

**SKRIPSI
TAHUN 2023**

**HUBUNGAN ANTARA RASIO LIMFOSIT MONOSIT DENGAN
OUTCOME PASIEN COVID-19 DI RS. UNHAS DAN RS. WAHIDIN
SUDIROHUSODO**



Winston Lesmana

C011201156

Pembimbing:

Dr. dr. M. Harun Iskandar, SpP(K), SpPD, K-P

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR

2023

**HUBUNGAN ANTARA RASIO LIMFOSIT MONOSIT DENGAN
OUTCOME PASIEN COVID-19 DI RS. UNHAS DAN RS. WAHIDIN
SUDIROHUSODO**

SKRIPSI

**Diajukan kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

**Winston Lesmana
C011201156**

**Pembimbing:
Dr. dr. M. Harun Iskandar, SpP(K), SpPD, K-P
NIP. 19750613 2008 12 1 002**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
TAHUN 2023**

HALAMAN PENGESAHAN

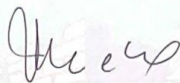
Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul:

**“HUBUNGAN ANTARA RASIO LIMFOSIT MONOSIT DENGAN *OUTCOME* PASIEN
COVID-19 DI RS. UNHAS DAN RS. WAHIDIN SUDIROHUSODO”**

Hari/Tanggal : Selasa, 14 November 2023
Waktu : 11.00 WITA
Tempat : Ruang Ujian Departemen Ilmu
Penyakit Dalam FK Unhas

Makassar, 14 November 2023

Mengetahui,



Dr. dr. Harun Iskandar, SpP(K), SpPD, K-P

NIP. 19750613 2008 12 1 002

HALAMAN PENGESAHAN

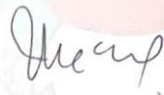
Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Winston Lesmana
NIM : C011201156
Fakultas/Program Studi : Kedokteran/ Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : Hubungan Antara Rasio Limfosit Monosit dengan *Outcome*
Pasien Covid-19 di RS. Unhas dan RS. Wahidin Sudirohusodo

**Telah Berhasil Dipertahankan Dihadapan Dewan Penguji dan Diterima Sebagai Bahan
Persyaratan Yang Diperlukan Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Pada
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**

Dewan Penguji


Pembimbing: Dr. dr. Harun Iskandar, SpP(K), SpPD, K-P


(.....)

Penguji 1: Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, SpPD, K-EMD


(.....)

Penguji 2: Dr. dr. Faridin HP, SpPD, K-R


(.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 14 November 2023

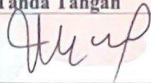
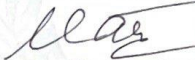

HALAMAN PENGESAHAN
SKRIPSI
“HUBUNGAN ANTARA RASIO LIMFOSIT MONOSIT DENGAN OUTCOME
PASIE COVID-19 DI RS. UNHAS DAN RS. WAHIDIN SUDIROHUSODO”

Disusun dan Diajukan Oleh:

Winston Lesmana

C011201156

Menyetujui,
Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	Dr. dr. Harun Iskandar, SpP(K), SpPD, K-P	Pembimbing	
2	Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, SpPD, K-EMD	Penguji 1	
3	Dr. dr. Faridin HP, SpPD, K-R	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan
Bidang Akademik dan Kemahasiswaan
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med., Ph.D., Sp.GK
NIP 19700821 199903 1 001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



dr. Ririn Nislawati, Sp.M, M.Kes
NIP 19700821 199903 1 001

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

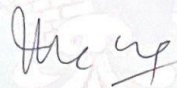
UNIVERSITAS HASANUDDIN

Skripsi dengan Judul:

“HUBUNGAN ANTARA RASIO LIMFOSIT MONOSIT DENGAN OUTCOME PASIEN
COVID-19 DI RS. UNHAS DAN RS. WAHIDIN SUDIROHUSODO”

Makassar, 14 November 2023

Mengetahui,



Dr. dr. Harun Iskandar, SpP(K), SpPD, K-P

NIP. 19750613 2008 12 1 002

HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Winston Lesmana
NIM : C011201156
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Dengan ini menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 14 November 2023

Yang Menyatakan,



Winston Lesmana

NIM C011201156

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2023**

Winston Lesmana

Dr. dr. Harun Iskandar, SpPD, SpP(K), K-P

**“HUBUNGAN ANTARA RASIO LIMFOSIT MONOSIT DENGAN
OUTCOME PASIEN COVID-19 DI RS. UNHAS DAN RS. WAHIDIN
SUDIROHUSODO”**

ABSTRAK

Latar Belakang: Covid-19 adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh corona virus yang ditemukan pada tahun 2019. Virus ini menyerang saluran pernapasan manusia dan menimbulkan gejala mulai dari asimtomatik hingga kematian akibat kegagalan organ. Covid-19 telah menjadi pandemi di dunia dan menyebabkan angka kematian yang tinggi. Profil hematologi adalah salah satu unsur penting dalam menentukan perkembangan penyakit Covid-19. Rasio limfosit monosit adalah salah satu parameter hematologi yang dapat diukur dalam menentukan perkembangan penyakit Covid-19.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara rasio limfosit monosit dengan outcome pasien Covid-19 di RS. Unhas dan RS. Wahidin Sudirohusodo.

Metode Penelitian: Penelitian ini menggunakan desain analitik bivariat, melalui penggunaan data sekunder berupa data rekam medik yang diambil secara *random sampling*, dengan jumlah sampel sebanyak 115 orang.

Hasil: Karakteristik dari sampel yang diambil pada penelitian ini terbagi atas laki-laki sebanyak 61 orang (53%), pada perempuan 54 orang (47%), berdasarkan usia < 60 tahun sebanyak 85 orang (74%), dan berusia \geq 60 tahun sebanyak 30 orang (26%), berdasarkan outcomenya, pasien yang sembuh sebanyak 59 orang (51%), dan meninggal sebanyak 56 orang (49%). Analisis dengan kurva ROC (AUC: 0,967) mendapatkan nilai cutoff rasio limfosit monosit (RLM) pada angka 2,15 dengan sensitivitas 93,2% dan spesifitas 92,9%. Dari 56 pasien yang meninggal, 52 orang memiliki RLM < 2,15, dan 4 orang memiliki RLM \geq 2,15, sedangkan dari 59 pasien yang sembuh, sebanyak 4 orang memiliki RLM < 2,15 dan sebanyak 55 orang memiliki RLM \geq 2,15. Didapatkan *p-value* sebesar 0,001

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang bermakna antara nilai RLM dengan outcome pasien Covid-19 di RS. Unhas dan RS. Wahidin Sudirohusodo

Kata Kunci: Covid-19, Outcome pasien Covid-19, Rasio Limfosit Monosit, RS. Unhas, RS. Wahidin Sudirohusodo

**FACULTY OF MEDICINE
HASANUDDIN UNIVERSITY
2023**

Winston Lesmana

Dr. dr. Harun Iskandar, SpPD, SpP(K), K-P

**“CORRELATION OF LYMPHOCYTE TO MONOCYTE RATIO WITH
OUTCOME OF COVID-19 PATIENTS AT HASANUDDIN UNIVERSITY
HOSPITAL AND
WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL”**

ABSTRACT

Background: Covid-19 is a disease caused by corona virus that is found in 2019. This virus attacks the respiratory system and caused various symptoms from asymptomatic until death because of multi organ failure. Covid-19 has become a pandemic in the world and has caused a lot of death. Hematologic profile is one of the most important element to determine the progress of Covid-19. Lymphocyte to monocyte ratio is one of the hematological profile that can be used to determine the progress of Covid-19.

Objective: To understand the correlation of lymphocyte to monocyte ratio with outcome of Covid-19 patients at Hasanuddin University Hospital and Wahidin Sudirohusodo Hospital.

Research Method: This study use an analytic bivariate design, using secondary data in the form of medical record collected through random sampling with a sample of 115 individuals.

Results: The characteristics of the sample is divided into male as many as 61 people (53%), female 54 people (47%), based on ages < 60 years as many as 85 people (74%), ≥60 years as many as 30 people (26%), based on the outcome, discharged patients as many as 59 people (51%), and death patients as many as 56 people (49%). The results of the ROC analysis (AUC: 0,937) obtained the cutoff of the lymphocyte to monocyte ratio (LMR) at 2,15 with 93,2% sensitivity and 92,9% specificity. From 56 death patients, 52 of them have LMR < 2,15 and 4 of them have LMR ≥ 2,15. From 59 discharged patient, 4 of them have LMR < 2,15 and 55 of them have LMR ≥ 2,15. *p-value* of 0,001 is found.

Conclusion: There is a meaningful relationship between LMR with outcome of Covid-19 patients at Hasanuddin University Hospital and Wahidin Sudirohusodo Hospital

Keywords: Covid-19, Outcome of Covid-19 patients, Lymphocyte to Monocyte Ratio, Hasanuddin University Hospital, Wahidin Sudirohusodo Hospital

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN ANTIPLAGIARISME	vii
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI.....	x
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Akademis	4
1.4.2 Manfaat Klinis	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Covid-19.....	5
2.1.1 Pengertian Covid-19	5
2.1.2 Etiologi Covid-19.....	5
2.1.3 Epidemiologi Covid-19.....	6
2.1.4 Patogenesis Covid-19.....	6
2.1.5 Respon Imun Terhadap Infeksi SARS-COV2	7
2.1.6 Gejala Klinis Covid-19	7
2.1.7 Derajat Klinis Covid-19.....	8

2.2 Leukosit.....	9
2.2.1 Definisi Leukosit.....	9
2.2.2 Fungsi Leukosit.....	9
2.3 Limfosit.....	10
2.3.1 Definisi Limfosit.....	10
2.3.2 Fungsi Limfosit.....	10
2.3.3 Jenis- Jenis Limfosit	11
2.4 Monosit	13
2.4.1 Definisi Monosit	13
2.4.2 Fungsi Monosit	13
2.5 Hubungan Rasio Limfosit Monosit dan Covid-19.....	14
BAB 3 KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL	16
3.1 Kerangka Teori.....	16
3.2 Kerangka Konsep.....	17
3.3 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	17
3.3.1 Rasio Limfosit Monosit	17
3.3.2 <i>Outcome</i> Covid-19	17
3.4 Hipotesis.....	17
BAB 4 METODE PENELITIAN	18
4.1 Desain Penelitian.....	18
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	18
4.2.1 Lokasi Penelitian.....	18
4.2.2 Waktu Penelitian.....	18
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	18

4.3.1 Populasi Target	18
4.3.2 Populasi Terjangkau.....	18
4.3.3 Sampel.....	19
4.3.4 Teknik Pengambilan Sampel	19
4.4 Kriteria Sampel	19
4.4.1 Kriteria Inklusi	19
4.4.2 Kriteria Eksklusi	19
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian	20
4.5.1 Jenis Data	20
4.5.2 Instrumen Penelitian	20
4.6 Manajemen Penelitian.....	20
4.6.1 Pengumpulan Data	20
4.6.2 Pengolahan dan Analisis Data.....	20
4.7 Etika Penelitian	22
4.8 Alur Pelaksanaan Penelitian.....	22
4.9 Jadwal Penelitian.....	23
4.10 Rencana Anggaran Penelitian	23
BAB 5 HASIL DAN PEMBAHASAN	25
5.1 Distribusi Karakteristik Sampel Pasien Covid-19	25
5.2 Korelasi Antara Rasio Limfosit Monosit dengan Outcome Pasien Covid-19	27
BAB 6 RINGKASAN DAN KESIMPULAN	30
6.1 Ringkasan.....	30
6.2 Kesimpulan	31
DAFTAR PUSTAKA	32

LAMPIRAN.....	37
LAMPIRAN 1 : Biodata Peneliti	37
LAMPIRAN 2 : Surat Pengantar Untuk Mendapatkan Rekomendasi Etik	38
LAMPIRAN 3 : Surat Rekomendasi Persetujuan Etik	39
LAMPIRAN 4 : Hasil Penelitian	40

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Covid-19 adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh *corona virus* yang baru ditemukan, Penyakit ini adalah suatu penyakit baru yang ditemukan di Wuhan, Tiongkok pada bulan Desember tahun 2019. Perkembangan penyakit ini sangat pesat sehingga sekarang telah menjadi pandemi di seluruh dunia (WHO,2021).

Corona virus adalah suatu kelompok virus yang menyebabkan infeksi pada saluran napas manusia mulai dari batuk, pilek, bahkan sampai gejala yang lebih serius seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). *Corona virus* yang baru saja ditemukan ini menjadi penyebab dari timbulnya penyakit Covid-19 ini (WHO,2021).

Covid-19 sendiri telah menjadi pandemi di dunia, dengan jumlah kasus yang sangat tinggi dan tersebar di seluruh penjuru dunia, bahkan hingga mencapai Indonesia, dan bahkan Provinsi Sulawesi Selatan. Selain jumlah kasus yang sangat tinggi, angka mortalitas yang ditimbulkan dari Covid-19 ini juga sangat tinggi, sehingga penyakit ini dalam sekejap langsung berubah menjadi masalah global

Gejala klinis Covid-19 memiliki tingkat keparahan yang beragam, mulai dari tanpa gejala/*asimtomatik* hingga kritis. Gejala yang diderita menentukan spektrum yang diderita oleh pasien tersebut, gejala yang dialami mulai dari

batuk, demam, sesak nafas, bahkan sampai kegagalan *multi* organ (Kemenkes, 2022).

Selain gejala klinis, profil hematologi juga memiliki peranan pada pasien Covid-19. Pada pasien Covid-19 ditemukan perubahan angka dari limfosit, trombosit, eosinophil, dan neutrophil (Gajendra,2022). Sehingga, parameter hematologi ini dapat menjadi salah satu aspek yang penting dalam menentukan tingkat keparahan dari gejala Covid-19.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mencari hubungan antara parameter hematologi terhadap tingkat keparahan gejala pada penderita Covid-19. Salah satu penelitian yang dilakukan di India menunjukkan bahwa terdapat angka rasio limfosit monosit yang lebih rendah pada pasien Covid-19 yang meninggal, dibandingkan dengan pasien yang hidup, dan terdapat hubungan yang signifikan antara rasio limfosit monosit tersebut dengan outcome pada pasien Covid-19 (Fayaz Ahmad dkk., 2022). Penelitian lain yang dilakukan di dalam negeri, tepatnya di Nusa Tenggara Timur, menunjukkan hasil yang serupa, pasien Covid-19 yang meninggal di rumah sakit memiliki rasio limfosit monosit yang lebih rendah, dibandingkan pada pasien Covid-19 yang hidup (Ade Ajeng dkk., 2023). Namun pada penelitian ini tidak terdapat hubungan yang signifikan berdasarkan uji statistik yang dilakukan

Berdasarkan data – data yang telah dikumpulkan di atas peneliti merasa bahwa data yang menunjukkan hubungan antara rasio limfosit monosit dengan outcome pasien Covid-19 masih sangat kurang. Oleh karena itu, peneliti mengajukan proposal penelitian yang berjudul “Hubungan Antara Rasio

Limfosit Monosit dengan Outcome Pasien Covid-19 di RS. Unhas dan RS. Wahidin Sudirohusodo.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan sebelumnya, maka rumusan masalah yang dikemukakan adalah bagaimana hubungan rasio limfosit monosit dengan outcome pasien Covid-19 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan rasio limfosit monosit dengan *outcome* pasien Covid-19

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui rasio limfosit monosit pasien Covid-19 di RS. Unhas dan RS. Wahidin Sudirohusodo
2. Mengetahui *outcome* pasien Covid-19 di RS. Unhas dan RS. Wahidin Sudirohusodo
3. Menganalisis hubungan rasio limfosit monosit dengan *outcome* pasien Covid-19

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Dengan adanya penelitian ini, diharapkan agar dapat memberikan informasi mengenai hubungan rasio limfosit monosit dengan *outcome* pasien Covid-19.

1.4.2 Manfaat Klinis

Dengan adanya penelitian ini, diharapkan agar dapat memberikan informasi klinis mengenai Covid-19, sehingga dapat menjadi landasan informasi untuk penanganan pasien Covid-19 secara optimal.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Covid-19

2.1.1 Pengertian Covid-19

Coronavirus Disease-2019 (Covid-19) adalah penyakit infeksi menular yang muncul di Wuhan, Cina pada 2019 lalu, penyakit ini disebabkan oleh Coronavirus jenis baru yang diberi nama Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-COV2), Coronavirus adalah virus yang dapat menyebabkan infeksi saluran nafas pada manusia mulai dari yang ringan sampai yang sangat berat (Kemenkes,2020).

2.1.2 Etiologi Covid-19

Covid-19 disebabkan oleh virus yang termasuk dalam keluarga Coronavirus. Coronavirus adalah virus yang bertipe virus RNA dengan strand positif dan memiliki bentuk seperti memiliki mahkota jika diamati melalui mikroskop. Virus ini memiliki subfamili *Orthocoronavirinae* dan famili *Coronaviridae*. Asal mula dari virus ini sendiri masih kurang jelas, tetapi banyak peneliti yang percaya bahwa virus ini berasal dari hewan, sehingga kemungkinan bahwa penyakit ini ditularkan melalui hewan. Melalui data genomic, struktur gen dari virus Coronavirus dipercaya berasal dari kelelawar, hal ini didukung dengan kesamaan gen yang mencapai 96%, dipercaya juga bahwa SARS-COV2 berkembang dari kelelawar lalu melalui *intermediate host* seperti

trenggiling dan minks lalu ke manusia. WHO juga baru saja merilis laporan bahwa asal mula dari virus ini tidak diketahui secara pasti, tetapi banyak hipotesis yang mendukung bahwa virus berasal dari hewan lalu ditularkan melalui *intermediate host* lalu ke manusia (Marco Cascella,2021).

2.1.3 Epidemiologi Covid-19

Covid-19 telah menjadi pandemi global, hal ini disebabkan oleh mudahnya penularan virus ini, yaitu melalui udara, sehingga orang – orang dapat dengan mudah tertular virus Covid-19 ini, hal inilah yang menjadi salah satu faktor tingginya angka prevalensi dari penyakit Covid-19 ini.

Covid-19 di tingkat global memiliki angka yang sangat tinggi. Di dunia Covid-19 telah mencapai angka 755 juta kasus, dengan kematian yang mencapai angka 6,8 juta jiwa. Sedangkan untuk di Indonesia sendiri, Covid-19 telah mencapai 6,73 juta kasus, dengan jumlah kematian sebanyak 161 ribu jiwa. Untuk daerah Sulawesi Selatan, kasus Covid-19 telah mencapai angka 143,338 kasus dan kematian yang mencapai angka 2,464 jiwa (WHO,2023).

2.1.4 Patogenesis Covid-19

SARS-COV2 memiliki struktur yang mirip dengan virus SARS-COV dan MERS-COV, karena terdiri dari 4 struktur protein utama yaitu *spike (S)*, *Envelope (E)* *Glycoprotein*, *Nucleocapsid (N)*, *Membrane (M) Protein*, dengan 16 protein nonstruktural serta 5-8 protein tambahan. SARS-COV2 masuk ke dalam tubuh manusia setelah S berikatan dengan

reseptor ACE2 yang banyak terdapat di epitel respiratorius, selain di epitel respiratorius, reseptor ACE2 juga banyak terdapat di organ lain seperti di esofagus, enterosit di ilium dll. Setelah berikatan dengan reseptor tersebut virus SARS-COV2 akan melakukan fusi dengan sel tubuh manusia dan masuk ke dalam sel (Jiang S,2020).

2.1.5 Respon Imun terhadap Infeksi SARS-COV2

Setelah virus tersebut masuk ke dalam tubuh manusia, maka virus tersebut akan mulai mengganggu respon imun normal manusia, hal ini akan menyebabkan terganggunya sistem imun dan memicu respon inflamasi. Respon inflamasi yang luas dapat kita temukan pada pasien Covid-19 yang berat dan kritis. Respon imun yang maladaptive akan memicu pelepasan sitokin, namun sitokin yang dihasilkan tidak mampu dikontrol hasilnya, sehingga menyebabkan badai sitokin yang berdampak lebih buruk terhadap kondisi penderita. Keberadaan virus Covid-19 di dalam tubuh seseorang menyebabkan perubahan profil hematologi pada orang tersebut, adapun profil hematologi yang terjadi adalah limfopenia, aktivasi dan difungsi limfosit, peningkatan neutrophil, penurunan eosinophil, monosit, dan basofil, serta peningkatan sitokin dan antibodi (terutama IgG) (Li Yang,2020).

2.1.6 Gejala Klinis Covid-19

Gejala yang ditimbulkan setelah orang terkena virus ini beragam, bisa saja orang yang terinfeksi virus ini tidak mengalami gejala ataupun disebut dengan asimtomatik, ada juga gejala – gejala ringan yang dialami seseorang saat terkena virus ini, yaitu berupa demam, batuk,

sakit tenggorokan, sakit kepala, nyeri otot, muntah, diare, tidak mampu membaui. Tetapi tidak hanya gejala ringan, banyak orang yang juga menderita gejala yang lebih berat, yaitu berupa penurunan saturasi oksigen hingga di bawah 94%. Sedangkan untuk pemeriksaan laboratoriumnya akan ditemukan peningkatan CRP, leukositosis, peningkatan D-Dimer dan meningkatnya LED (Zhu J,2020).

2.1.7 Derajat Klinis Covid-19

Menurut Kementerian Kesehatan, terdapat 5 derajat dari penyakit Covid-19, yaitu tanpa gejala (asimtomatis), gejala ringan, gejala sedang, gejala berat, dan kritis. Perbedaan pada masing – masing derajat klinis terdapat pada tingkat keparahan gejala yang dialami oleh seseorang.

Pasien yang mengalami gejala ringan akan mengalami gejala berupa demam, batuk, kelelahan, hilang nafsu makan, nafas pendek, *myalgia*, dan nyeri tulang tanpa disertai bukti *pneumonia* virus dan hipoksia, sedangkan jumlah frekuensi nafasnya adalah 12 – 20 kali per menit, dan memiliki saturasi oksigen >95%.

Pasien dengan gejala sedang akan mengalami tanda klinis *pneumonia* yang berupa batuk, demam, sesak nafas, dan nafas cepat, serta memiliki saturasi oksigen 93% – 95%.

Pasien yang tergolong dalam gejala berat akan mengalami tanda klinis *pneumonia* yang sama seperti pada gejala sedang, ditambah satu dari kriteria berikut : frekuensi nafas >30 kali per menit, distress pernafasan berat, atau saturasi oksigen <93%.

Derajat terakhir pada pasien Covid-19 adalah kritis. Pasien yang tergolong dalam kategori ini, adalah pasien yang telah mengalami gejala gagal nafas, komplikasi infeksi, atau kegagalan multi organ (Kemenkes,2021).

2.2 Leukosit

2.2.1 Definisi Leukosit

Leukosit berasal dari bahasa Yunani yang berarti leuko = putih, dan cyte = sel, sehingga leukosit didefinisikan sebagai sel darah putih. Leukosit memiliki peran yang sangat besar dalam sistem imun baik sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif.

Leukosit memiliki beberapa jenis, yaitu granulosit (leukosit yang memiliki granula pada sitoplasma) dan agranulosit (leukosit yang tidak memiliki granula pada sitoplasma). Adapun yang tergolong ke dalam granulosit adalah neutrofil, eosinofil, dan basofil. Sedangkan yang tergolong ke dalam agranulosit adalah limfosit dan monosit (Alyssa Tigner, 2022).

2.2.2 Fungsi Leukosit

Leukosit memiliki fungsi utama sebagai sistem imun, dan setiap jenis jenis leukosit masing – masing memiliki fungsi yang spesifik. Leukosit bersirkulasi di dalam darah, namun jika terdapat infeksi ataupun luka, leukosit akan meningkatkan respon inflamasinya sebagai respon terhadap cedera ataupun patogen yang masuk ke dalam tubuh (Alyssa Tigner, 2022).

2.3 Limfosit

2.3.1 Definisi Limfosit

Limfosit adalah salah satu jenis sel darah putih yang tidak memiliki granula (agranulositosis). Limfosit dapat ditemukan dalam jumlah besar di dalam darah dan aliran limfe, yaitu sekitar 2×10^{12} di dalam tubuh manusia (Bruce Albert dkk, 2002) . Limfosit dapat dibedakan dengan sel darah putih lainnya melalui mikroskop, karena limfosit memiliki ciri khusus berupa, inti sel yang besar bahkan hampir menutupi seluruh sel, serta memiliki sitoplasma yang sangat tipis (Junqueira dan Carneiro, 2005).

Limfosit memiliki beberapa jenis yang lain. Masing – masing dari jenis sel tersebut memiliki tempat produksi dan tempat pematangan yang berbeda – beda. Selain itu, setiap jenis sel limfosit juga memiliki fungsinya masing – masing sebagai sistem pertahanan tubuh.

2.3.2 Fungsi Limfosit

Limfosit memiliki peran yang besar dalam sistem imun manusia, limfosit berperan besar dalam proses produksi antibodi, membunuh sel yang terinfeksi virus, membunuh sel tumor, dan sebagai mediator sel imun lainnya.

Limfosit akan merespon sebuah antigen asing hanya jika sistem imun bawaan yang bekerja terlebih dahulu. Setelah sistem imun bawaan mengenali jenis antigen yang masuk, ada yang langsung dibawa ke lisosom untuk segera dihancurkan, dan ada juga yang dibawa ke limfosit

untuk membantu proses pemusnahan antigen tersebut (Bruce Albert dkk, 2002).

2.3.3 Jenis – Jenis Limfosit

Limfosit sendiri masih terbagi kembali menjadi beberapa jenis sel lainnya, yaitu sel B, sel T, dan sel *Natural Killer* (David dan Jordan, 2007). Setiap sel tersebut memiliki jenis dan fungsinya tersendiri.

1. Sel B

Sel B adalah salah satu jenis limfosit yang berperan dalam respon imun humoral. Produksi sel B dimulai dari hepar pada janin, dan di sumsum tulang setelah lahir. Sel B memiliki peran yang sangat besar pada sistem imun adaptif karena memiliki kemampuan dalam membedakan antigen yang berasal dari luar tubuh dan antigen yang berasal dari dalam tubuh (*self-antigen*), dan memori, sehingga sel B mampu mengingat kontak dengan antigen sebelumnya yang telah pernah masuk ke dalam tubuh manusia. Selain itu, sel B juga berperan dalam menghasilkan *immunoglobulin* yang terbagi ke dalam beberapa jenis, yaitu IgA, IgE, IgM, IgD, dan IgG. Immunoglobulin ini lah yang berperan untuk mengenali patogen dengan antigen yang spesifik (antibodi) (Sarah dan Bruno, 2022).

2. Sel T

Sel T adalah salah satu jenis limfosit yang mengalami pematangan di thymus. Sel T berperan dalam sistem imun humoral dan *cell-mediated*. Sel T memiliki beberapa tipe, yaitu sel CD4+ (sel T helper) dan sel CD8+ (sel T sitotoksik). Sel CD4+ berfungsi sebagai sel

efektor dari sistem imun *cell-mediated*, sel ini hanya bisa teraktivasi setelah berkontak dengan sel APC (*antigen presenting cell*). Setelah mengenali antigen yang diberikan oleh APC, sel CD4+ akan memproduksi sitokin yang akan menginisiasi respon imun dari sel darah putih lainnya. Sedangkan sel CD8+ memiliki fungsi sebagai pembunuh antigen asing yang masuk ke tubuh. Sel CD8+ hanya dapat bekerja setelah diaktifkan oleh sel APC (melalui MHC 1). Setelah aktif, sel CD8+ akan bermigrasi ke sirkulasi dan menuju ke targetnya, jika sudah menemukan target yang dituju sel CD8+ akan langsung membunuh sel tersebut melalui dua cara, yaitu dengan menggunakan *Fas-ligand* (mengaktifkan kaspase yang menyebabkan sel *apoptosis*), dan dengan melepaskan *granzyme dan perforin* (enzim yang menembus dinding sel dan mengaktifkan kaspase) (Ryan dkk, 2022).

3. Sel *Natural Killer*

Sel *Natural Killer* adalah subtype dari limfosit setelah sel B dan sel T. Sel *Natural Killer* dapat berkembang dan matang di sumsum tulang maupun di organ limfoid sekunder (tonsil, limpa, dan kelenjar getah bening). Dalam sistem imun bawaan, sel ini berperan dalam reaksi awal sitotoksik terhadap virus, parasite, dan patogen mikroba lainnya. Sel ini membunuh sel targetnya dengan berbagai cara, yaitu dengan melepaskan *granzyme, perforin, Fas-ligand*, dan molekul *TNF* yang akan menginisiasi proses *apoptosis* pada sel target (Masum dan Bruno, 2022).

2.4 Monosit

2.4.1 Definisi Monosit

Monosit adalah salah satu jenis dari leukosit yang berasal dari sumsum tulang, monosit berperan besar dalam sistem imun bawaan, terutama dalam hal homeostasis seperti kondisi infeksi ataupun inflamasi. Jumlah monosit pada darah orang dewasa normalnya adalah 5% dari sel berinti yang berada pada sirkulasi.

Monosit adalah sel darah putih terbesar dalam tubuh manusia, monosit memiliki ukuran diameter sekitar 12 – 20 μm . Monosit biasanya mudah teridentifikasi melalui mikroskop, hal ini disebabkan karena bentuknya yang cukup besar dibandingkan dengan sel – sel darah lainnya, dan kadang dideskripsikan memiliki bentuk yang mirip seperti ginjal (Valerie dan Prabhu, 2022).

2.4.2 Fungsi Monosit

Monosit adalah komponen yang sangat penting dalam sistem imun bawaan. Monosit ini lah yang nantinya akan berdiferensiasi menjadi makrofag dan sel dendritik yang akan mengatur homeostasis tubuh khususnya dalam keadaan infeksi dan inflamasi. Monosit sendiri memiliki dua fungsi utama, yaitu mereka mengawasi jika ada sel mikroba yang masuk dan mengatur respon imun jika terjadi infeksi dan inflamasi.

Monosit yang berdiferensiasi nantinya akan bertugas untuk melakukan fagositosis dan menyajikan antigen kepada sel – sel yang lain jika terdapat mikroorganisme asing ataupun sel yang telah mengalami

kematian. Selain itu, monosit juga dapat menghasilkan sitokin yang akan merekrut sel lain dan protein untuk datang ke area yang mengalami gangguan. Jenis sitokin yang dilepaskan berbeda – beda dan memiliki fungsinya masing – masing.

Monosit yang berdiferensiasi menjadi makrofag, nantinya akan kembali melakukan diferensiasi tergantung lokasi yang ditempati oleh sel tersebut. Setiap makrofag yang berdiferensiasi pada suatu organ, akan memiliki nama – nama yang berbeda – beda. Histiosit di jaringan ikat, sel mikroglia di otak, osteoclast di tulang, sel mesangial di ginjal, dan alveolar makrofag di paru – paru (Valerie dan Prabhu, 2022).

2.5 Hubungan Rasio Limfosit Monosit dan Covid-19

Pada penderita Covid-19, terjadi perubahan profil hematologi yang cukup signifikan, salah satunya adalah limfositopenia (penurunan jumlah limfosit). Fenomena ini lebih terlihat jelas pada pasien dengan gejala yang berat, penurunan limfosit yang dialami oleh pasien Covid-19 pada kasus yang berat adalah mencapai 20%. Berdasarkan perhitungan *flow cytometric*, terjadi penurunan bagian – bagian dari limfosit, seperti sel T CD4+, sel T CD8+, sel *Natural Killer*, dan sel B. Berdasarkan perhitungan lebih lanjut ditemukan bahwa penurunan sel T CD8+ lebih signifikan dibandingkan jenis – jenis yang lainnya. Namun, di penelitian yang lainnya ditemukan bahwa jumlah penurunan dari sel T memori (CD3+, CD4+, CD45RO+) juga berada pada angka yang signifikan, terutama pada kasus – kasus yang berat (Mahda dkk, 2021).

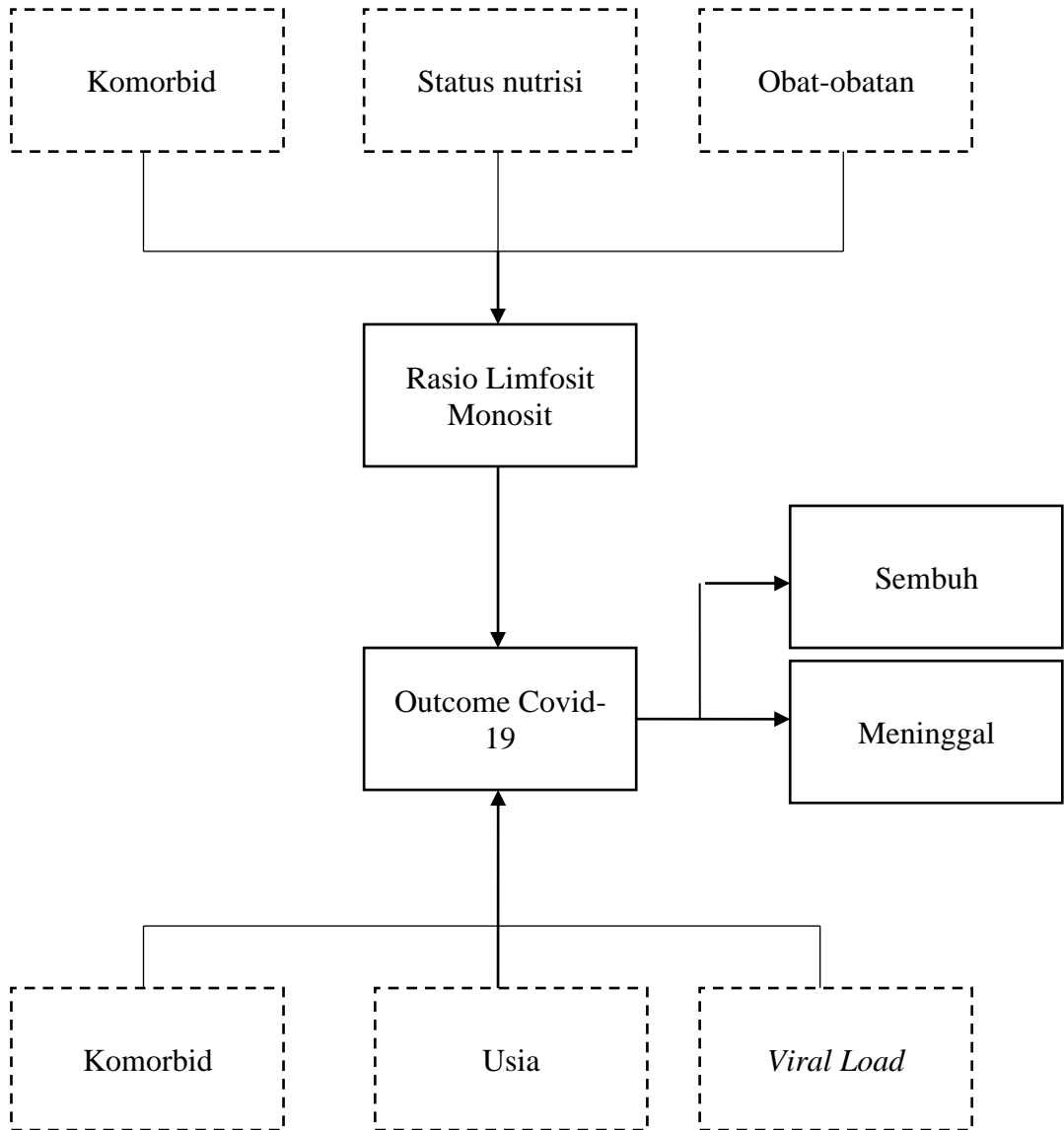
Laporan mengenai perubahan angka monosit pada penderita Covid-19 bergantung pada tingkat keparahan dari gejala dan berbeda – beda dari setiap penelitian. Pada pemeriksaan *flow cytometry* ditemukan bahwa tidak ada perubahan pada jumlah monosit, melainkan hanya ukuran monosit yang lebih besar dari ukuran normalnya (Sepideh dkk, 2021), namun pada penelitian lain ditemukan hasil yang berbeda. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Paliogiannis dkk. ditemukan penurunan angka monosit pada pasien penderita Covid-19. Meskipun demikian, lebih banyak penelitian yang melaporkan bahwa terjadi penurunan jumlah monosit pada pasien penderita Covid-19, dan ditemukan bahwa fenotipe monosit terbanyak yang berada di sirkulasi pada pasien Covid-19 dengan kasus yang berat adalah sel CD14+ dan CD16+ (Yonggang dkk, 2020).

Penelitian – penelitian yang dilakukan di atas membuktikan bahwa angka monosit masih mengalami beberapa perbedaan. Namun, berdasarkan penelitian yang dilakukan di Medan mengenai hubungan rasio monosit limfosit terhadap tingkat keparahan pasien Covid-19 yang rawat inap (rasio dihitung dengan menggunakan rumus $\frac{\text{absolute monocyte count}}{\text{absolute lymphocyte count}}$) (Qiao dkk, 2017), ditemukan bahwa terdapat penurunan persentase monosit dan jumlah monosit yang cukup signifikan, sedangkan untuk persentase limfosit dan jumlah limfosit terjadi penurunan yang cukup signifikan juga pada pasien dengan gejala berat dibandingkan dengan gejala yang ringan. Untuk rasio monosit limfosit (MLR) terjadi kenaikan pada pasien dengan gejala yang berat dibandingkan dengan gejala yang ringan, namun kenaikan yang terjadi tidaklah signifikan (Suhartono dkk, 2020).

BAB 3

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL

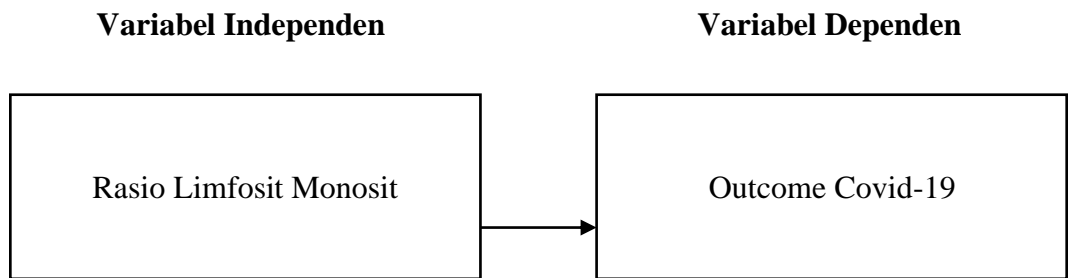
3.1 Kerangka Teori



⋯ = Tidak diteliti

□ = Diteliti

3.2 Kerangka Konsep



3.3 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

3.3.1 Rasio Limfosit Monosit

Rasio Limfosit Monosit adalah nilai yang didapatkan melalui hasil pembagian *absolute lymphocyte count* dengan *absolute monocyte count* yang didapat dari tes hematologi (Terzic J, Grivennikov S, Karin E, dkk., 2010)

3.3.2 Outcome Covid-19

Outcome adalah hasil atau efek yang didapatkan dari suatu kegiatan atau situasi. Sehingga dalam kasus Covid-19, *outcome* adalah hasil akhir yang didapatkan dari perjalanan penyakit pasien Covid-19.

Adapun *outcome* yang dimaksud dalam hal ini adalah keluar dari rumah sakit dalam keadaan meninggal atau sembuh

3.4 Hipotesis

H_0 :Tidak terdapat hubungan antara rasio limfosit monosit dengan *outcome* pasien Covid-19 di RS. Unhas dan RS. Wahidin Sudirohusodo

H_1 :Terdapat hubungan antara rasio limfosit monosit dengan *outcome* pasien Covid-19 di RS. Unhas dan RS. Wahidin Sudirohusodo