World Health Organization* (WHO) melaporkan per tanggal 05 Desember 2022 terdapat sebanyak 657.972.911 untuk

kejadia terkonfirmasi positif COVID-19 dengan jumlah kematian yaitu sebanyak 6.642.832 (World Health Organization, 2022).

Untuk kasus pertama Indonesia, dilaporkan pada 02 Maret 2020, yang dikarenakan adanya kontak dengan orang asing yang terkonfirmasi COVID-19 (Handayani et al., 2020). Di Indonesia per tanggal 05 Desember 2022 dikutip dari Kementerian Kesehatan Indonesia, terdapat sebanyak 6.728.402 kasus terkonfirmasi dan sebanyak 160.119 kasus kematian. Dan di Sumatera Utara, per tanggal 31 Desember 2021 terdapat sebanyak 106.119 kasus terkonfirmasi dan terdapat sebanyak 2.893 kasus kematian (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2022).

Tujuan daripada penelitian ini yaitu untuk melihat hubungan jumlah nilai limfosit dan D-dimer akan derajat keparahan pasien terkonfirmasi COVID-19.

TINJAUAN PUSTAKA

SARS-CoV-2 ialah sebuah virus varian baru *Coronavirus* yang dapat menjangkit hewan dan juga manusia. Virus ini menyerang dan mengganggu organ pernapasan dan menyebabkan infeksi pada parenkim paru-paru (Humairo et al., 2021). Dan virus ini memiliki masa inkubasi yaitu kurun waktu 2 hari hingga 2 minggu sesudah adanya kontak maupun paparan dengan pajanan (Graham et al., 2020).

SARS-CoV-2 yaitu virus RNA tunggal positif, memiliki kapsul dan bersegmen. Virus ini masuk ke dalam kelompok keluarga *coronaviridae* dan termasuk ke dalam ordo *nidovirales*. Glikoprotein S ialah protein antigen pada virus ini, juga termasuk struktur utama untuk replikasi gen (Erlina et al., 2020). *Coronavirus* bersatu dengan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE-2) didalam tubuh kemudian menyerang sel targetnya. *Coronavirus* dapat ditularkan melalui droplet dan masuk ke dalam tubuh melalui organ pernapasan (Gennaro & Pizzol, 2020).

Pada penyakit COVID-19 memiliki beberapa gejala klinis. Untuk pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan derajat ringan hingga sedang memiliki gejala klinis seperti demam, pilek, batuk, myalgia, *fatigue*, dan nyeri tenggorokan (Graham et al., 2020). Untuk pasien

terkonfirmasi COVID-19 dan mengalami derajat berat biasanya memiliki gejala klinis seperti demam, batuk, pilek, dan juga ditambah dengan salah satu dari gejala berikut: 1. Pernapasan cepat (*distress* pernapasan), yaitu kecepatan bernapas melebihi 30 kali/menit; 2. Saturasi Oksigen kurang dari 93% dalam keadaan istirahat; 3. Tekanan parsial oksigen arteri (PaO₂) / konsentrasi oksigen (FiO₂) kurang dari 300mmHg (Qin et al., 2020).

Pemeriksaan untuk membantu menegakkan diagnosis daripada COVID-19 adalah dengan mempergunakan metode molekuler yaitu *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) seperti melakukan test *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). Selain itu, pemeriksaan serologi dan hematologi juga menjadi salah satu cara untuk identifikasi virus COVID-19 (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

Limfosit merupakan salah satu sel imun yang terdapat didalam tubuh, selain itu juga limfosit termasuk sel yang mengeluarkan reseptor antigen yang spesifik, dan merupakan mediator imunitas adaptif didalam tubuh (Guan et al., 2020). Sel limfosit B adalah satu-satunya sel imun yang dapat memproduksi antibodi dan memiliki tanggung jawab untuk imunitas humoral (Guan et al., 2020). Sel limfosit T adalah sel yang diproduksi pada timus. Limfosit T kemudian dibagi menjadi dua yakni, sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺. Untuk Sel T CD4⁺ juga disebut sel T *helper*, karena tugas daripada sel ini adalah membantu limfosit B. Namun untuk sel T CD8⁺ diketahui sebagai sel T sitotoksik karena bersifat

membunuh (Tan et al., 2020). Limfopenia yakni suatu keadaan jumlah daripada limfosit didalam tubuh mengalami penurunan atau jumlah total sel limfosit $<1500 \text{ sel/mm}^3$ (Guan et al., 2020). Nilai limfosit pada tubuh mampu digunakan sebagai nilai prognostik dalam menentukan derajat keparahan dari penyakit COVID-19.

D-dimer merupakan suatu produk akhir dari sistem fibrinolitik pada saat terjadinya fibrinolisis. D-dimer adalah suatu molekul yang dihasilkan melalui turunan ikatan silang saat fibrinolisis. Pada saat membentuk D-dimer memerlukan tiga aktivitas enzim yaitu, trombin, aktivasi faktor XIII (faktor XIII a), dan plasmin. Pada saat terjadinya infeksi didalam tubuh, sel endotel yang telah teraktivasi oleh IL-3 dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF) akan melepaskan sitokin dan menyebabkan banyaknya trombosit yang bekerja dan saling berikatan. Selain daripada itu, trombosit yang berikatan juga akan melepaskan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), dan menyebabkan perangsangan sel endotel untuk meningkatkan pengeluaran faktor jaringan, juga salah satu pengaktif utama pada sistem koagulasi (Guan et al., 2020). Tingginya nilai D-dimer mengindikasikan adanya trombotis yang terjadi didalam tubuh (Yao et al., 2020).

METODE PENELITIAN

Pada penelitian menggunakan analitik observasional dengan menggunakan desain *cross sectional*. Adapun jumlah sampel yang didapatkan melalui rumus slovin pada penelitian ini yaitu sebanyak 291 sampel dari 1070 populasi

pasien yang dikonfirmasi positif COVID-19 pada RSUD Dr. Pirngadi.

Kriteria inklusi daripada penelitian yaitu pasien dengan hasil uji swab RT-PCR dinyatakan positif COVID-19 dan dirawat inap setelah melakukan pemeriksaan RT-PCR, memiliki rekam medis dengan kasus gejala ringan, sedang, dan berat, pasien berusia ≥ 18 tahun, dan melakukan pemeriksaan limfosit dan D-dimer. Variabel bebas pada penelitian yaitu, usia, jenis kelamin, nilai limfosit, dan nilai D-dimer. Sedangkan untuk variabel terikat peneliti adalah derajat klinis pada pasien yang dikonfirmasi COVID-19 melalui hasil RT-PCR.

HASIL

Tabel 1. Frekuensi dan Persentase Kadar Limfosit pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19

Kadar Limfosit	Frekuensi	Persentase (%)
Rendah	169	58,1
Normal-Tinggi	122	41,9
Total	291	100,0

Dalam tabel 1 terlihat kadar limfosit pada pasien terkonfirmasi COVID-19 terbanyak banyak adalah penurunan kadar limfosit dengan frekuensi 169 orang (58,1 %), dan kemudian diikuti dengan kadar limfosit normal-tinggi dengan frekuensi 122 orang (41,9 %)

Tabel 2. Frekuensi dan Persentase Kadar D-dimer Pasien Terkonfirmasi COVID-19

Kadar D-dimer	Frekuensi	Persentase (%)
Normal	125	43,0
Tinggi	166	57,0
Total	291	100,0

Tabel 2 memperlihatkan kadar D-dimer pasien terkonfirmasi COVID-19 terbanyak adalah kenaikan kadar D-dimer dengan frekuensi 166 orang (57 %), dan kemudian diikuti dengan kadar D-dimer normal dengan frekuensi 125 orang (43,0).

Tabel 3. Hubungan kadar limfosit dengan derajat keparahan pasien terkonfirmasi COVID-19

Kadar Limfosit	Derajat Keparahan			Sig (2-sided)
	Ringan	Sedang	Berat	
Rendah	2	110	57	0,000
Normal-Tinggi	80	37	5	
Total	82	147	62	

***uji menggunakan Chi-Square**

Hasil tabel 1 dari 169 pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dengan penurunan kadar limfosit di temukan 2 orang mengalami derajat keparahan ringan, 110 orang dengan derajat keparahan sedang, dan 57 orang dengan

derajat keparahan berat. Dari 122 pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dengan kadar limfosit normal-tinggi didapatkan sebanyak 80 orang dengan derajat keparahan ringan, 37 orang dengan derajat keparahan sedang, dan 5 orang dengan derajat keparahan berat. Berdasarkan hasil analisis data dengan menerapkan uji tabulasi silang *chi-square* diketahui hasil *sig* 0,000 ($p < 0,05$), ditemukan hubungan yang signifikan antara kadar limfosit dengan derajat keparahan COVID-19 di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

Tabel 4. Hubungan D-dimer dengan derajat keparahan pasien terkonfirmasi COVID-19

Kadar D-dimer	Derajat Keparahan			Sig (2-sided)
	Ringan	Sedang	Berat	
Normal	82	39	4	0,000
Tinggi	0	108	58	
Total	82	147	62	

***uji menggunakan Chi-Square**

Hasil dari tabel 2 dari 125 pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dengan nilai D-dimer normal didapati sebanyak 82 orang dengan derajat keparahan ringan, 39 orang dengan derajat keparahan sedang, dan 4 orang dengan derajat keparahan berat. Dan dari 166 pasien yang dikonfirmasi COVID-19 dengan hasil laboratorium nilai D-dimer yang meninggi didapatkan 108 orang dengan derajat keparahan sedang, dan 58 orang dengan derajat keparahan berat. Dari hasil dengan menerapkan uji tabulasi silang *chi-square* didapatkan nilai *sig* 0,000

($p < 0,05$) hal ini memperlihatkan hubungan bermakna erat yaitu nilai D-dimer dengan derajat keparahan COVID-19 di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan.

PEMBAHASAN

Sesuai terhadap hasil telitian yang dilakukan oleh Zhang *et al* tahun 2020 mengenai hubungan kadar limfosit dengan derajat keparahan COVID-19 dengan nilai *sig* 0,001 ($p < 0,05$). Pengelompokkan daripada derajat keparahan pada pasien COVID-19 sangat berguna untuk menilai dan mendukung dalam pengobatan pasien. Kemudian didalam tubuh limfosit ini sangat berperan untuk menentukan dan juga mempertahankan homeostasis imun dan respon inflamasi didalam tubuh. Mengetahui tentang mekanisme penurunan kadar limfosit dapat memberikan strategi yang efektif dan efisien untuk pengobatan COVID-19. Pada kasus COVID-19, virus dapat secara langsung menginfeksi sel limfosit, yang dapat mengakibatkan kematian daripada limfosit itu sendiri. Di dalam tubuh, saat virus menyerang sel target akan berikatan dengan reseptor ACE-2 yang juga terdapat di dalam limfosit. Pada saat terjadi sitokin inflamasi akan menyebabkan apoptosis limfosit sehingga membuat kadar limfosit semakin menurun dan keadaan pasien semakin memberat. Pasien COVID-19 yang mengalami peningkatan kadar asam laktat darah juga menyebabkan proliferasi limfosit (Zhang *et al.*, 2021).

Pendapat dari Zen *et al*, sel limfosit merupakan sel yang sangat bertindak besar dalam sistem imun, khususnya pada sistem imun spesifik. Limfosit B pada sistem imun akan menghasilkan antibodi, dan limfosit T akan membantu limfosit B untuk meningkatkan produksi daripada antibodi. Penurunan subset limfosit T perifer merupakan salah satu karakteristik pada pasien yang mengalami sindrom pernapasan akut yang berat (SARS). Pasien COVID-19 yang mengalami derajat yang berat biasanya akan memperlihatkan keadaan penurunan jumlah limfosit (limfopenia), aktivasi, dan disfungsi limfosit (Zen *et al.*, 2021).

Hasil analisis dari peneliti memiliki hasil yang sama dan sesuai terhadap hasil penelitian Yao *et al*, 2020 mengenai hubungan nilai D-dimer dengan derajat keparahan COVID-19 dengan nilai *sig* 0,000 ($p < 0,05$). D-dimer merupakan hasil akhir dari pemecahan fibrin oleh plasmin di dalam darah. Pada umumnya, baik secara patologis ataupun non-patologis mekanisme yang menyebabkan peningkatan produksi atau pemecahan fibrin akan meningkatkan kadar D-dimer di dalam plasma (Yao *et al.*, 2020).

Hasil analisis Zhou *et al*, menyatakan pasien yang memiliki kadar D-dimer > 1000 ng/mL mengalami hasil yang fatal daripada kasus COVID-19. Peningkatan D-dimer berkaitan dengan aktivitas koagulasi di dalam tubuh. Respon sitokin proinflamasi sistemik adalah mediator aterosklerosis yang membantu terjadinya rupture plak melalui inflamasi lokal,

induksi faktor pro-koagulan, dan perubahan hemodinamik yang menjadi penyebab predisposisi iskemia dan thrombosis. Selain itu, reseptor ACE-2 yang di ekspresikan pada miosit dan sel endotel vaskuler akan meningkatkan pengeluaran faktor jaringan, dan merupakan salah satu aktivator utama pada sistem koagulasi. Sehingga tubuh akan memberikan respon dengan melepaskan fibrin dan trombus (Zhou et al., 2020).

KESIMPULAN

Dari data dan hasil yang diperoleh dari penelitian mengenai hubungan kadar limfosit dan D-dimer terhadap derajat keparahan pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan tahun 2020-2021 dapat diambil kesimpulannya, ditemukan hubungan yang signifikan antara kadar limfosit dengan derajat keparahan pasien telah terkonfirmasi COVID-19, yaitu penurunan kadar limfosit dengan semakin memberatnya derajat keparahan pasien terkonfirmasi COVID-19 dan hubungan yang signifikan antara nilai D-dimer dengan derajat keparahan pasien yang terkonfirmasi COVID-19, yaitu meningkatnya nilai D-dimer terhadap semakin memberatnya derajat keparahan pasien terkonfirmasi COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

Erlina, B., Susilo, A., Nasution, S., & Agus, D. S. (2020). *Pedoman Tatalaksana COVID-19* (Edisi 2). PDPI.

- Gennaro, F., & Pizzol, D. (2020). Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.
- Graham, C. W., CS, D. C., B, C., & S, P. (2020). Novel Wuhan (2019-NCov) Coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med*.
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., & Ou, C. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*.
- Handayani, D., Pratiwi, A. Y., Isbaniah, F., & Burhan, E. (2020). *Penyakit Virus Corona 2019*. Respirologi.
- Humairo, A., Mariyam, A. Y., & Hasanah, N. (2021). Upaya Pencegahan Pemutusan Mata Rantai Penularan Virus Corona Di Yayasan Pondok Pesantren Al- Hanif Kota Tangerang Selatan. *Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat (PKM) Kreasi Mahasiswa Manajemen*, 36–42.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2022). Situasi COVID-19, Kondisi 05 Desember 2022. In *Kementerian kesehatan republik indonesia*.
- Kementerian Kesehatan RI. (2020). Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus Disease (COVID-19). *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, 9.
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K.,

- Wang, W., & Tian, D.-S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., & Ding, J. (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: A descriptive and predictive study. *PUBMED*.
- World Health Organization. (2022). *WHO Coronavirus Disease (COVID-19)*. WHO.
- Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., & Liu, K. (2020). D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study. *Journal of Intensive Care*.
- Zen, A., Nugraha Karsita, Y., Liana, P., & Bahar, E. (2021). Correlation of Absolute Lymphocyte Count with Severity of COVID-19 at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang. . . *Journal of Biomedicine and Translational Research*.
- Zhang, P., Du, W., Yang, T., & Zhao, L. (2021). Lymphocyte subsets as a predictor of severity and prognosis in COVID-19 patients. . . *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*.
- Zhou, F., T, Y., R, D., & G, F. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*.