

ARTIKEL PENELITIAN

Gambaran Netrofil Pada Pasien Covid-19 Di Rumah Sakit Siloam Bogor

*Atna Permana¹⁾, Heru Purwanto Nugroho¹⁾, Maharani Ratna Kusuma Dewi¹⁾

¹⁾Prodi Analisis Kesehatan, Fakultas Kesehatan, Universitas Mohammad Husni Thamrin, Jakarta

*Correspondence author: Atna Permana, atnap@yahoo.com, Jakarta, Indonesia

Abstrak

SARS-CoV-2 adalah virus baru yang muncul pertama kali di Wuhan pada 31 Desember 2019. Badan Kesehatan Dunia (WHO) memberi nama penyakit yang disebabkan virus tersebut, COVID-19. Virus ini menimbulkan wabah diberbagai negara termasuk Indonesia. Dilakukan pemeriksaan skrining untuk pasien COVID-19 salah satunya yaitu pemeriksaan kadar neutrofil pada darah. Neutrofil adalah sel darah putih pertama yang direkrut ke tempat peradangan akut. Tujuan dari penelitian ini yaitu mengetahui gambaran neutrofil pada pasien COVID-19. Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret – Juni 2021 di RS Siloam Bogor pada pasien dengan diagnosa COVID-19. Penelitian diambil dari data sekunder sebanyak 113 data yang diolah dan disusun dalam bentuk tabel. Hasil penelitian yang berasal dari 113 data didapatkan hasil pasien wanita lebih tinggi daripada laki-laki, hasil neutrofil cenderung meningkat pada wanita dan laki-laki. Pasien didominasi oleh wanita usia 41-50 tahun. Didapatkan hasil pasien COVID-19 di RS Siloam Bogor Bulan Oktober - Desember 2020 paling banyak adalah perempuan dengan rentang usia 41-50 tahun dengan penyakit penyerta yang mengalami peningkatan nilai neutrofil, dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat memperluas pengetahuan mengenai pemeriksaan neutrofil pada pasien COVID-19.

Kata kunci : Neutrofil, COVID-19, SARS-COV-2

Abstract

SARS-CoV-2 is a new virus that first appeared in Wuhan on December 31, 2019. The World Health Organization (WHO) named the disease caused by the virus, COVID-19. This virus appears in various countries including Indonesia. One of the examination examinations for COVID-19 patients is the examination of neutrophils in the blood. Neutrophils are the first white blood cells recruited to the site of acute inflammation. The purpose of this study was to determine the description of neutrophils in COVID-19 patients. This study was conducted in March – June 2021 at Siloam Hospital Bogor on patients with a diagnosis of COVID-19. The study was taken from secondary data as many as 113 data which were processed and arranged in tabular form. The results of the study, which came from 113 data, showed that the results of female patients were higher than men, neutrophil yields tended to increase in women and men. Patients were dominated by women aged 41-50 years. The results of COVID-19 patients at Siloam Hospital Bogor in October - December 2020 were mostly 41-50 years of age with comorbidities that experienced an increase in neutrophil values, with this research it is expected to increase knowledge about neutrophil examination in COVID-19 patients. 19.

Keywords : Neutrophils, COVID-19, SARS-COV-2.

Pendahuluan

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) adalah virus baru yang pertama kali dilaporkan di Kota Wuhan, Tiongkok Tengah dan telah menyebar ke dua kota domestik serta ke beberapa negara. Kasus pertama mengenai virus Corona ini dilaporkan pada 31 Desember 2019, di Wuhan, tetapi saat itu belum jelas apa yang ada di balik virus yang menyebabkan penyakit Pneumonia. Pada 11 Maret 2020 WHO mengumumkan nama resmi untuk penyakit yang disebabkan oleh Corona virus jenis baru yang menimbulkan wabah di Wuhan, Provinsi Hubei, China dengan nama Covid-19. Pengetahuan tentang Covid-19 ini masih terbatas dan berkembang terus. Sebagai bagian dari virus Corona ternyata sejauh ini pneumonia karena virus Corona ini tidak lebih mematikan dibandingkan dengan Middle East Respiratory Syndrome (MERS) dan Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). (Burhan et al., 2020)

Satu tahun setelah kasus Corona pertama muncul yaitu pada 31 Desember 2020, badan kesehatan dunia WHO mencatat sebanyak 761.677 kasus baru menjadi 81.485.119 kasus dan sebanyak 743.198 total kasus di Indonesia. Berdasarkan laporan Kemenkes RI, satu tahun setelah kemunculan kasus Covid-19 pertama di Indonesia yaitu tanggal 2 Maret 2020, telah tercatat sebanyak 1.347.026 kasus dan 36.518 kasus kematian. Jumlah ini mengalami kenaikan pada 14 Maret 2021 sebanyak 1.419.455 kasus terkonfirmasi. Kasus di Jawa Barat, tercatat sebanyak 229.634 di mana terjadi penambahan 19 kasus menjadi 900 kasus terkonfirmasi di Kota Bogor. (Peta Sebaran COVID-19 | Covid19.go.id, n.d.)

Beberapa gejala awal virus Covid-19 mirip dengan infeksi saluran pernapasan akibat virus lainnya, seperti yang disebabkan oleh virus influenza. Namun, sesak nafas berat dan demam tinggi menentukan perbedaan klinis utama antara Covid-19 dan flu biasa. Infeksi SARS-CoV-2 memiliki peluang lebih besar untuk berkembang menjadi infeksi berat yang membutuhkan terapi oksigen dan dukungan ventilasi. Pasien lanjut usia dan mereka yang menderita kondisi kronis memiliki risiko yang lebih tinggi menjadi sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dan kegagalan banyak organ, yang seringkali mengakibatkan kematian. (He et al., 2020; Yi et al., 2020) Untuk pasien dengan gejala yang disebutkan di atas, dilakukan skrining pemeriksaan laboratorium yang bertujuan untuk mengetahui kondisi awal pasien. Pasien dengan diagnosa awal yang mengarah ke Covid-19 dilakukan pemeriksaan laboratorium lanjutan antara lain pemeriksaan Hematologi, CRP, pemeriksaan molekuler dan

kombinasi pemeriksaan antibodi dan PCR. Salah satu parameter yang menjadi protokol pemeriksaan laboratorium untuk pasien Covid-19 adalah pemeriksaan jumlah Neutrofil.(Kolaczowska & Kubes, 2013)

Terdapat beberapa bukti yang menunjukkan bahwa pada pasien Covid-19 dengan gejala berat dapat mengalami respon imun yang terganggu, hal ini dapat menyebabkan perkembangan dari hiperinflamasi dari virus. Oleh karena itu, pasien-pasien dengan gejala Covid-19 yang berat harus diperiksa parameter laboratorium untuk penanda hiperinflamasi untuk memperbaiki angka mortalitas.(Qin et al., 2020) Inflamasi disebabkan salah satunya karena infeksi. Respon inflamasi yang berat berkontribusi pada respon imun adaptif yang lemah, dengan demikian hal ini menyebabkan imbalance dari respon imun. (Mittal et al., 2014)

Neutrofil merupakan komponen utama dari leukosit yang secara aktif bermigrasi menuju sistem atau organ imunitas. Neutrofil mengeluarkan ROS (Reactive Oxygen Species) dalam jumlah besar yang menginduksi kerusakan dari DNA sel dan menyebabkan virus bebas keluar dari sel. Kemudian ADCC (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cell) dapat membunuh virus secara langsung dan memicu imunitas humoral. (Mittal et al., 2014)

Neutrofil hadir pada banyak penyakit paru-paru yang terkait dengan ARDS, seperti yang dilaporkan pada infeksi oleh virus influenza dan SARS-CoV-1. Sebuah studi menunjukkan bahwa aktivasi neutrofil dan degranulasi terjadi dalam infeksi SARS. Baru-baru ini, polimorfonuklear (PMN) diamati pada respon imun yang dipicu oleh SARS-CoV-2. Selanjutnya, neutrofilia telah digambarkan sebagai indikator gejala pernapasan yang parah dan hasil yang buruk pada pasien dengan Covid-19. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa peradangan biomarker klinis, meningkat dan memprediksi penyakit parah pada tahap awal infeksi SARS-CoV-2.(Galani & Andreakos, 2015; Naumenko et al., 2018)

Rumah sakit Siloam Bogor merupakan salah satu rumah sakit di Kota Bogor yang menerima rujukan pasien dengan Covid-19 berdasarkan surat edaran Wali Kota Bogor Tahun 2020. Pasien dengan gejala Covid-19 akan dilakukan skrining pemeriksaan antara lain pemeriksaan hematologi lengkap dengan hitung jenis leukosit. Berdasarkan latar belakang diatas, maka peneliti tertarik melakukan penelitian terhadap pemeriksaan Neutrofil pada pasien Covid-19 di RS Siloam Bogor.

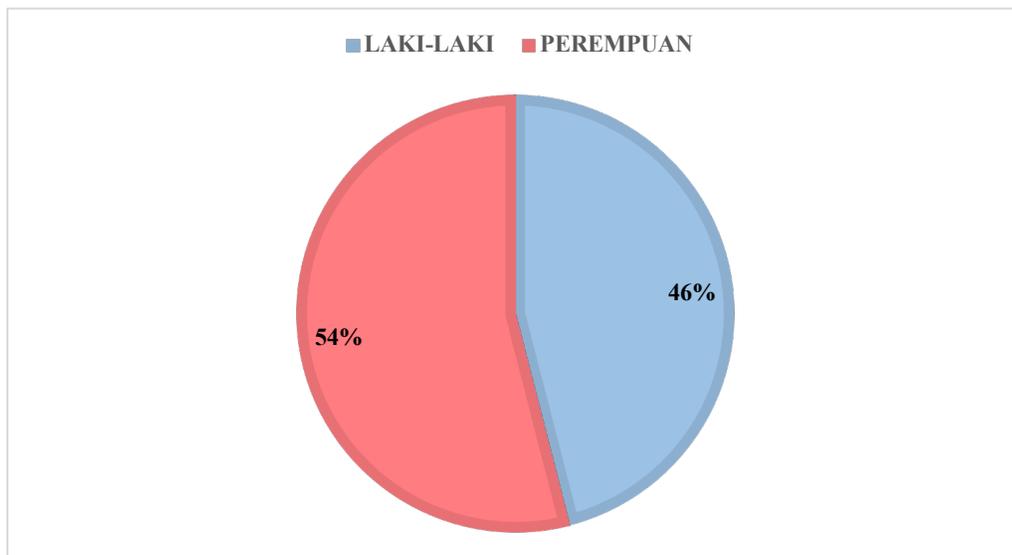
Metode Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Rumah Sakit Siloam Bogor. Penelitian dilakukan pada Bulan Maret sampai bulan Juni 2021. Populasi dari penelitian ini yaitu semua pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 dari pemeriksaan RT-PCR dari bulan Oktober – Desember 2020. Sampel adalah hasil pemeriksaan Neutrofil pada pasien COVID-19. Cara pengumpulan data : Meminta izin untuk melakukan penelitian di Laboratorium Rumah Sakit Siloam Bogor. Pengumpulan data di laboratorium, Penelusuran data ke Rekam Medis. Data yang diperoleh dari penelitian ini adalah berupa nominal dan dianalisis dengan menghitung persentasi hasil pemeriksaan jumlah neutrofil yang mengalami kenaikan dengan seluruh data yang memenuhi kriteria.

Hasil dan Pembahasan

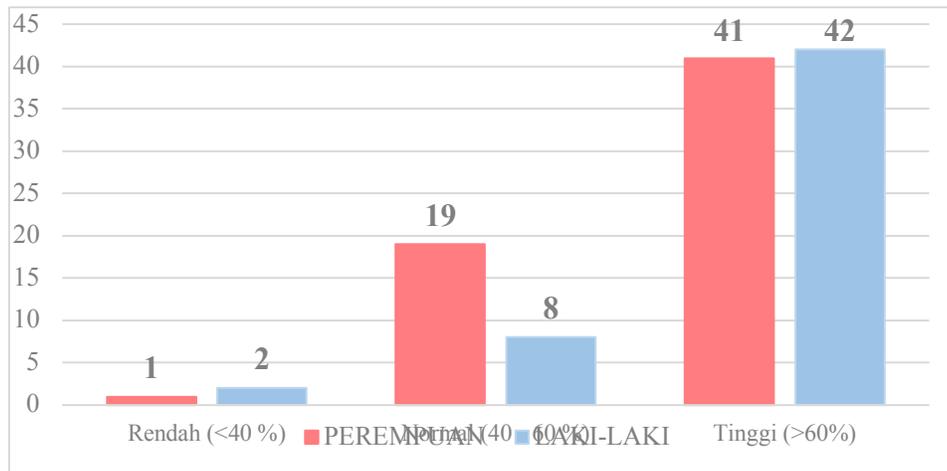
Hasil

RS Siloam Bogor merupakan salah satu rumah sakit yang dipercaya oleh pemerintah Kota Bogor untuk melayani pasien Covid-19, dari penelitian ini didapatkan hasil penelitian terhadap 113 pasien COVID-19 di RS Siloam Bogor periode bulan Oktober–Desember 2020, dapat dilihat pada grafik.



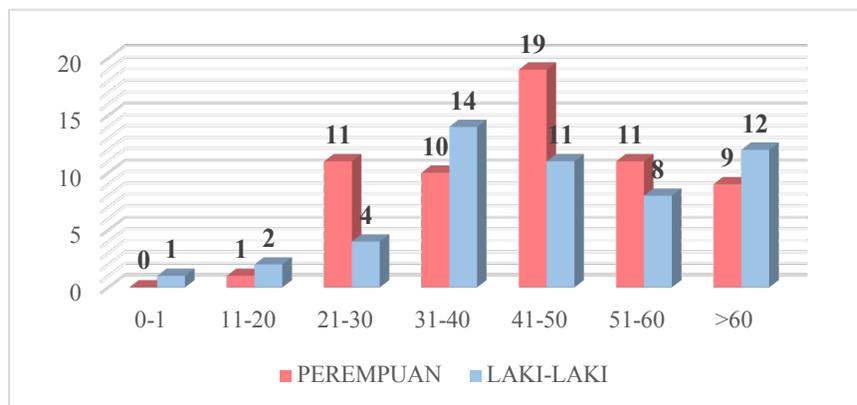
Gambar 1
Persentase Pasien COVID-19 dengan pemeriksaan Netrofil berdasarkan jenis kelamin

Berdasarkan gambar 1 terlihat penderita COVID-19 pada bulan Oktober–Desember 2020 di RS Siloam Bogor yang melakukan pemeriksaan Netrofil menunjukkan pasien berjenis kelamin laki-laki sebanyak 52 pasien (46%) dan perempuan sebanyak 61 pasien (54%)



Gambar 2.
Hasil Netrofil terhadap jumlah penderita COVID-19

Berdasarkan gambar 2 terlihat 1 pasien perempuan dengan hasil netrofil kurang dari 40%, 19 pasien perempuan dengan hasil netrofil 40–60% dan 41 pasien perempuan dengan hasil netrofil lebih dari 60%. Terdapat 2 pasien laki-laki dengan hasil hitung netrofil kurang dari 40%, 8 pasien laki-laki dengan hasil netrofil 40-60% dan 42 pasien laki-laki dengan hasil netrofil lebih dari 60%.



Gambar 3.
Hasil perhitungan pasien COVID-19 Di RS Siloam Bogor berdasarkan jenis kelamin pada setiap rentang usia.

Berdasarkan gambar 4 terlihat pasien dengan rentang usia 0-1 tahun terdapat 1 laki-laki, rentang usia 11-20 tahun terdapat 1 perempuan dan 2 laki-laki, rentang usia 21-30 tahun terdapat 11 perempuan dan 4 laki-laki, rentang usia 31-40 tahun terdapat 10 perempuan dan 14 laki-laki, rentang usia 41-50 tahun terdapat 19 perempuan dan 11 laki-laki, rentang usia 51-60 tahun terdapat 11 perempuan dan 8 laki-laki, pasien berusia di atas 60 tahun terdapat 9 perempuan dan 12 laki-laki.

Tabel 1.
Hasil neutrofil berdasarkan jenis kelamin pada tiap rentang usia di RS Siloam Bogor.

Rentang Usia (Tahun)	Perempuan			Laki-laki			Σ Pasien
	Rendah (<40%)	Normal (40%- 60%)	Tinggi (>60%)	Rendah (<40%)	Normal (40%- 60%)	Tinggi (>60%)	
0 - 1	-	-	-	1	-	-	1
2 - 10	-	-	-	-	-	-	-
11 - 20	-	-	1	1	-	1	3
21 - 30	-	2	9	-	2	2	15
31 - 40	1	6	3	-	3	11	24
41 - 50	1	6	12	-	1	10	30
51 - 60	-	3	8	-	-	8	19
>60	-	1	8	-	2	10	21
Σ pasien	2	18	41	2	8	42	113

Berdasarkan Tabel 1 terlihat 1 pasien laki-laki berusia 0-1 tahun dengan neutrofil rendah, 1 pasien perempuan dengan neutrofil tinggi, 1 pasien laki-laki dengan neutrofil rendah dan 1 pasien laki-laki dengan neutrofil tinggi pada usia 11-20 tahun. 2 pasien perempuan dengan neutrofil normal, 9 pasien perempuan dengan neutrofil tinggi, 2 pasien laki-laki dengan neutrofil normal dan 2 pasien laki-laki dengan neutrofil tinggi pada usia 21-30 tahun. 1 pasien perempuan dengan neutrofil rendah, 6 pasien perempuan dengan neutrofil normal dan 3 pasien perempuan dengan neutrofil tinggi, 3 pasien laki-laki dengan neutrofil normal dan 11 pasien laki-laki dengan neutrofil tinggi pada usia 31-40 tahun. 1 pasien perempuan dengan neutrofil rendah, 6 pasien perempuan dengan neutrofil normal, 12 pasien perempuan dengan neutrofil tinggi, 1 pasien laki-laki dengan neutrofil normal, 10 pasien laki-laki dengan neutrofil tinggi pada usia

41-50 tahun. 3 pasien perempuan dengan neutrofil normal, 8 pasien perempuan dengan neutrofil tinggi, dan 8 pasien laki-laki dengan neutrofil tinggi pada usia 51-60 tahun. 1 pasien perempuan dengan neutrofil normal, 8 pasien perempuan dengan neutrofil tinggi, 2 pasien laki-laki dengan neutrofil normal, dan 10 pasien laki-laki dengan neutrofil tinggi pada usia di atas 60 tahun.

Pembahasan

Penelitian yang dilakukan pada pasien COVID-19 sebanyak 113 pasien dari periode Oktober–Desember 2020 di RS Siloam Bogor, didapatkan pasien perempuan lebih tinggi daripada pasien laki-laki. Hasil yang didapatkan berbeda dari penelitian George M. Bwire (2020) di Tanzania yang mendapatkan bahwa penderita laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Ia menyimpulkan bahwa ada perbedaan biologis dalam sistem kekebalan antara laki-laki dan perempuan yang dapat memengaruhi kemampuan untuk melawan infeksi termasuk SARS-CoV-2. Secara umum, perempuan lebih resisten terhadap infeksi daripada laki-laki, dan ini mungkin dipengaruhi oleh beberapa faktor termasuk hormon seks dan kemampuan reseptor virus Corona (ACE 2) yang tinggi pada pria, tetapi juga gaya hidup, seperti tingkat merokok, dibandingkan dengan perempuan (Bwire, 2020a).

Dari kedua penelitian ini didapatkan perbedaan yang signifikan yang dapat dipastikan karena informasi yang terbatas mengenai data klinis dan status pasien. Merujuk pada hasil perhitungan neutrofil terhadap jumlah penderita COVID-19 di RS Siloam Bogor, pasien dengan peningkatan nilai neutrofil lebih banyak ditemukan daripada pasien yang mengalami penurunan neutrofil atau pasien dengan nilai neutrofil normal. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rosdiana Mus. Pada penelitian miliknya, ditemukan peningkatan nilai neutrofil dan penurunan jumlah limfosit pada pasien dengan COVID-19. Hal tersebut dapat terjadi bila pertahanan tubuh oleh neutrofil yang berlangsung ketika infeksi dari COVID-19 menyebabkan granulopoiesis darurat, program respons hematopoietic yang dengan cepat meningkatkan produksi neutrofil untuk mengatasi peningkatan permintaan. Mekanisme ini menghasilkan adanya neutrofil dalam darah perifer, yang bertindak sebagai immunosupresif atau pro-inflamasi (Reusch et al., 2021). Patofisiologi COVID-19 parah ditandai dengan perubahan kelimpahan neutrofil, fenotipe, dan fungsionalitas. Setelah infeksi SARS-CoV-2, peningkatan

jumlah neutrofil telah diamati di epitel nasofaring dan kemudian di bagian paru-paru yang lebih distal.(Chua et al., 2020; Liao et al., 2020)

Hasil penelitian tentang rentang usia penderita COVID-19 di RS Siloam Bogor menunjukkan bahwa rentang usia 41-50 tahun adalah penderita COVID-19 terbanyak, tidak ditemukan pasien dengan usia 2-10 tahun, dan pasien dengan usia 0-1 tahun dengan jumlah pasien terendah. Hasil dari penelitian ini berbeda dengan data kasus di Jakarta yang menunjukkan bahwa penderita COVID-19 memiliki rentang usia 30 – 39. Perbedaan hasil penelitian dipengaruhi oleh terbatasnya variasi usia pasien yang ada di RS Siloam Bogor.

Pada kelompok usia dengan penderita COVID-19 terbanyak yaitu 41-50 tahun, dari data neutrofil berdasarkan jenis kelamin yang dilakukan di RS Siloam Bogor periode Oktober–Desember 2020 didapatkan bahwa pasien terbanyak adalah pasien perempuan. Hasil ini sama dengan hasil analisis data COVID-19 di Indonesia per 3 Januari 2020 yang menunjukkan penderita terbanyak adalah perempuan.

Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa pasien perempuan lebih banyak mengalami peningkatan nilai neutrofil, hal ini terjadi akibat dari infeksi COVID-19 yang dimulai dengan paparan mikrodroplet masuk dalam saluran pernapasan. Kemudian, SARS-CoV-2 menyebar ke bronkiolus dan ruang alveolar, masuk ke dalam sel inang (misalnya, sel endotel, epitel, dan otot polos) dengan mengikat enzim pengubah angiotensin (ACE) -2, a metalopeptidase hadir di permukaan sel. Di paru-paru, SARS-CoV-2 menginfeksi sel alveolar (pneumosit tipe I, II dan makrofag alveolar) dan kemudian memulai replikasi intraseluler di jaringan paru. Produksi interferon tipe I dan III (IFN) adalah mekanisme pertahanan awal dalam sel alveolar(García, 2020). Fitur imun antara penyakit sedang dan berat berubah setelah sepuluh hari infeksi ketika pasien yang sakit parah mengalami sitokin proinflamasi tinggi (Lucas et al., 2020). Selain itu, respon inflamasi terhadap infeksi dapat mengakibatkan sindrom badai sitokin, yang berhubungan dengan COVID-19 yang parah(Vaninov, 2020). Sindrom ini ditandai oleh tingginya tingkat interleukin, yang lebih tinggi pada pasien unit perawatan intensif dibandingkan pasien non-intensif. Selain itu, NLRP3 yang meradang yaitu kompleks multiprotein yang penting untuk pertahanan tubuh, sangat aktif pada pasien COVID-19 dan aktivasi berkelanjutan NLRP3 inflamasi secara langsung berhubungan dengan keparahan penyakit ini. Lingkungan sitokin merekrut sel kekebalan dan mengaktifkan respons T helper tipe 1 (Th1), yang terkait dengan aktivasi respons imun spesifik. Selain itu, sel Th1 merangsang

produksi IL-6 pada COVID-19 yang parah dan berkontribusi pada badai sitokin (Freeman and Swartz, 2020). Namun, sitokin Th2 juga ditemukan pada pasien serum COVID-19 dan dapat mengganggu respons inflamasi Th1 (Goodarzi et al., 2020; Huang et al., 2020a).

Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) pasien COVID-19 menunjukkan jumlah dan frekuensi sel T yang rendah pada populasi CD4 + dan CD8 +. Di sisi lain, monosit meningkat, tetapi mereka menunjukkan penurunan ekspresi HLA-DR dibandingkan dengan kelompok tidak terinfeksi. Selain itu, pada COVID-19 yang parah, pasien mengalami penurunan jumlah sel B dan sel Natural Killer (NK) yang terkait dengan penurunan sel T yang parah, dan populasi neutrofil yang tinggi (García, 2020; Huang et al., 2020b). Neutrofilia ini terjadi setelah timbulnya gejala tujuh hari (Lucas et al., 2020). Telah dijelaskan sebelumnya bahwa neutrofil memainkan peran penting dalam perkembangan ARDS yang disebabkan oleh infeksi influenza. (Yang et al., 2020) Dalam COVID-19, akumulasi neutrofil menghasilkan molekul beracun yang berkontribusi pada fisiopatologi ARDS (Cecchini and Cecchini, 2020).

Peningkatan akut dari neutrofil yang diaktifkan menginduksi pelepasan ROS, seperti radikal superoksida dan H₂O₂, yang mengarah ke tekanan oksidatif yang menimbulkan badai sitokin dan pembentukan gumpalan darah pada infeksi SARS-CoV-2. (Laforge et al., 2020; Mohamed et al., 2020) Oleh karena itu, tekanan oksidatif yang berlebihan yang disebabkan oleh infiltrasi PMN berhubungan dengan kerusakan alveolar, trombosis, dan keparahan COVID-19. Selain pembentukan ROS, neutrofil elastase telah terlibat dalam patogenesis COVID-19. (Kawasaki and Aikawa, 2014; Ferreira et al., 2019; Thierry, 2020) Enzim proteolitik ini, yang disimpan dalam butiran azurofil, disekresikan untuk mendegradasi antigen. Namun demikian, ketidakseimbangan elastase dan proteinase lainnya menginduksi kerusakan pada penghalang alveolar-kapiler, mengakibatkan cedera jaringan dan pembentukan edema. (Ye, Wang and Mao, 2020). Selain itu, neutrofil yang aktif secara terus-menerus berkontribusi untuk mempertahankan keadaan inflamasi di paru-paru dengan pelepasan sitokin, seperti yang diamati pada infeksi MERS dan SARS-CoV-1. (Parackova et al., 2020) Temuan serupa terjadi pada infeksi SARS-CoV-2 yaitu neutrofil sebagai pendorong hiperinflamasi oleh peningkatan degranulasi butiran primer dan pelepasan sitokin pro-inflamasi. Secara bersama-sama, molekul-molekul yang disekresikan oleh PMN ini dapat menyebabkan kerusakan parah pada jaringan alveolar, terlepas dari efek sitopatik virus. (Meizlish 2020a, no date)

Identifikasi aktivator neutrofil (IL-8 dan G-CSF) dan efektor (resistin, lipocalin-2, dan faktor pertumbuhan hepatosit) sebagai penanda awal dari pasien COVID-19 yang parah. Ditemukan hubungan antara kenaikan granulosit imatur dan jumlah neutrofil dengan peningkatan mortalitas. Data ini menyoroti peran neutrofil dalam tingkat keparahan penyakit COVID-19(Dalan, 2020)

Infeksi virus juga dapat menyebabkan pelepasan neutrofil ekstraseluler traps (NETs) oleh neutrofil(Schönrich and Raftery, 2016). Mekanisme NET pertama kali dijelaskan oleh Brinkmann dan rekannya pada tahun 2004.(Delgado-Rizo et al., 2017) Perangkat ini terdiri dari serat kromatin yang terkait dengan enzim seperti elastase neutrofil, cathepsin-G, dan myeloperoksidase.(Kaplan and Radic, 2012; Papayannopoulos, 2018) NET dikenal untuk melumpuhkan dan menurunkan bakteri, jamur, virus, menjadi mekanisme efektor penting untuk menahan infeksi.(Hahn et al., 2016) Namun, NET dapat bertindak sebagai pedang kekebalan bermata dua(Papayannopoulos, 2018), memiliki efek pro- atau anti-inflamasi.(Schauer et al., 2014; Cavalcante-Silva et al., 2021) Schauer dan rekan melaporkan bahwa agregat NET dapat menurunkan sitokin dan kemokin, mengurangi peradangan. Efek anti-inflamasi ini juga telah dibuktikan dalam lingkungan mikro okuler. Di sisi lain, NET dapat meningkatkan kerusakan jaringan, telah terbukti bahwa NET dan interaksi trombosit dapat menyebabkan kerusakan endotel pada infeksi oleh *Escherichia coli*. (Gupta and Kaplan, 2016; Lee et al., 2017; Middleton et al., 2020)

Penelitian telah melaporkan peningkatan tingkat NET pada pasien dengan COVID-19(Dalan, 2020; Radermecker et al., 2020a; Veras et al., 2020), dan peningkatan NET plasma berkorelasi dengan peningkatan keparahan COVID-19(Radermecker et al., 2020a) , selain berkontribusi pada cedera paru-paru dan trombosis mikrovaskular.(Veras et al., 2020) Oklusi vaskular yang disebabkan oleh NET tidak hanya dilaporkan di jaringan paru-paru(Mastellos et al., 2020) tetapi juga di ginjal dan hati(Leppkes et al., 2020), yang menunjukkan bahwa efek trombotik NET mungkin terkait dengan efek sistemik dan berbahaya dari COVID-19. Hubungan antara NET dan trombosis ini mungkin juga terkait dengan aktivasi sistem komplemen. Memang, C3 dan C5 inhibisi mengurangi pelepasan NET pada pasien COVID-19.(Macciò et al., 2020; Skendros et al., 2020) Karena gangguan koagulasi adalah prognosis yang lebih buruk untuk COVID-19 (Oubihi and Wang, 2020; Price et al., 2020; Pujhari et al., 2020), dan baik NET dan protein komplemen terkait dengan kejadian trombotik ini(Macciò et

al., 2020), terapi yang berfokus pada koagulasi triple-komplemen-NETs ini mungkin merupakan peluang terapeutik.

Selanjutnya pada Tabel 1, peneliti menyimpulkan pasien pada tiap rentang usia rata-rata mengalami peningkatan neutrofil namun pasien terbanyak adalah perempuan berusia 41-50 tahun dengan 12 pasien dan pasien laki-laki berusia 31-40 tahun sebanyak 11 pasien. Hal ini terjadi selain karena adanya infeksi parah dari COVID-19 namun adanya penyakit penyerta yang diderita pasien berdasarkan data dari rekam medis. Penyakit penyerta yang diderita yaitu Diabetes Mellitus dan adanya penyakit infeksi mikroorganisme yang diderita contohnya diare dan gastroenteritis, orkitis, dan dyspepsia.

Simpulan

Berdasarkan penelitian tentang gambaran neutrofil pada pasien COVID-19 di RS Siloam Bogor periode Oktober–Desember 2020 yang dilakukan pada 113 pasien COVID-19, maka dapat disimpulkan bahwa : Pasien Covid-19 paling banyak adalah perempuan sebanyak 61 pasien (52%) dan laki-laki sebanyak 52 pasien (46%). Pada pasien Covid-19 menunjukkan kadar neutrofil >60% pada perempuan sebanyak 41 pasien dan 42 pasien pada laki-laki. Pasien Covid-19 tertinggi adalah perempuan dengan rentang usia 41-50 tahun sebanyak 19 pasien dan laki-laki pada rentang usia 31-40 tahun dengan 14 pasien. Berdasarkan jenis kelamin pada tiap rentang usia didapatkan sebanyak 41 pasien perempuan (36%) dan 42 pasien laki-laki (37%) pada usia 11 sampai > 60 tahun dengan kadar neutrofil tinggi, 18 pasien perempuan (16%) pada usia 21 sampai >60 tahun ditemukan kadar neutrofil normal, hanya terdapat 2 (2%) pasien laki-laki dengan usia 0-1 tahun dan 11-20 tahun yang dengan kadar neutrofil rendah, 8 pasien laki-laki (7%) pada usia 21 sampai 50 tahun dan >60 tahun dengan kadar neutrofil normal dan 2 pasien perempuan (2%) pada usia 31 sampai 50 tahun dengan kadar neutrofil rendah.

Referensi

Burhan, E., Dwi Susanto, A., Isbaniah, F., Aman Nasution, S., Ginanjar, E., Wicaksono Pitoyo, C., Susilo, A., Firdaus, I., Santoso, A., Arifa Juzar, D., Kamsul Arif, S., Lolong Wulung, N. G., Muchtar, F., Pulungan, A. B., Ambara Sjakti, H., Prawira, Y., Dwi Putri TIM PENYUSUN

- Erlina Burhan, N., Adityaningsih, D., Fahrial Syam, A., ... Mayung Sambo, C. (2020). PEDOMAN TATALAKSANA COVID-19 Edisi 3 TIM EDITOR Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN) Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI).
- Bwire, G. M. (2020a). Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women? *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(7), 874–876. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00341-w>
- Dalan, R. (2020). Metformin, neutrophils and COVID-19 infection. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 164, 108230. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108230>
- Freeman, T. L., & Swartz, T. H. (2020). Targeting the NLRP3 Inflammasome in Severe COVID-19. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01518>
- Galani, I. E., & Andreacos, E. (2015). Neutrophils in viral infections: Current concepts and caveats. *Journal of Leukocyte Biology*, 98(4), 557–564. <https://doi.org/10.1189/jlb.4VMR1114-555R>
- García, L. F. (2020). Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A.
- Gupta, S., & Kaplan, M. J. (2016). The role of neutrophils and NETosis in autoimmune and renal diseases. In *Nature Reviews Nephrology* (Vol. 12, Issue 7, pp. 402–413). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.71>
- Lucas, C., Wong, P., Klein, J., Castro, T. B. R., Silva, J., Sundaram, M., Ellingson, M. K., Mao, T., Oh, J. E., Israelow, B., Takahashi, T., Tokuyama, M., Lu, P., Venkataraman, A., Park, A., Mohanty, S., Wang, H., Wyllie, A. L., Vogels, C. B. F., ... Iwasaki, A. (2020). Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*, 584(7821), 463–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>
- Meizlish 2020a. (n.d.). Retrieved March 27, 2021, from <https://covid-19.cochrane.org/studies/crs-16721378>
- Mittal, M., Siddiqui, M. R., Tran, K., Reddy, S. P., & Malik, A. B. (2014). Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. In *Antioxidants and Redox Signaling* (Vol. 20, Issue 7, pp. 1126–1167). Mary Ann Liebert, Inc. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>
- Parackova, Z., Zentsova, I., Bloomfield, M., Vrabцова, P., Smetanova, J., Klocperk, A., Mesežnikov, G., Casas Mendez, L. F., Vymazal, T., & Sediva, A. (2020). Disharmonic Inflammatory

- Signatures in COVID-19: Augmented Neutrophils' but Impaired Monocytes' and Dendritic Cells' Responsiveness. *Cells*, 9(10), 2206. <https://doi.org/10.3390/cells9102206>
- Peta Sebaran COVID-19 | Covid19.go.id. (n.d.). Retrieved March 25, 2021, from <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>
- Reusch, N., De Domenico, E., Bonaguro, L., Schulte-Schrepping, J., Babler, K., Schultze, J. L., & Aschenbrenner, A. C. (2021). Neutrophils in COVID-19. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652470>
- Schauer, C., Janko, C., Munoz, L. E., Zhao, Y., Kienhöfer, D., Frey, B., Lell, M., Manger, B., Rech, J., Naschberger, E., Holmdahl, R., Krenn, V., Harrer, T., Jeremic, I., Bilyy, R., Schett, G., Hoffmann, M., & Herrmann, M. (2014). Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nature Medicine*, 20(5), 511–517. <https://doi.org/10.1038/nm.3547>
- Schönrich, G., & Raftery, M. J. (2016). Neutrophil extracellular traps go viral. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 7, Issue SEP, p. 366). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00366>
- Vaninov, N. (2020). In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nature Reviews Immunology*, 20(5), 277. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0305-6>
- Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19.' In *Journal of Infection* (Vol. 80, Issue 6, pp. 607–613). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>