

**KORELASI ANTARA CT VALUE RT-PCR SARS-COV-2
DENGAN NILAI ALC
(Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang Dirawat Inap di
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**

Skripsi



Oleh:

Zaufar Afinnas

30101900209

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2023**

SKRIPSI

**KORELASI ANTARA CT VALUE RT-PCR SARS-COV-2
DENGAN NILAI ALC**

**(Studi Obsevasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang Dirawat Inap di Rumah
Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

Zaufar Afinnas

30101900209

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Pada tanggal 6 Februari 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji I

Dr. dr. Danis Pertiwi M.Si.Med.,Sp.PK

dr. Retno Widvastuti M.Si.Med.Sp.PD

Pembimbing II

Anggota Tim Penguji II

dr. Rahayu M. Biomed.,Sp.MK

dr. Bagas Widiyanto M. Biomed

Semarang, 10 Februari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF.SH

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Zaufar Afinnas

NIM : 30101900209

Dengan ini saya menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul:

“KORELASI ANTARA CT VALUE RT-PCR SARS-COV-2

DENGAN NILAI ALC

**(Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang Dirawat Inap di
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)”**

Adalah benar hasil karya saya sendiri dan penuh kesadaran saya tidak melakukan tindakan plagiasi. Apabila saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya siap menerima sanksi yang berlaku.

Semarang, 30 Januari 2023



(Zaufar Afinnas)

PRAKATA

Assalamualaikum wr.wb.

Alhamdulillah rabbil'alamin, puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya penulis diberikan kesehatan dan kekuatan sehingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul, “**KORELASI ANTARA CT VALUE RT-PCR SARS-COV-2 DENGAN NILAI ALC (Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang Dirawat Inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**” yang dimana karya tulis ilmiah ini merupakan syarat mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Menyadari adanya kekurangan dan keterbatasan yang dimiliki penulis, penulis mendapatkan banyak bantuan, dorongan, bimbingan, dan arahan dari berbagai pihak selama proses penyusunan skripsi. Mengingat hal tersebut, penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada:

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam proses perizinan data-data.
2. Dr. dr. Danis Pertiwi, Sp.PK, M.Si.Med. selaku dosen Pembimbing I yang telah menyempatkan waktu, tenaga, ilmu, dan kesabarannya dalam membimbing saya dalam penyusunan skripsi ini hingga dapat terselesaikan.
3. dr. Rahayu, Sp.MK, M.Biomed. selaku dosen Pembimbing II yang telah menyempatkan waktu, tenaga, ilmu, dan kesabarannya dalam membimbing saya dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini hingga dapat terselesaikan.

4. dr. Retno Widyastuti, Sp.PD, M.Si.Med. selaku dosen Penguji I yang telah memberi nasihat, masukan, serta arahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah hingga akhir.
5. dr. Bagas Widiyanto M.Biomed selaku dosen Penguji II yang telah memberi nasihat, masukan, serta arahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah hingga akhir.
6. Kepala Bagian Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan seluruh staf dan jajarannya yang telah membantu penelitian dari awal sampai selesai.
7. Orangtua (Bapak Ahmad Sjafi'i dan Ibu Siti Toyimah), dan keluarga besar yang telah memberikan doa, semangat, dan dukungan dengan penuh kasih sayang dalam menyelesaikan Skripsi ini
8. Seluruh pihak yang telah membantu saya untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini hingga akhir.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa, berkenan membalas semua kebaikan serta bantuan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih sangat terbatas dan jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan.

Akhir kata penulis berharap semoga penelitian ini dapat menjadi bahan informasi yang bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, 30 Januari 2023

Zaufar Afinnas

DAFTAR ISI


HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN.....	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
INTISARI.....	14
BAB I 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.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. COVID-19.....	5
2.1.1. Gambaran Umum.....	5
2.1.2. Virologi.....	5
2.1.3. Patogenesis.....	7
2.1.4. Diagnosa	9
2.1.5. Faktor Risiko dan Komorbid	10
2.2. Ct-Value RT-PCR-SARS-CoV-2.....	11
2.2.1. Pengertian	11
2.2.2. Interpretasi Ct Value RT-PCR-SARS-CoV-2.....	12
2.2.3. Faktor yang Mempengaruhi Ct Value RT-PCR-SARS-CoV-2.....	12

2.3.	<i>Absolute Lymphocyte Count</i>	13
2.3.1.	Formasi Pembentukan Limfosit.....	13
2.3.2.	Pengukuran ALC pada COVID-19.....	15
2.3.3.	Faktor-faktor yang Mempengaruhi Nilai ALC.....	15
2.4.	Hubungan CT-Value RT-PCR-SARS-CoV-2 dengan Nilai ALC Pasien COVID-19	16
2.5.	Kerangka Teori	17
2.6.	Kerangka Konsep.....	18
2.7.	Hipotesis	18
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		19
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	19
3.2.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	19
3.2.1.	Variabel Penelitian.....	19
3.2.2.	Definisi Operasional	19
3.3.	Populasi dan Sampel	20
3.3.1.	Populasi Penelitian.....	20
3.3.2.	Sampel Penelitian	21
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	23
3.4.1.	Instrumen Penelitian	23
3.5.	Cara Penelitian	23
3.6.	Tempat dan Waktu Penelitian	24
3.6.1.	Tempat	24
3.6.2.	Waktu.....	24
3.7.	Alur Penelitian.....	25
3.8.	Analisis Data	25
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		27
4.1.	Hasil Penelitian	27
4.1.1.	Karakteristik Subjek Penelitian	27

4.1.2. Korelasi Antara Nilai ALC dengan CT Value.....	28
4.2. Pembahasan.....	29
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	34
5.1. Kesimpulan.....	34
5.2. Saran.....	34
DAFTAR PUSTAKA	35
LAMPIRAN.....	42



DAFTAR SINGKATAN



ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ACEI	: <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>
Ag-RDT	: <i>Antigen Rapid Diagnostic Test</i>
ALC	: <i>Absolute Lymphocyte Count</i>
APC	: <i>Antigen Presentation Cell</i>
ARB	: <i>Angiotensin II Receptor Blocker</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CD8+	: <i>Cluster of Differentiation 8</i>
cDNA	: <i>complementary Deoxyribonucleic Acid</i>
CLP	: <i>Common Lymphoid Progenitor</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
Ct Value	: <i>Cycle Threshold Value</i>
HSC	: <i>Hematopoietik Stem Cell</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IFN γ	: <i>Interferon γ</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
Kemenkes	: <i>Kementerian Kesehatan Republik Indonesia</i>
LSC	: <i>Lymphoid Stem Cells</i>
NAAT	: <i>Nucleic Acid Amplification Tests</i>
NSPs	: <i>Nonstructural Proteins</i>
ORFs	: <i>Open Reading Frame</i>
qPCR	: <i>quantitative Polymerase Chain Reaction</i>
RdRp	: <i>RNA-dependent RNA polymerase</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>

SARS-CoV-2 : *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

TMPRSS2 : *Transmembrane Serine Protease-2*

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor A*

VS : *Versus*

WHO : *World Health Organization*



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur SARS-CoV-2	6
Gambar 2.2 Kerangka Teori.....	17
Gambar 2.3 Kerangka Konsep	18
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	25



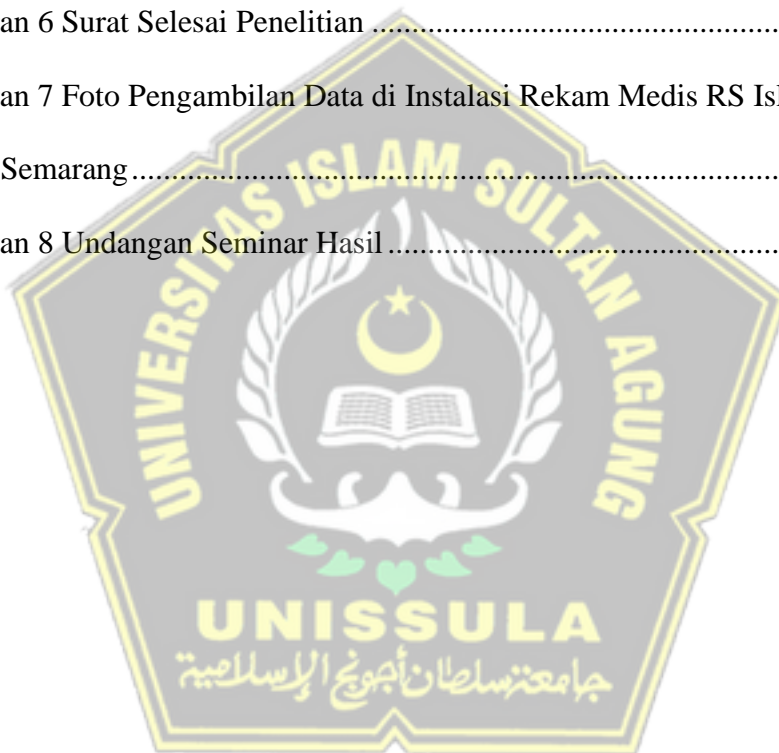
DAFTAR TABEL

- Tabel 4. 1. Karakteristik Subjek Penelitian..... 27
- Tabel 4. 2. Korelasi Antara Nilai ALC dengan Ct Value RT-PCR SARS CoV-2 28



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil Analisis Deskriptif Data Pasien COVID-19	42
Lampiran 2 Hasil Analisis Ct Value RT-PCR SARS-CoV-2 dengan nilai ALC .	44
Lampiran 3 Ethical Clearance	45
Lampiran 4 Surat Izin Melaksanakan Penelitian	46
Lampiran 5 Surat Izin Penelitian di Rekam Medis	47
Lampiran 6 Surat Selesai Penelitian	48
Lampiran 7 Foto Pengambilan Data di Instalasi Rekam Medis RS Islam Sultan Agung Semarang	49
Lampiran 8 Undangan Seminar Hasil	50



INTISARI

Coronavirus Disease-19 (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus SARS-CoV-2 dan dapat menyebar melalui saluran pernapasan. Deteksi dini dan tindakan awal klinisi sangat memengaruhi dari derajat infeksi pasien. Pemeriksaan RT-PCR terhadap SARS-CoV-2 dan pemeriksaan laboratorium yaitu *Absolute Lymphocyte Count* dapat berguna sebagai penegakkan diagnosis, menilai derajat keparahan, serta mengetahui prognosis pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara *Ct Value* RT-PCR SARS-CoV-2 dengan nilai ALC pada pasien yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional* dengan subjek sebanyak 93 orang pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Januari sampai Desember 2021. Data penelitian menggunakan data sekunder yang diambil dari rekam medis. Data berskala rasio dan diuji dengan metode korelasi Pearson menggunakan aplikasi SPSS versi 25.

Hasil penelitian ini didapatkan rerata *Ct Value* RT-PCR SARS-CoV-2 sebesar 22,42 dan rerata nilai ALC sebesar 1240. Hasil analisis menunjukkan nilai $p = 0,007$ ($p < 0,05$) dengan kekuatan hubungan $r = 0,276$ yang menunjukkan adanya korelasi lemah antara *Ct Value* RT-PCR SARS-CoV-2 dengan nilai ALC pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Kesimpulan penelitian ini didapatkan korelasi antara *Ct Value* RT-PCR SARS-CoV-2 dengan nilai ALC pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Kata kunci : *Ct Value*, ALC, COVID-19.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Wabah *Coronavirus Disease-19* (COVID-19) disebabkan oleh infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Derajat keparahan infeksi dapat diprediksi melalui *Cycle Threshold Value* (Ct Value) dari hasil uji *Real time polymerase chain reaction* (RT-PCR) yang merupakan baku emas dalam mendiagnosis COVID-19 (Dramé *et al.*, 2020). Ct Value merupakan nilai semi kuantitatif yang secara luas dapat mengategorikan konsentrasi materi genetik pada sampel yang diperiksa. Ct Value yang tinggi berkorelasi dengan rendahnya konsentrasi materi genetik (Rao *et al.*, 2020). Rendahnya Ct Value mengindikasikan banyaknya konsentrasi materi genetik virus dalam tubuh (Shereen *et al.*, 2020). Ct Value yang rendah diduga berkorelasi dengan rendahnya nilai *Absolute Lymphocyte Count* (ALC). ALC merupakan salah satu parameter laboratorium yang umum diperiksa pada pasien COVID-19. Sejauh ini penelitian tentang korelasi antara Ct Value RT-PCR SARS-CoV-2 dengan nilai ALC pada pasien COVID-19 masih terbatas.

Kasus positif COVID-19 terus mengalami peningkatan. Asia tenggara menempati peringkat keempat berdasarkan pembagian regional *World Health Organization* (WHO) dan Indonesia menduduki peringkat kedua setelah Vietnam (WHO, 2022). Kasus positif di Indonesia dari waktu ke waktu semakin bertambah. Provinsi Jawa Tengah menempati peringkat ketiga penyumbang kasus positif terbanyak secara nasional. Kota Semarang

menyumbang kasus tertinggi di Jawa Tengah (Kemenkes, 2022). Dalam kurun waktu 3 tahun ini telah terjadi fase peningkatan dan penurunan kasus positif di setiap bulannya dan ditemukan beberapa varian *coronavirus* dengan gejala yang beragam. Hal ini akan sangat mengkhawatirkan apabila angka kesakitan COVID-19 tidak dapat dikendalikan. Kerugian dari berbagai aspek dapat terjadi dalam tatanan negara.

SARS-CoV-2 dapat masuk melalui membran mukosa, terutama mukosa pada *traktus respiratorius*. Sel yang mengekspresikan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), seperti sel pada paru-paru, jantung sistem renal dan *tractus gastrointestinal* dapat terinfeksi oleh virus SARS-CoV-2 (Gennaro *et al.*, 2020). Gejala COVID-19 bervariasi dimana sebagian pasien ditemukan dengan tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan, sedang, dan gejala berat dimana terjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) bahkan kematian (Mus *et al.*, 2021). *Ct Value* adalah ukuran *viral load* pada sampel yang terdapat pada hasil pemeriksaan metode RT PCR untuk mendiagnosis COVID-19 (Tonglolangi *et al.*, 2021). Rendahnya *Ct Value* mengindikasikan banyaknya konsentrasi materi genetik virus atau *viral load* dalam tubuh yang berkorelasi dengan derajat infeksi pasien (Shereen *et al.*, 2020). Pada kasus COVID-19 yang berat dapat terjadi badai sitokin atau meningkatnya kadar sitokin proinflamasi. Peningkatan sitokin proinflamasi mengakibatkan penurunan limfosit karena terjadi depleksi dan *exhaustion* sel T pada *host* (Yang *et al.*, 2020). Huang *et al.*, (2020) mendapatkan pasien COVID-19 yang dirawat di ICU mempunyai nilai ALC

yang rendah dan *Laktat Dehidrogenase* yang meningkat. Penelitian oleh (Seeni *et al.*, 2021) menemukan pasien dengan hasil *Ct Value* kurang dari 33 berkorelasi kuat dengan rendahnya nilai ALC.

Rumah Sakit Islam Sultan Agung merupakan rumah sakit rujukan di Jawa Tengah untuk pelayanan dan pengobatan pasien COVID-19 selama pandemi ini. Dari latar belakang tersebut maka peneliti ingin meneliti hubungan antara *Ct Value* RT-PCR SARS-CoV-2 dengan nilai ALC pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang belum pernah dilakukan sebelumnya.

1.2. Rumusan Masalah

Dari uraian tersebut di atas dapat dirumuskan masalah penelitian yaitu: “Apakah terdapat korelasi antara *Ct Value* RT-PCR SARS-CoV-2 dengan nilai ALC pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara *Ct Value* RT-PCR SARS-CoV-2 dengan nilai ALC pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran *Ct Value* RT-PCR SARS-CoV-2 pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
2. Mengetahui gambaran nilai ALC pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
3. Menganalisis korelasi antara *Ct Value* RT-PCR SARS-CoV-2 dengan nilai ALC pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat dijadikan sumber informasi dan dasar penelitian lebih lanjut terkait *Ct Value* RT-PCR SARS-CoV-2 dan korelasinya dengan nilai ALC pasien COVID-19.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat dijadikan panduan dan pertimbangan pemilihan parameter laboratorium yang tepat dan efisien dalam penatalaksanaan pasien COVID-19 sehingga pengambilan keputusan dapat lebih cepat dilakukan oleh klinisi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. COVID-19

2.1.1. Gambaran Umum

Gejala klinis pada kasus COVID-19 sangat bervariasi yakni tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan, hingga gejala yang dapat mengarah pada ARDS sehingga pasien memerlukan penanganan khusus. Gejala umum yang ditemukan pada pasien COVID-19 berupa batuk, demam, dan sesak napas. Gejala lain dapat berupa myalgia atau kelemahan otot, sakit kepala, batuk darah, dan diare (C. Huang *et al.*, 2020).

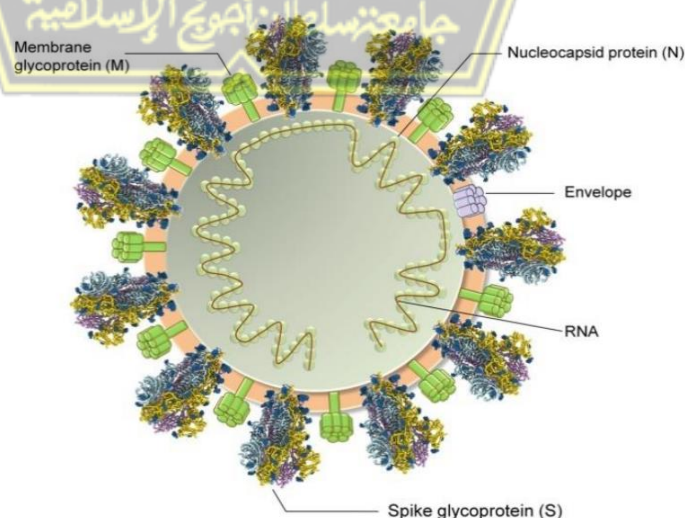
COVID-19 juga bermanifestasi pada gangguan respon imun dan hematologi. Pada fase akut infeksi SARS-CoV-2 respon sel T terganggu dan membuat sel makrofag dan sel limfosit B teraktivasi sehingga menyebabkan rilisnya sitokin dan kemokin proinflamasi oleh limfosit T (Liu *et al.*, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh (W. Guan *et al.*, 2020), ditemukan limfositopenia 83%, trombositopenia 36,2%, dan leukopenia 33% pada pasien.

2.1.2. Virologi

SARS-CoV-2 merupakan *single stranded* RNA yang termasuk dalam genus *β-coronavirus* dengan subgenus *sarbecovirus* dan famili *coronaviridae* (Fitriani, 2020). Morfologi dari SARS-CoV-2

berbentuk bola dan memiliki beberapa pleomorfisme. Virus ini memiliki diameter sekitar 60nm – 140nm dan tampak seperti korona matahari karena terdapat protein spike pada permukaannya (Zhu *et al.*, 2020), .

SARS-CoV-2 memiliki 4 protein struktural berupa protein *spike* (S), protein membran (M), *envelope* (E) , dan protein *nucleocapsid* (N)(Gunardi, 2021). Protein S berperan dalam perlekatan dengan reseptor ACE2 dan mengawali proses infeksi pada tubuh hospes. Protein M adalah protein terbanyak dalam virus yang berfungsi sebagai pemberi bentuk virus dan memiliki ukuran 25-30 kDa. Sedangkan protein E dalam virus hanya berjumlah sedikit dan protein ini memiliki ukuran yang kecil yaitu 8-12 kDa. Protein E berfungsi sebagai fasilitator dalam proses pembentukan dan pelepasan virus. Protein N adalah protein yang terdapat di dalam nukleokapsid heliks (Shereen *et al.*, 2020 ; (Kumar *et al.*, 2020).



Gambar 2.1 Struktur SARS-CoV-2 (Gunardi, 2021)

Ukuran genom SARS-CoV-2 sekitar 26-32 kb dan terdiri dari 6-11 open reading frames (ORFs) yang mengkode 9.680 poliprotein asam (G. Chen *et al.*, 2020). Pada ORF pertama sekitar 67% genom mengkodekan 16 protein nonstruktural (NSP), sedangkan ORF lainnya mengkodekan protein nonstruktural dan komponen virus lainnya (Chan *et al.*, 2020).

2.1.3. Patogenesis

SARS-CoV-2 menginfeksi melalui membrane mukosa, terutama mukosa pada *tractus respiratorius* yang mengekspresikan reseptor ACE2 (Gennaro *et al.*, 2020). Kemampuan SARS-CoV-2 untuk menginfeksi bergantung pada ikatan antara virus dengan ACE2 yang merupakan reseptor membran ekstraseluler pada sel epitel (Kumar *et al.*, 2020). Pengkodean terjadi di sitoplasma, kemudian protease dan chymotrypsin memecah poliprotein dan menjadi aktif. Proses tersebut akan mendorong pembentukan RNA melalui proses replikasi dan transkripsi untuk kemudian disintesis di dalam lumen retikulum endoplasma . Sel yang terinfeksi tersebut akan mengeluarkan virion melalui proses eksositosis. Virus yang dilepaskan dapat menginfeksi sel-sel pada tubuh khususnya sel pada saluran pernapasan bawah sehingga gejala COVID-19 dapat timbul (Sahin, 2020).

Antigen virus yang masuk ke dalam sel dipresentasikan ke *Antigen Presentation Cell* (APC) lalu terjadi respon dari sistem imun yang diperankan oleh *T cell* dan *B cell* sebagai sistem imun humoral dan seluler pada tubuh (Li *et al.*, 2020). Profil imunologi yang didapatkan pada pasien COVID-19 memberikan hasil yang berbeda antara pasien dengan gejala klinis berat dan gejala klinis ringan. Jumlah limfosit ditemukan menurun pada kasus klinis berat begitu juga pada hitung jenis leukosit yang lain juga mengalami penurunan .

Peningkatan mediator proinflamasi dapat terjadi pada kasus COVID-19 yang berat (Zumla *et al.*, 2020). Peningkatan sitokin proinflamasi ini mengakibatkan penurunan limfosit karena terjadi respon imun yang berlebihan sehingga limfosit akan mengalami kelelahan (Yang *et al.*, 2020). Pada kasus COVID-19 juga ditemukan perubahan profil hematologi pada pemeriksaan laboratorium yang dilakukan. (Fan *et al.*, 2020) memberikan data tentang karakteristik klinis 1099 kasus COVID-19 dengan konfirmasi laboratorium selama 2 bulan pertama epidemi di China, saat masuk sebagian besar pasien dengan limfositopenia (83,2%), sedangkan 36,2% memiliki trombositopenia, dan 33,7% menunjukkan leukopenia. Abnormalitas hematologi ini lebih menonjol pada kasus berat dibanding kasus tidak berat.

2.1.4. Diagnosa

Penegakan diagnosis untuk pasien yang diduga terinfeksi COVID-19 adalah dengan pemeriksaan *nucleic acid amplification tests* (NAAT), salah satunya RT-PCR (WHO, 2020). RT-PCR dapat mendeteksi materi genetik virus dalam sampel namun tidak dapat mengetahui apakah virus infeksius atau tidak. Gen spesifik yang dideteksi pada SARS-CoV-2 yaitu ORF 1a/b, E, RdRp, dan gen N dimana umumnya dalam reaksi PCR dicari 2 diantara 4 gen tersebut dengan tujuan untuk mencegah potensi reaksi silang dengan virus Corona lainnya dan *genetic drift* SARS-CoV-2 (PAMKI, 2020). Ukuran yang digunakan dalam menentukan seseorang terkonfirmasi positif COVID-19 dilihat dari *Ct Value* (Public Health England, 2020). Uji diagnostik RT-PCR dilakukan dengan cara pengambilan sampel berupa swab nasofaring, kemudian sampel disimpan pada suhu 2-8 °C. Kemudian dilakukan isolasi atau ekstraksi RNA untuk ditranskripsi menjadi *complementary Deoxyribonucleic Acid* (cDNA) dan dilakukan amplifikasi dengan *quantitative Polymerase Chain Reaction* qPCR (Rabaan *et al.*, 2021). Pemeriksaan RT-PCR memiliki spesifisitas dan sensitifitas tergantung pada beberapa faktor yaitu, *viral load*, metode isolasi atau ekstraksi RNA yang dilakukan, dan waktu pengambilan swab yang tergantung pada fase perjalanan penyakit pasien (Touma, 2020).

Selain pemeriksaan RT-PCR, untuk membantu mendeteksi COVID-19 dapat dilakukan pemeriksaan tes antigen maupun tes antibodi. SARS-CoV-2 Tes rapid antigen dapat digunakan untuk mendiagnosis infeksi COVID-19 tidak tersedia NAAT atau jika diperpanjang akan menghalangi utilitas klinis. RDT mendeteksi adanya protein virus (antigen) yang diekspresikan oleh SARS-CoV-2 dalam suatu sampel dari saluran pernapasan seseorang. Antigen yang terdeteksi diekspresikan hanya ketika virus bereplikasi secara aktif sehingga RDT efektif untuk dilakukan pada infeksi akut atau dini . Sedangkan tes antibodi untuk kepentingan diagnostik kurang disarankan karena tidak mampu mendeteksi infeksi SARS-CoV-2 pada fase akut (WHO, 2020).

2.1.5. Faktor Risiko dan Komorbid

Derajat keparahan klinis pasien COVID-19 sangat beragam, faktor risiko pasien dengan komorbid lebih tinggi dan rentan mengalami gejala berat bahkan kematian (Karya *et al*, 2021). Berdasarkan analisis data klinis didapatkan komorbid pada pasien terbanyak yaitu hipertensi, kemudian penyakit kardiovaskular dan diabetes (Zhou, 2020). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa hipertensi dapat memperparah derajat infeksi pasien COVID-19. Hal ini terjadi karena beberapa obat anti hipertensi dapat meningkatkan ekspresi ACE2 di paru-paru (Gunawan *et al.*, 2020). Komplikasi

seperti syok kardiogenik dan injuri miokard dapat terjadi pada pasien COVID-19 dengan komorbid kardiovaskular (Hasanah *et al.*, 2020).

Fungsi kekebalan tubuh akan terganggu pada penderita diabetes melitus, sehingga terjadi keterlambatan respon IFN γ , CD8⁺ dan limfosit T serta gangguan dalam mengenali pathogen, kemotaksis dan kemampuan fagositosis sehingga kerusakan sel akibat COVID-19 tidak terdeteksi (Andriana *et al.*, 2022).

2.2. Ct-Value RT-PCR-SARS-CoV-2

2.2.1. Pengertian

Ct *Value* adalah jumlah siklus termal dimana sinyal *fluorescent* melebihi latar belakang dan melewati ambang (Rabaan *et al.*, 2021). Secara tidak langsung Ct *Value* dapat menunjukkan tingkat aktivitas replikasi virus yang mengarah ke tingkat infektivitas SARS-CoV-2 pada pasien (Manurung & Sukohar, 2021). Jumlah target asam nukleat dalam sampel berbanding terbalik dengan Ct *Value*. Ct *Value* yang rendah menginterpretasikan tingginya jumlah asam nukleat target dalam sampel (Seeni *et al.*, 2021). Ct *Value* dipengaruhi beberapa hal, antara lain teknis pemeriksaan, banyaknya RNA dalam sampel, metode pengambilan sampel, metode yang digunakan saat pengambilan sampel, bagaimana RNA diekstraksi, jenis reagen yang digunakan dan penggunaan primer dalam reaksi PCR (Algarf *et al.*, 2021).

2.2.2. Interpretasi Ct Value RT-PCR-SARS-CoV-2

Interpretasi hasil pada pemeriksaan deteksi virus ditentukan berdasarkan nilai gen target. Gen target dari Ct Value berupa ORF1ab, *E-gene* dan *N-gene*. Gen ORF mengkode 16 NSP dan genom lain mengkode 4 protein (Platten *et al.*, 2021). Interpretasi Ct Value secara umum dikategorikan menjadi rendah, sedang, dan tinggi, dengan standard batas ambang Ct Value yaitu 40 (Kashyap *et al.*, 2020). Berdasarkan informasi yang dikeluarkan oleh (PAMKI, 2020), interpretasi dari Ct Value dibagi menjadi:

- (1) Ct Value <29 : Positif kuat dimana didapatkan gen target dalam jumlah tinggi.
- (2) Ct Value 30-37 : Positif dimana didapatkan gen target dalam jumlah sedang.
- (3) Ct Value 38-40 : Positif lemah dimana hanya didapatkan gen target dalam jumlah sedikit dan terpengaruh kontaminasi lingkungan.

2.2.3. Faktor yang Mempengaruhi Ct Value RT-PCR-SARS-CoV-2

Terdapat berbagai faktor yang dapat mempengaruhi Ct Value diantaranya spesimen dan teknik yang digunakan, metode pengumpulan sampel, dan waktu pengambilan sampel. Ct Value bergantung pada teknik dan kit yang digunakan. Ct Value juga bergantung pada metode pengambilan sampel sehingga pemeriksaan

pada pasien yang sama dan hari yang sama memungkinkan didapatkannya *Ct Value* yang berbeda (Shah *et al.*, 2021). Waktu pengambilan juga berpengaruh pada *Ct Value* yang diperoleh, dimana *Ct Value* lebih rendah ditemukan pada awal seseorang terinfeksi dan *Ct Value* akan lebih tinggi pada sampel yang didapat setelah gejala muncul (Wölfel *et al.*, 2020).

Kelompok usia dewasa yang merupakan usia produktif dimana pasien dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibanding perempuan (Tonglolangi *et al.*, 2021). Sebuah penelitian menunjukkan tidak adanya perbedaan *Ct Value* yang signifikan antara kelompok usia dewasa dengan anak-anak/remaja, namun pada anak-anak/remaja ditemukan perjalanan klinis yang kurang berbahaya dibanding dewasa. Perbedaan *Ct Value* yang signifikan ditemukan pada lansia, meskipun *Ct Value* tidak selalu menggambarkan tingkat keparahan pasien COVID-19 (Ade *et al.*, 2020). Namun pada lansia dengan *viral load* yang rendah cukup memungkinkan untuk terjadi infeksi yang parah terutama lansia dengan penyakit komorbid (Pierre *et al.*, 2020).

2.3. Absolute Lymphocyte Count

2.3.1. Formasi Pembentukan Limfosit

Limfosit adalah satu-satunya sel yang memproduksi secara klonal reseptor terdistribusi spesifik untuk antigen yang beragam dan merupakan mediator kunci dari imunitas adaptif (Abbas *et al.*, 2020).

Pembentukan limfosit berasal dari *Hematopoietik Stem Cell* (HSC) yang kemudian berdiferensiasi menjadi *Lymphoid Stem Cells* (LSC) atau *Common Lymphoid Progenitor* (CLP) pada proses limfositopoiesis yang terjadi di sumsum merah. Sel-sel progenitor limfositopoiesis yang terjadi di sumsum merah. Sel-sel progenitor limfosit selanjutnya berdiferensiasi menjadi sel-sel prekursor limfosit yaitu *lymphoblast* yang terbagi menjadi *B-lymphoblast*, *T-lymphoblast* dan *NK-lymphoblast* (Rosita *et al.*, 2021).

Perubahan sel-sel progenitor menjadi sel sel prekursor limfoid dipengaruhi oleh beberapa sitokin. IL-7 (interleukin 7) mempengaruhi CLP sehingga dapat berdiferensiasi menjadi B-lymphoblast, sementara IL-2 dan IL-7 mempengaruhi CLP sehingga dapat berdiferensiasi menjadi T-lymphoblast. B-lymphoblast akan menetap di sumsum tulang merah dan mendapat pengaruh dari IL-2, IL-4, IL-6 dan IL-15 sehingga dapat berdiferensiasi menjadi sel limfosit B. Sedangkan T-lymphoblast akan bermigrasi menuju timus yang merupakan organ limfoid primer dan mendapat pengaruh dari IL-2, IL-7, IL-12, IL-15 sehingga berdiferensiasi menjadi sel limfosit T (Rosita *et al.*, 2021). Sel B matang di sumsum tulang dan beredar di darah perifer sampai mereka menjalani pengenalan antigen. Sel T berkembang dari sel yang telah bermigrasi ke timus dimana mereka berdiferensiasi menjadi sel T dewasa selama perjalanan dari korteks ke sumsum belakang (Hoffbrand, 2016).

2.3.2. Pengukuran ALC pada COVID-19

Pengukuran ALC merupakan salah satu pemeriksaan hematologi yang rutin dilakukan pada kasus COVID-19. Nilai ALC didapatkan lebih rendah pada infeksi COVID-19 dengan derajat keparahan yang tinggi dibandingkan dengan infeksi COVID-19 derajat ringan, dan batas nilai ALC $1,74 \times 10^3/\mu\text{L}$ dapat digunakan sebagai prediktor keparahan COVID-19 dengan sensitivitas 81,6% dan spesifisitas sebesar 64,8% (Selanno *et al.*, 2021). Pada penelitian lain juga menunjukkan bahwa pasien COVID-19 yang dirawat di ICU memiliki nilai ALC yang lebih rendah dan laktat dehidrogenase yang lebih tinggi (I. Huang & Pranata, 2020). Penelitian yang dilakukan (Young *et al.*, 2020) oleh didapatkan pasien mengalami limfopenia sekitar 40% dari 18 pasien rawat inap. Nilai ALC juga memiliki hubungan yang bermakna dengan mortalitas pasien COVID-19 (Danis *et al.*, 2022). Oleh karena itu, serial penilaian dinamika jumlah limfosit dapat menjadi prediksi hasil pasien.

2.3.3. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Nilai ALC

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh khususnya limfosit (Amran *et al.*, 2019). Apabila seseorang terinfeksi oleh virus HIV maka lama kelamaan akan mengalami penurunan limfosit yaitu CD4+. Penurunan CD4+ menunjukkan adanya tingkat keparahan yang tinggi atau menunjukkan tingginya *viral load* pada pada pengidap HIV

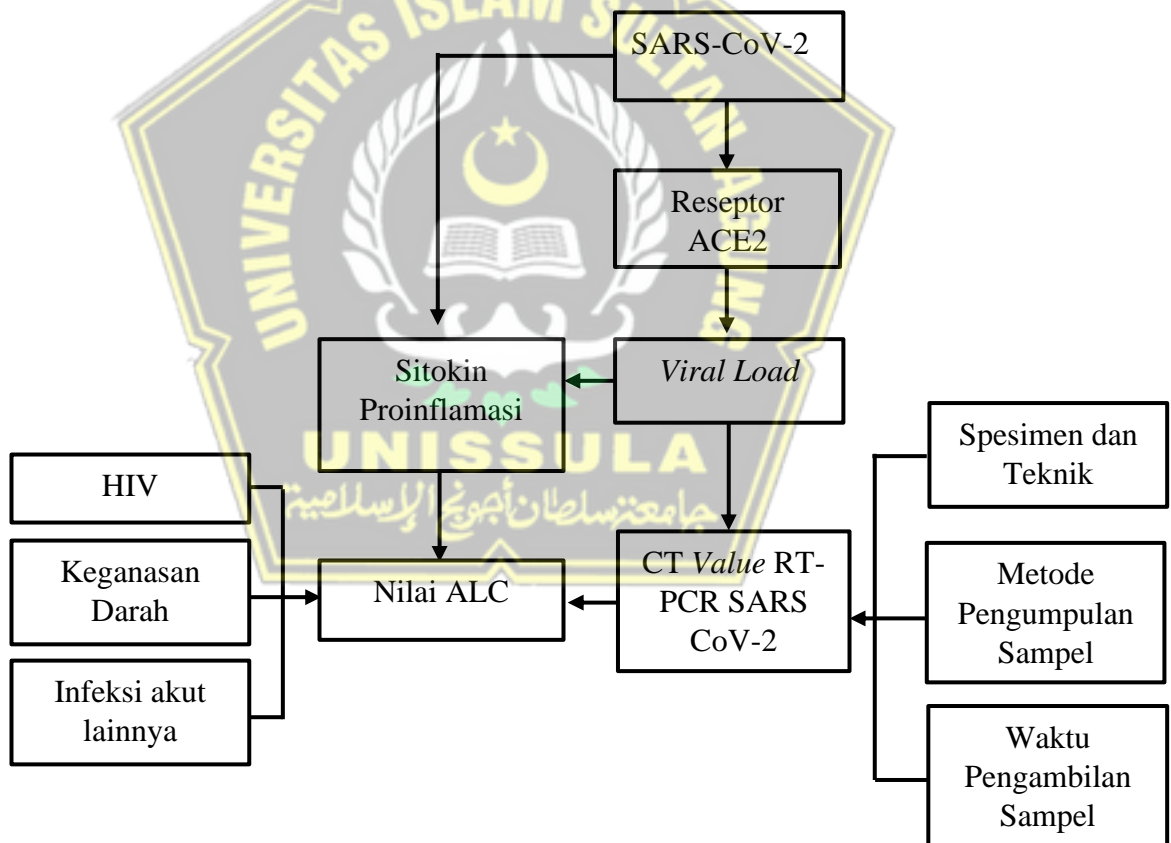
(Yasirin *et al.*, 2014). Sebagian besar dari penyakit keganasan akan menyebabkan peningkatan dari limfosit atau yang disebut juga dengan limfositosis. Terlihat pada penyakit keganasan seperti *chronic lymphoid leukaemias*, *acute lymphoblastic leukaemia*, dan *non-hodgkin lymphoma*. Penurunan limfosit atau limfopenia juga dapat terjadi pada keganasan yaitu hodgkin lymphoma (Hoffbrand, 2016). Peningkatan jumlah limfosit dapat terjadi jika seseorang terkena infeksi baik akut maupun kronik. Infeksi bakteri akut yang menyebabkan limfositosis termasuk pada penyakit pertussis sedangkan untuk infeksi virus akut yang menyebabkan limfositosis termasuk rubella, mumps, cytomegalovirus, herpes simpleks atau herpes zooster. Pada infeksi kronik dapat terjadi limfositosis pada tuberculosis, sifilis, dan toxoplasmosis (Hoffbrand, 2016).

2.4. Hubungan CT-Value RT-PCR-SARS-CoV-2 dengan Nilai ALC Pasien COVID-19

Ct Value adalah ukuran *viral load* pada sampel yang terdapat pada hasil pemeriksaan metode RT PCR untuk mendiagnosis COVID-19 (Tonglolangi *et al.*, 2021). Rendahnya Ct Value mengindikasikan banyaknya konsentrasi materi genetik virus dalam tubuh yang berkorelasi dengan derajat infeksi pasien (Shereen *et al.*, 2020). Semakin banyak *viral load* yang berada dalam tubuh akan memicu peningkatan respon imun. Menurut penelitian dari (Seeni *et al.*, 2021) pasien dengan hasil Ct Value yang rendah memiliki nilai ALC yang rendah. Kasus COVID-19 memiliki karakteristik yaitu adanya badai

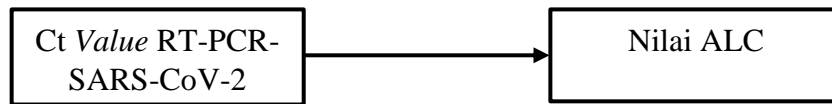
sitokin atau tingginya kadar sitokin proinflamasi seperti TNF, IL-6 dan IL-10 (Bleas *et al.*, 2020). IL-6 merupakan mediator kunci dari perkembangan badai sitokin pada infeksi COVID-19 (Rahayu, 2022). Peningkatan sitokin proinflamasi ini akan mengakibatkan respon imun yang berlebihan, sehingga limfosit akan mengalami kelelahan atau *exhasution*. (Yang *et al.*, 2020). Penghitungan nilai ALC dapat dipengaruhi oleh beberapa kondisi pasien seperti infeksi HIV, pasien dengan keganasan darah, dan infeksi akut lainnya.

2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.2 Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Terdapat korelasi antara *CT-Value* RT-PCR SARS-CoV-2 dengan nilai ALC pasien COVID-19.



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*.

3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah *Ct Value* (RdRp) RT-PCR SARS-CoV-2.

3.1.1.1 Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah nilai ALC.

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. *Ct Value* (RdRp) RT-PCR-SARS-CoV-2

Ct Value adalah jumlah siklus yang diperlukan sinyal fluoresen yang dapat melewati ambang batas pada pemeriksaan RT-PCR terhadap SARS-CoV-2 saat pasien pertama kali datang ke Instalasi Gawat Darurat dan terkonfirmasi COVID-19. Data *Ct Value* diambil dari rekam

medis pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Skala data: Rasio

3.2.2.2. *Absolute Lymphocyte Count (ALC)*

ALC adalah jumlah limfosit yang terdapat dalam 1 μ L darah pasien terkonfirmasi COVID-19 yang diperiksa saat pertama kali datang di Instalasi Gawat Darurat. Data ALC diambil dari rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Skala data : Rasio

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Penelitian

3.3.1.1. Populasi Target

Pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Januari – Desember 2021.

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel yang dipilih merupakan subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Metode yang dipakai adalah *consecutive sampling*. Subjek penelitian ditentukan melalui pencatatan pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi sampai dengan terpenuhinya jumlah sampel yang dibutuhkan.

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien COVID-19 yang dirawat inap dengan catatan medis tercantum *Ct Value* (RdRp) lengkap meliputi :
 - a) Usia
 - b) Jenis kelamin
 - c) *Ct Value* (RdRp) RT-PCR SARS-CoV-2
 - d) Nilai ALC
 - e) Pemeriksaan laboratorium hematologi
2. Usia 18 – 60 tahun.
3. Pemeriksaan sampel pasien dilakukan di laboratorium yang sama sehingga memiliki nilai *cut off Ct Value* (RdRp) yang sama.

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan HIV/AIDS.

2. Pasien yang memiliki keganasan darah seperti *chronic lymphoid leukaemias*, *acute lymphoblastic leukaemia*, dan *non-hodgkin lymphoma*.

3.3.2.3. Besaran Sampel

Besar sampel diperoleh dari jumlah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *non probability sampling* yaitu secara *consecutive sampling* menggunakan rumus analitik korelasi dari Dahlan (2013).

$$n = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \frac{1+r}{1-r}} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{1,960 + 0,824}{0,5 \ln \frac{1+0,231}{1-0,231}} \right)^2 + 3$$

$$n = 92,5$$

Keterangan:

n = Jumlah total sampel yang dibutuhkan

$Z\alpha$ = Deviat baku dari alpha (1,960)

α = Kesalahan tipe I (0,05 = 5%)

$Z\beta$ = Deviat baku dari beta (0,824)

β = Kesalahan tipe II (0,1 = 10%)

\ln = Eksponensial atau log dari bilangan natural

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna (0,231)

Berdasarkan perhitungan di atas, maka besar sampel penelitian ini dibutuhkan sebanyak $92,5 \approx 93$ sampel penelitian.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

Rekam medis pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dari bulan Januari – Desember 2021.

3.5. Cara Penelitian

1. Mengajukan surat penelitian dan *ethical clearance* ke Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang setelah proposal disetujui.
2. Mengambil sampel, yaitu dilakukan pasien COVID-19 yang memiliki karakteristik yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dari penelitian.
3. Mengumpulkan data rekam medis pasien COVID-19 rawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

4. Mencatat *Ct Value* (RdRp) RT-PCR SARS-CoV-2 dan nilai ALC pasien.
5. Menganalisis korelasi antara *Ct Value* (RdRp) RT-PCR SARS-CoV-2 dengan ALC pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

3.6.1. Tempat

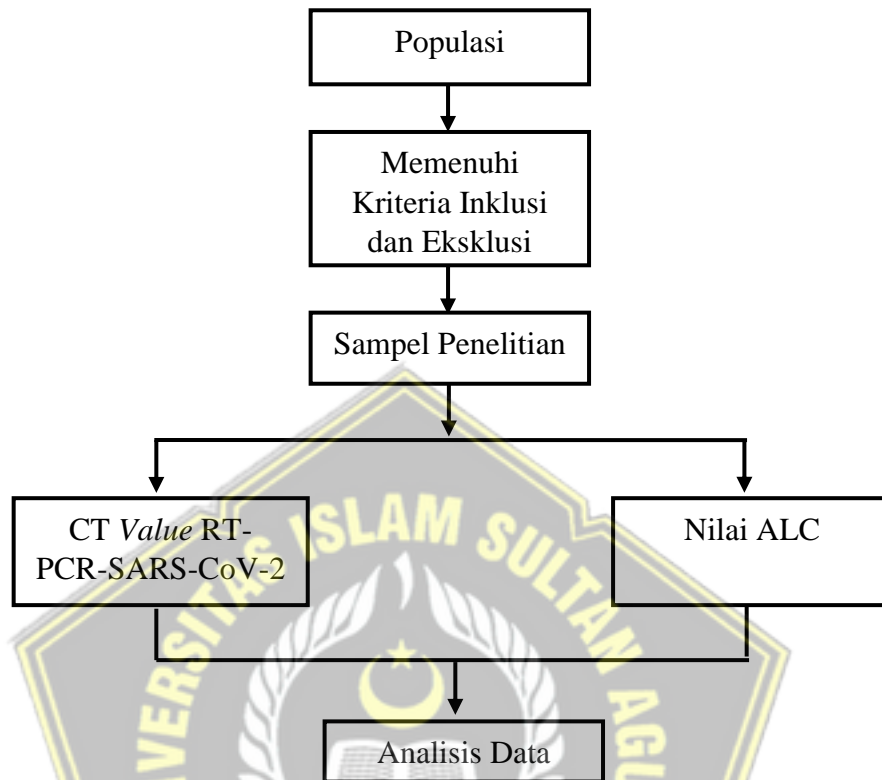
Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.6.2. Waktu

Penelitian dilaksanakan pada bulan November 2022 sampai dengan Januari 2023.



3.7. Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.8. Analisis Data

Data yang didapatkan akan ditabulasi dengan *Microsoft Excel* dan dianalisis menggunakan program komputer *Statistical Product and Service Solution/SPSS (25.0/Windows)*. Data yang diperoleh akan dianalisis menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov untuk mengetahui normalitas data dan uji Korelasi Pearson untuk mencari hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat.

Apabila hasil uji statistik tersebut didapatkan hasil:

- ($p < 0.05$) maka hipotesis nihil/ H_0 ditolak dan hipotesis kerja/ H_1 diterima.
- ($p > 0.05$) maka hipotesis nihil/ H_0 diterima dan hipotesis kerja/ H_1 ditolak.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek dalam penelitian ini sebanyak 93 orang. Penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh dari data rekam medis.

Karakteristik subjek penelitian disajikan dalam tabel 4.1 berikut.

Tabel 4. 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Frek.	%	Mean \pm SD	Median (min – max)
Usia			47,51 \pm 9,43	50 (20 – 59)
Jenis kelamin				
Laki-laki	52	55,9		
Perempuan	41	44,1		
Lama rawat (hari)			10,92 \pm 6,20	10 (1 – 28)
Gejala				
Sesak napas	67	72,0		
Lemas	40	43,0		
Batuk	77	82,8		
Demam	66	71,0		
Komorbid				
CKD	6	6,5		
Hipertensi	36	38,7		
DM	37	39,8		
CHF	8	8,6		
Obesitas	2	2,2		
Onset Gejala (hari)			4,93 \pm 3,56	4 (1 – 30)
NLR			8,17 \pm 12,64	5,5 (0,7 – 119,1)
Leukosit (ribu)			9,78 \pm 5,08	8,04 (3,00 – 24,46)
CRP			46,92 \pm 28,16	45,63 (1,32 – 104,89)
ALC			1240,11 \pm 513,78	1230 (120 – 2730)
CT Value			22,42 \pm 5,24	21,82 (13,29 – 34,50)

Pada tabel 4.1 di atas menunjukkan bahwa rata-rata umur subjek penelitian adalah 48 tahun. Jenis kelamin laki-laki sebanyak 52 subjek (55,9%), lebih banyak dibandingkan jenis kelamin perempuan yang berjumlah 41 subjek (44,1%). Rata-rata lama rawat inap pada penelitian ini yaitu 11 hari. Gejala yang paling banyak yaitu batuk 82,8%, sesak napas 72%, demam 71%, dan lemas 43%. Subjek dengan penyakit komorbid DM ditemukan sebesar 39,8%, Hipertensi 38,7%, CHF 8,6%, CKD 6,5%, dan obesitas 2,2%. Onset gejala rata-rata 5 hari sebelum pasien diperiksa dan terdiagnosis COVID-19. Dari hasil pemeriksaan laboratorium yang dilakukan didapatkan rata-rata NLR 8,17, Leukosit 9,78 ribu, CRP 47 mg/L, ALC 1240,11. Pada pemeriksaan RT-PCR SARS CoV-2 didapatkan rata-rata *Ct Value* 22,42.

4.1.2. Korelasi Antara Nilai ALC dengan CT Value

Analisis korelasi antara nilai ALC dengan *Ct Value* RT-PCR SARS CoV-2 dilakukan dengan metode korelasi Pearson. Metode ini dipilih karena penelitian merupakan penelitian analitik korelatif dengan skala numerik. Uji hipotesis ini dilakukan menggunakan aplikasi SPSS versi 25. Hasil uji korelasi ditampilkan dalam tabel 4.2.

Tabel 4. 2 Korelasi Antara Nilai ALC dengan Ct Value RT-PCR SARS CoV-2

Variabel	Nilai p	Nilai r
ALC Ct Value (RdRp)	0,008	0,276

Dari hasil uji korelasi Pearson didapatkan nilai $p = 0,008$ dengan nilai $r = 0,276$, yang menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara nilai ALC dengan Ct Value dengan arah dan kekuatan hubungan positif lemah.

4.2. Pembahasan

Hasil dari penelitian yang dilakukan pada 93 subjek ini menunjukkan bahwa karakteristik usia dari subjek penelitian rata-rata yaitu 48 tahun. Usia 48 tahun merupakan usia produktif dimana orang dewasa memiliki mobilitas yang tinggi sehingga risiko mendapatkan penularan terinfeksi SARS CoV-2 tinggi. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Monod (2021) di Amerika Serikat, yang bertujuan untuk mengetahui kelompok usia yang dapat bertahan dari infeksi SARS-CoV-2. Hasil penelitian didapatkan kelompok usia terbanyak yang terinfeksi COVID-19 yaitu 35 -49 tahun.

Berdasarkan jenis kelamin, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa infeksi SARS CoV-2 lebih banyak terjadi pada laki-laki 55,9%. Hasil serupa juga ditemukan dalam penelitian yang dilakukan Tonglolangi (2021) di Samarinda yang dilakukan pada 442 pasien COVID-19. Hasil dari penelitian tersebut mendapatkan bahwa pasien laki-laki sebanyak 60,9% dibanding perempuan sebanyak 39,1%. Reseptor ACE2 pada laki-laki mendapat pajanan lebih tinggi dibanding perempuan dan mendasari angka COVID-19 pada laki-laki lebih tinggi (Zhao *et al.*, 2020).

Gejala tersering yang dialami pasien pada penelitian ini antara lain batuk, sesak napas, demam, dan lemas. Hasil ini selaras dengan penelitian oleh Chen (2020) di China. Penelitian tersebut bertujuan untuk mengetahui karakteristik klinis pada pasien COVID-19 yang dilakukan terhadap 99 pasien. Dalam penelitian tersebut didapatkan karakteristik gejala COVID-19 terbanyak berurutan yaitu demam 83%, batuk 82%, sesak napas 31%, dan gejala lemas otot 11%. Studi lain yang dilakukan oleh Viner (2021) yang dilakukan terhadap pasien COVID-19 berusia dibawah 20 tahun didapatkan hasil yang tidak jauh berbeda, dimana ditemukan gejala terbanyak yaitu demam dan batuk. Demam muncul ketika tubuh merespon antigen sehingga mempengaruhi pusat pengaturan suhu. Proses ini memberikan sinyal kepada tubuh untuk meningkatkan proses metabolisme. Reflek batuk terjadi karena peningkatan sekret pada saluran pernapasan, hal tersebut terjadi karena adanya inflamasi akibat infeksi SARS-CoV-2 (da Rosa Mesquita *et al.*, 2021).

Berdasarkan komorbid pada subjek penelitian ini ditemukan beberapa penyakit komorbid CKD, hipertensi, DM, dan CHF. Risiko terjadi infeksi yang parah lebih tinggi pada pasien dengan komorbid yang tidak terkontrol. Adanya komorbid pada pasien COVID-19 dapat meningkatkan risiko infeksi yang parah terutama pada pasien usia lanjut. Pasien usia lanjut dengan penyakit komorbid seperti diabetes dan penyakit kardiovaskular tidak hanya memiliki risiko mengalami infeksi yang parah tetapi juga peningkatan risiko kematian (Guan *et al.*, 2020). Studi sebelumnya yang dilakukan oleh Paudel (2020) terhadap 1786 pasien COVID-19 ditemukan hasil yang selaras dengan

penelitian ini. Penelitian tersebut bertujuan untuk mengetahui karakteristik klinis dan adanya komorbid pada pasien COVID-19. Subjek penelitian yang memiliki komorbid hipertensi sebanyak 15,8%, diabetes 9,4%, penyakit ginjal 0,8%, dan penyakit kardiovaskular dan penyakit serebrovaskular sebesar 11,7%.

Penelitian ini mendapatkan rata-rata Ct Value 22,42. Penelitian yang dilakukan oleh Choudhuri (2020) mengkatogorikan Ct Value menjadi 4 kategori yaitu Q1 dengan Ct Value kurang dari 22.9, Q2 dengan rentang Ct Value 23.0-27.3, Q3 dengan rentang Ct Value 27.4-32.8, Q4 dengan Ct Value lebih dari 32,9. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya korelasi antara Ct Value dengan keparahan infeksi COVID-19 dan mortalitas pasien. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan pasien dengan Ct Value kategori Q1 memiliki keparahan infeksi yang tinggi dengan angka kematian yang lebih banyak dibandingkan kategori lainnya.

Berdasarkan nilai ALC, pada penelitian ini didapatkan rata-rata nilai ALC sebesar 1240. Hasil tersebut merupakan nilai yang berada di bawah nilai ALC rujukan. Pasien dengan kasus COVID-19 parah memiliki nilai ALC yang rendah dan sitokin proinflamasi yang meningkat. Jumlah sel T secara signifikan berada di bawah nilai normal pada kasus COVID-19 yang parah (Qin *et al.*, 2020).

Hasil analisis menunjukkan adanya korelasi antara nilai ALC dengan Ct Value RT-PCR SARS CoV-2 pada subjek penelitian ini (p : 0,008 ; r :

0,276). Nilai koefisien korelasi 0,276 menunjukkan korelasi antara kedua variabel tersebut dalam kategori korelasi yang lemah. Penelitian dengan desain kohort yang dilakukan oleh Zeng (2020) di China mendapatkan pasien COVID-19 dengan hipertensi cenderung mengalami limfopenia karena keparahan infeksi SARS-CoV-2 sehingga terjadi disregulasi sistem imun. Hasil penelitian ini selaras dengan penelitian Chen (2021) di China. Penelitian tersebut dilakukan dengan desain retrospektif serta jumlah sampel 38 orang. Penelitian tersebut mendapatkan adanya korelasi positif antara nilai ALC dengan *Ct Value* (p : 0,0446 ; r : 0,1203). Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Seeni (2021) di Amerika Serikat. Penelitian dengan desain retrospektif yang dilakukan terhadap 92 pasien COVID-19 tersebut bertujuan untuk mengetahui *Ct Value* sebagai prediktor kebutuhan perawatan pasien COVID-19 di rumah sakit. Penelitian tersebut mendapatkan nilai ALC berkorelasi dengan *Ct Value* (p : 0,0072). Pasien dengan *Ct Value* dibawah 33 secara signifikan mempunyai nilai ALC yang rendah, leukosit rendah, CRP meningkat, dan kadar D-dimer yang rendah. Rendahnya *Ct Value* mengindikasikan banyaknya viral load yang disertai dengan derajat inflamasi yang semakin berat. Inflamasi yang berat menyebabkan peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti TNF α dan IL-6 yang mungkin berperan dalam terjadinya limfopenia akibat apoptosis sel T (Pertiwi *et al.*, 2023).

Terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian ini diantaranya data diambil dari rekam medis yang merupakan data sekunder sehingga informasi yang didapatkan terbatas untuk menganalisa variabel perancu dalam

penelitian ini. Desain penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* dimana pengukuran hanya dilakukan sekali dan tidak diadakan adanya follow-up pada sampel penelitian sehingga tidak menggambarkan dari perjalanan penyakit yaitu COVID-19.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Terdapat korelasi antara Ct *Value* RT-PCR SARS-CoV-2 dengan nilai ALC pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang ($p = 0,008$).
2. Rata-rata nilai ALC pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang adalah 1240/ μ l.
3. Rata-rata Ct *Value* RT-PCR SARS-CoV-2 pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang adalah 22,42.
4. Kekuatan korelasi antara Ct *Value* RT-PCR SARS-CoV-2 dengan nilai ALC pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang adalah lemah ($r = 0,27$).

5.2. Saran

1. Penelitian selanjutnya dapat menggunakan total sampling agar meminimalisir timbulnya bias pada penelitian.
2. Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan desain kohort prospektif agar dapat meneliti subjek secara langsung dan mendapatkan data yang lebih lengkap.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K; Lichtman, A. H; Pillai, S. (2020). Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System, Sixth Edition. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 110, Issue 9).
- Ade, C., Pum, J., Abele, I., Raggub, L., & Bockmühl, D. (2020). *Analysis of cycle threshold values in SARS-CoV-2-PCR in a long-term study. January.*
- Algarf, T. M., Youssef, M. A., Elshazly, M., Ismail, M. S., Hasswa, M. K., & Mousa, M. S. (2021). Radio-laboratory findings in COVID-19 anosmia patients: a single-center experience. *The Egyptian Journal of Otolaryngology*, 37(1). <https://doi.org/10.1186/S43163-021-00133-6>
- Amran, P., & AL.Qarni, A. W. (2019). Analisis Jumlah Pemeriksaan Limfosit Pada Penderita HIV. *Jurnal Media Analis Kesehatan*, 10(1), 28–34.
- Andriana, A., Pandelaki, K., & Rotty, L. W. A. (2022). Relationship between Hyperglycemia and Outcome of COVID-19 Patients. *E-CliniC*, 10(2), 214. <https://doi.org/10.35790/ecl.v10i2.37813>
- Arif Gunawan, Kartika Prahasanti, Muhamad Reza Utama, M. P. A. (2020). Pengaruh Komorbid Hipertensi Terhadapseveritas Pasien Coronavirus Disease 2019. *Universitas Muhammadiyah Surabaya*, 1(2), 136–151.
- Blears, E., Sommerhalder, C., Toliver-Kinsky, T., Finnerty, C. C., & Herndon, D. N. (2020). In brief. *Current Problems in Surgery*, 57(6). <https://doi.org/10.1016/j.cpsurg.2020.100781>
- Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., Zhang, X., Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., & Ning, Q. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2620–2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chen, W., Xiao, Q., Fang, Z., Lv, X., Yao, M., & Deng, M. (2021). Correlation Analysis between the Viral Load and the Progression of COVID-19. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9926249>
- Choudhuri, J., Carter, J., Nelson, R., Skalina, K., Osterbur-Badhey, M., Johnston,

- A., Goldstein, D., Paroder, M., & Szymanski, J. (2020). SARS-CoV-2 PCR cycle threshold at hospital admission associated with patient mortality. *PLoS ONE*, *15*(12 December), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244777>
- da Rosa Mesquita, R., Francelino Silva Junior, L. C., Santos Santana, F. M., Farias de Oliveira, T., Campos Alcântara, R., Monteiro Arnozo, G., Rodrigues da Silva Filho, E., Galdino dos Santos, A. G., Oliveira da Cunha, E. J., Salgueiro de Aquino, S. H., & Freire de Souza, C. D. (2021). Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wiener Klinische Wochenschrift*, *133*(7–8), 377–382. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4>
- Dramé, M., Tabue Teguo, M., Proye, E., Hequet, F., Hentzien, M., Kanagaratnam, L., & Godaert, L. (2020). Should RT-PCR be considered a gold standard in the diagnosis of COVID-19? *Journal of Medical Virology*, *92*(11), 2312–2313. <https://doi.org/10.1002/jmv.25996>
- Fan, B. E., Chong, V. C. L., Chan, S. S. W., Lim, G. H., Lim, K. G. E., Tan, G. B., Mucheli, S. S., Kuperan, P., & Ong, K. H. (2020). Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American Journal of Hematology*, *95*(6), E131–E134. <https://doi.org/10.1002/ajh.25774>
- Fitriani, N. I. (2020). Virologi, Patogenesis, dan Manifestasi Klinis Covid-19. *International Journal of Hypertension*, *1*(1), 1–171. <http://etd.eprints.ums.ac.id/14871/%0Ahttps://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.025%0Ahttp://www.depkes.go.id/resources/download/info-terkini/hasil-risikesdas-2018.pdf%0Ahttp://www.who.int/about/licensing/%0Ahttp://jukeunila.com/wp-content/uploads/2016/12/Dea>
- Gennaro, F. Di, Pizzol, D., Marotta, C., Antunes, M., Racalbutto, V., Veronese, N., & Smith, L. (2020). Fasting as a Way to Boost Your Immune System | Universitas Gadjah Mada. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(2690), 1–11. <https://www.ugm.ac.id/en/news/19336-fasting-as-a-way-to-boost-your-immune-system>
- Guan, W. J., Liang, W. H., He, J. X., & Zhong, N. S. (2020). Cardiovascular comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *European Respiratory Journal*, *55*(6), 1069–1076. <https://doi.org/10.1183/13993003.01227-2020>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, *382*(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- Gunardi, W. D. (2021). Pemeriksaan diagnosis laboratorium COVID-19 :

keterbatasan dan tantangannya saat ini laboratory diagnostic tests for COVID-19 : current limitations and challenges. *Jurnal Kedokteran Meditek*, 27(2), 173–182.

Hasanah, D. Y., Nauli, S. E., Prima Putri, V. K., Arifianto, H., Suryana, N. M., Suryani, L. D., Aditya, W., & Probodewi, P. (2020). Gangguan Kardiovaskular pada infeksi COVID 19. *Indonesian Journal of Cardiology*, 41(2), 59–68. <https://doi.org/10.30701/ijc.994>

Hoffbrand, A. V. (2016). *Hoffbrand's Essential Haematology* (7th Edn). John Wiley & Sons Limited.

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

Huang, I., & Pranata, R. (2020). Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): Systematic review and meta-analysis. *Journal of Intensive Care*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00453-4>

Jasper Fuk-Woo Chan, Kin-Hang Kok, Zheng Zhu, Hin Chu, Kelvin Kai-Wang To, Shuofeng Yuan, & Kwok-Yung Yuen. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes and Infections*, 9(1), 540.

Karya, K. W. S., Suwidnya, I. M., & Wijaya, B. S. (2021). Hubungan penyakit komorbiditas terhadap derajat klinis COVID-19. *Intisari Sains Medis*, 12(2), 708. <https://doi.org/10.15562/ism.v12i2.1143>

Kashyap, B., Goyal, N., & Prakash, A. (2020). COVID diagnostics: Do we have sufficient armamentarium for the present and the unforeseen? *Indian Journal of Medical Specialities*, 11(3), 117. https://doi.org/10.4103/injms.injms_92_20

Kumar, S., Nyodu, R., Maurya, V. K., & Saxena, S. K. (2020). *Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. 2, 23–31. https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_3

Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., Pan, P., Wang, W., Hu, D., Liu, X., Zhang, Q., & Wu, J. (2020). Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 424–432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>

- Liew, L. R. & B. S. (2020). Coronavirus Disease (COVID-19) Spreads. *World Health Organization*, 75(2), 95–97. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336034/nCoV-weekly-sitrep11Oct20-eng.pdf%0Ahttps://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-covid-19.pdf>
- Linda Rosita, Abrory Agus Cahya Pramana, F. A. (2021). Hematologi Dasar. In *Nuevos sistemas de comunicación e información*.
- Liu, L., Liu, W., Zheng, Y., Jiang, X., Kou, G., Ding, J., Wang, Q., Huang, Q., Ding, Y., Ni, W., Wu, W., Tang, S., Tan, L., Hu, Z., Xu, W., Zhang, Y., Zhang, B., Tang, Z., Zhang, X., ... Zheng, S. (2020). A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients. *Microbes and Infection*, 22(4–5), 206–211. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.008>
- Manurung, J. J., & Sukohar, A. (2021). Hubungan Antara CT Value pada Test RT-PCR Terhadap Parameter Klinis Pasien COVID-19 Relationship Between CT Value on RT-PCR Test and Clinical Parameters of COVID-19 Patients. *Medula*, 11(April), 119–124.
- Monod, M., Blenkinsop, A., Xi, X., Hebert, D., Bershan, S., Tietze, S., Baguelin, M., Bradley, V. C., Chen, Y., Coupland, H., Filippi, S., Ish-Horowicz, J., McManus, M., Mellan, T., Gandy, A., Hutchinson, M., Unwin, H. J., van Elsland, S. L., Vollmer, M. A. C., ... Ratmann, O. (2021). Age groups that sustain resurging COVID-19 epidemics in the United States. *Science*, 371(6536). <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.ABE8372>
- Mus, R., Thaslifa, T., Abbas, M., & Sunaidi, Y. (2021). Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID-19. *Jurnal Kesehatan Vokasional*, 5(4), 242. <https://doi.org/10.22146/jkesvo.58741>
- PAMKI. (2020). *Arti Klinis Nilai CT* (pp. 1–4). <https://pamki.or.id/wp-content/uploads/2020/08/Arti-Klinis-Nilai-Ct.pdf>
- Paudel, S. S. (2020). A meta-analysis of 2019 novel corona virus patient clinical characteristics and comorbidities. *Research Square*, 1, 1–11.
- Pertiwi, D., Aulia, A., & Rahayu, R. (2022). Hubungan Antara Neutrophil Lymphocyte Ratio dan Absolute Lymphocyte Count dengan Mortalitas Pasien Covid -19 (Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID -19 yang Dirawat Inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Mei – Agustus 2021) *The*. 4(1), 32–38.
- Pertiwi, D., Nisa, M., Aulia, A. P., & Rahayu. (2023). Hematological and Biochemical Parameters at Admission as Predictors for Mortality in Patients with Moderate to Severe COVID-19. *Ethiop J Health Science*, Vol. 33, N.

- Pierre, J., Peron, S., & Li, H. N. (2020). *Susceptibility of the Elderly to SARS-CoV-2 Infection: ACE-2 Overexpression, Shedding, and Antibody-dependent Enhancement (ADE)*. 1–6. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1912>
- Platten, M., Hoffmann, D., Grosser, R., Wisplinghoff, F., Wisplinghoff, H., Wiesmüller, G., Schildgen, O., & Schildgen, V. (2021). Drawn from Side Observations. *Viruses*, *13*(8), 1–6.
- Public Health England. (2020). Understanding cycle threshold (Ct) in SARS-CoV-2 RT-PCR: A guide for health protection teams. *Public Health England*, 1–12. <https://www.gov.uk/government/publications/cycle-threshold-ct-in-sars-cov-2-rt-pcr>
- 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 COVID-19 in Wuhan, China. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3541136>
- Rabaan, A. A., Tirupathi, R., Sule, A. A., Aldali, J., Mutair, A. Al, Alhumaid, S., Muzahed, Gupta, N., Koritala, T., Adhikari, R., Bilal, M., Dhawan, M., Tiwari, R., Mitra, S., Emran, T. Bin, & Dhama, K. (2021). Viral dynamics and real-time rt-pcr ct values correlation with disease severity in covid-19. *Diagnostics*, *11*(6). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11061091>
- Rahayu, R., Winarto, W., & Nasihun, T. (2022). Interleukin-6 and C-reactive Protein on Admission as Predictor of Mortality in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, *10*, 227–231. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.7968>
- Rao, S. N., Manissero, D., Steele, V. R., & Pareja, J. (2020). A Narrative Systematic Review of the Clinical Utility of Cycle Threshold Values in the Context of COVID-19. *Infectious Diseases and Therapy*, *9*(3), 573–586. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00324-3>
- Sahin, A. R. (2020). 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature. *Eurasian Journal of Medicine and Oncology*, *4*(1), 1–7. <https://doi.org/10.14744/ejmo.2020.12220>
- Seeni, R., Firzli, T., Riddle, M. S., Krasner, C., Ashraf, S., & Siddiqui, F. (2021). Using COVID-19 cycle threshold and other lab values as predictors of hospitalization need. *Journal of Medical Virology*, *93*(5), 3007–3014. <https://doi.org/10.1002/jmv.26835>
- Selanno, Y., Widaningsih, Y., Esa, T., & Arif, M. (2021). Analysis of Neutrophil Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count as Predictors of Severity of COVID-19 Patients. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, *27*(2), 184–189. <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v27i2.1738>

- Shah, S., Singhal, T., Davar, N., & Thakkar, P. (2021). No correlation between Ct values and severity of disease or mortality in patients with COVID 19 disease. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 39(1), 116–117. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2020.10.021>
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
- Tonglolangi, O. S., Pratiningrum, M., & Yadi, Y. (2021). Hubungan Nilai Ct Pada Pemeriksaan Real-Time Rt-Pcr Sars-Cov-2 Dengan Gejala Klinis. *Jurnal Kedokteran Mulawarman*, 8(3), 89. <https://doi.org/10.30872/j.ked.mulawarman.v8i3.6559>
- Touma, M. (2020). COVID-19: molecular diagnostics overview. *Journal of Molecular Medicine*, 98(7), 947–954. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-01931-w>
- Viner, R. M., Ward, J. L., Hudson, L. D., Ashe, M., Patel, S. V., Hargreaves, D., & Whittaker, E. (2021). Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood*, 106(8), 802–807. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320972>
- WHO. (2020). Tes Diagnostik untuk SARS-CoV-2: Panduan interim. *World Health Organization*, September, 1–19.
- WHO. (2022). COVID-19 weekly epidemiological update. *World Health Organization*, 58, 1–23. <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>
- Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- World Health Organization. (2020). *Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases*. March, 1–7.
- Yang, L., Liu, S., Liu, J., Zhang, Z., Wan, X., Huang, B., Chen, Y., & Zhang, Y. (2020). COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2>
- Yasirin, A., Rahayu, S., Junaidi, S., & Artikel, I. (2014). Latihan Senam Aerobik

Dan Peningkatan Limfosit Cd4 (Kekebalan Tubuh) Pada Penderita Hiv. *Journal of Sport Sciences and Fitness*, 3(3), 1–6.

- Young, B. E., Ong, S. W. X., Kalimuddin, S., Low, J. G., Tan, S. Y., Loh, J., Ng, O. T., Marimuthu, K., Ang, L. W., Mak, T. M., Lau, S. K., Anderson, D. E., Chan, K. S., Tan, T. Y., Ng, T. Y., Cui, L., Said, Z., Kurupatham, L., Chen, M. I. C., ... Lye, D. C. (2020). Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(15), 1488–1494. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
- Zeng, Q., Li, Y. Z., Dong, S. Y., Chen, Z. T., Gao, X. Y., Zhang, H., Huang, G., & Xu, Y. (2020). Dynamic SARS-CoV-2-Specific Immunity in Critically Ill Patients With Hypertension. *Frontiers in Immunology*, 11(December), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.596684>
- Zhao, Y., Zhao, Z., Wang, Y., Zhou, Y., Ma, Y., & Zuo, W. (2020). Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(5), 756–759. <https://doi.org/10.1164/rccm.202001-0179LE>
- Zhou, F. (2020). Clinical Course And Risk Factors For Mortality Of Adult In Patients With COVID-19 In Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Medicine Study & Research*, 3(1), 01–02. <https://doi.org/10.24966/msr-5657/100015>
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>
- Zumla, A., Hui, D. S., Azhar, E. I., Memish, Z. A., & Maeurer, M. (2020). Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *The Lancet*, 395(10224), e35–e36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6)