

**HUBUNGAN ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT DENGAN
KEPARAHAN COVID-19**

**(Studi Observasional Analitik Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 di
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:

Nisa Salisa Puspitasuci

30101900143

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG**

Semarang

2022

SKRIPSI

**HUBUNGAN ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT DENGAN
KEPARAHAN COVID-19**

**(Studi Observasional Analitik Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 di
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Nisa Salisa Puspitasuci

30101900143

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal: 4 Oktober 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I


dr. Mohamad Arif, Sp.PD

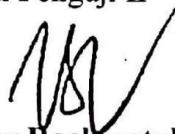
Anggota Tim Penguji I


dr. Rino Arianto Marswita, Sp.PD

Pembimbing II


dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed

Anggota Tim Penguji II


dr. Tri Ferry Rachmatullah, Sp.PD

Semarang,

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nisa Salisa Puspitasuci

NIM : 30101900143

Dengan ini saya menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul:

**“HUBUNGAN ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT DENGAN
KEPARAHAN COVID-19 (Studi Observasional Analitik Pada Pasien
Terkonfirmasi COVID-19 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, 19 Oktober 2022



Nisa Salisa Puspitasuci

PRAKATA

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT yang selalu memberikan karunia hidayah dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul “Hubungan Absolute Lymphocyte Count dengan Keparahan COVID-19 (Studi Observasional Analitik Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)” sebagai salah satu syarat kelulusan Program Studi Kedokteran Umum S1 Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Terima kasih saya sampaikan kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.
2. dr. Mohamad Arif, Sp.PD, selaku Dosen Pembimbing Satu, atas segala bimbingan dan saran-saran yang telah diberikan sehingga skripsi ini dapat tersusun dengan baik dan benar.
3. dr. Conita Yuniarifa, M.Biomed selaku Dosen Pembimbing Dua, atas segala bimbingan dan saran-saran yang telah diberikan sehingga skripsi ini dapat tersusun dengan baik dan benar.
4. dr. Rino Arianto Marswita, Sp.PD, selaku Dosen Penguji Satu, atas segala bimbingan dan saran-saran yang telah diberikan sehingga skripsi ini dapat tersusun dengan baik dan benar.

5. dr. Tri Ferry Rachmatullah, Sp.PD, selaku Dosen Penguji Dua, atas segala bimbingan dan saran-saran yang telah diberikan sehingga skripsi ini dapat tersusun dengan baik dan benar.
6. Dr. Rita Kartika Sari, SKM, M.Kes, selaku Ketua Tim Skripsi dan Tim Bagian Skripsi FK UNISSULA yang telah ikut serta membantu dalam pembuatan skripsi ini.



DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI	xiv
BAB I	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Teoritis	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
BAB II	7
2.1. COVID-19	7
2.1.1. Definisi COVID-19	7
2.1.2. Keparahan COVID-19	7
2.1.3. Patofisiologi COVID-19	10
2.1.4. Faktor-Faktor yang Memengaruhi Keparahan COVID-19	13
2.2. <i>Absolute Lymphocyte Count</i>	19
2.2.1. Definisi	19

2.2.2.	Limfosit.....	19
2.2.3.	Nilai Normal <i>Absolute Lymphocyte Count</i>	23
2.3.	Hubungan <i>Absolute Lymphocyte Count</i> dengan Keparahan COVID-19	24
2.4.	Kerangka Teori.....	27
2.5.	Kerangka Konsep.....	28
2.7.	Hipotesis.....	28
BAB III	28
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	28
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional.....	28
3.2.1.	Variabel.....	28
3.2.2.	Definisi Operasional.....	28
3.3.	Populasi dan Sampel.....	30
3.3.1.	Populasi.....	30
3.3.2.	Sampel.....	30
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	33
3.5.	Cara Penelitian.....	33
3.6.	Tempat dan Waktu.....	34
3.6.1.	Tempat.....	34
3.6.2.	Waktu.....	34
3.7.	Analisis Hasil.....	34
3.7.1.	Analisis Univariat.....	34
3.7.2.	Analisis Bivariat.....	34
3.7.3.	Analisis Multivariat.....	35
BAB IV	36
4.1.	Hasil Penelitian.....	36
4.1.1.	Karakteristik Sampel.....	36
4.1.2.	Analisis <i>Uji Spearman's rho</i> Usia dengan Keparahan COVID-19	40
4.1.3.	Analisis <i>Uji Spearman's rho</i> Jenis Kelamin dengan Keparahan COVID-19	41
4.1.4.	Analisis <i>Uji Spearman's rho</i> Absolute Lymphocyte Count dengan Keparahan COVID-19	42

4.2. Pembahasan	43
BAB V	50
5.1. Simpulan	50
5.2. Saran	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	58



DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i>
ALC	: <i>Absolute Lymphocyte Count</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
AST	: <i>Aspartate Aminotransferase</i>
BGA	: <i>Blood Gas Analysis</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
BUN	: <i>Blood Urea Nitrogen</i>
CK	: <i>Creatin Kinase</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
COPD	: <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CTL	: <i>Cytotoxic T cell</i>
CVD	: <i>Cardiovascular Disease</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
FiO ₂	: <i>Fraction of Inspired Oxygen</i>
HFNC	: <i>High Flow Nasal Canula</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
Ig	: <i>Immunoglobulin</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
LDH	: <i>Lactate Dehydrogenase</i>
P/F	: <i>PaO₂/FiO₂</i>
PaO ₂	: <i>Partial Pressure of Oxygen</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>

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

SpO₂ : *Saturation Pheripheral of Oxygen*

Tfh : *T follicular helper*

Th1 : *Type 1 T helper*

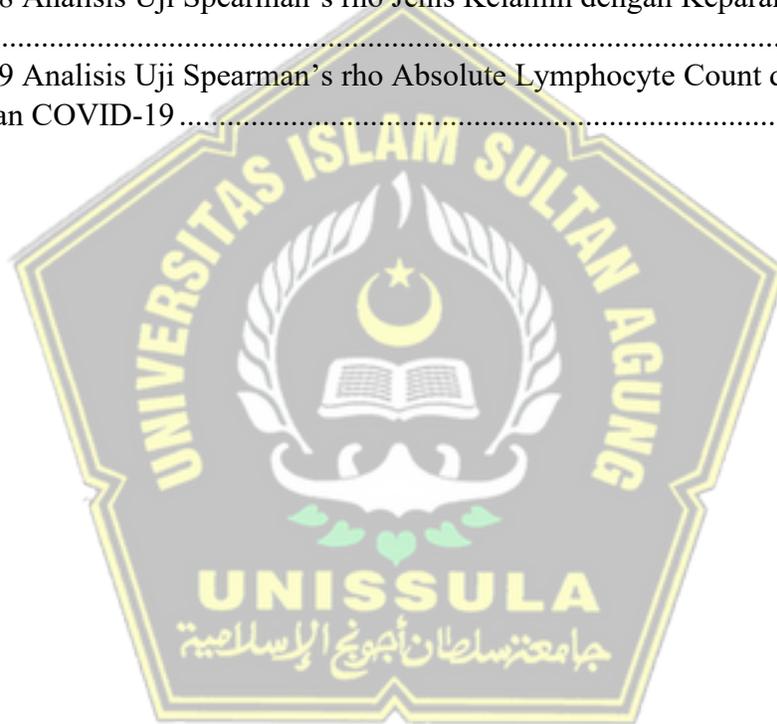
TMPRSS2 : *Type 2 transmembrane serine protease*

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor alfa*



DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Derajat Limfopenia	23
Tabel 4. 1 Distribusi Usia	36
Tabel 4. 2 Distribusi Jenis Kelamin	37
Tabel 4. 3 Distribusi Gejala	37
Tabel 4. 4 Distribusi Tanda-Tanda Vital	38
Tabel 4. 5 Distribusi Derajat Limfopenia	39
Tabel 4. 6 Distribusi Derajat Keparahan COVID-19	40
Tabel 4. 7 Analisis Uji Spearman's rho Usia dengan Keparahan COVID-19	40
Tabel 4. 8 Analisis Uji Spearman's rho Jenis Kelamin dengan Keparahan COVID-19	41
Tabel 4. 9 Analisis Uji Spearman's rho Absolute Lymphocyte Count dengan Keparahan COVID-19	42



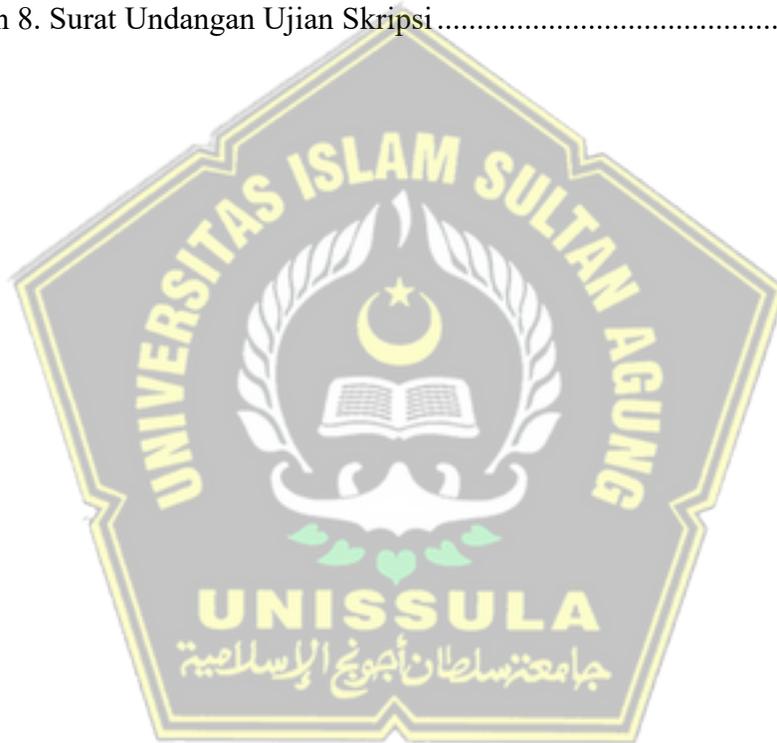
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Patofisiologi COVID-19	13
Gambar 2. 2 Korelasi Limfopenia dengan Keparahan COVID-19	26
Gambar 2. 3 Kerangka Teori Penelitian	27
Gambar 2. 4 Kerangka Konsep Penelitian	28
Gambar 3. 1 Cara Penelitian	33



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Statistika	58
Lampiran 2. <i>Ethical Clearence</i>	65
Lampiran 3. Surat Keterangan Selesai Penelitian	66
Lampiran 4. Informed Consent	67
Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian	73
Lampiran 6. Data Usia, Jenis Kelamin, ALC, Derajat Limfopenia dan Derajat Keparahan COVID-19	74
Lampiran 7. Data Gejala dan Tanda-Tanda Vital	77
Lampiran 8. Surat Undangan Ujian Skripsi	81



INTISARI

Infeksi oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) merupakan jenis virus yang menyebabkan terjadinya penyakit *Coronavirus disease 2019* (COVID-19). Angka kejadian COVID-19 tinggi dan COVID-19 dapat memunculkan gejala yang semakin memperburuk kondisi pasien seperti *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), pneumonia berat, bahkan sepsis. Analisis keparahan COVID-19 sangat diperlukan tatalaksana yang sesuai dapat segera diberikan. *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) merupakan salah satu pemeriksaan laboratorium yang memiliki cara kerja yang cepat dan mudah serta merupakan salah satu cara untuk menganalisis keparahan COVID-19. Jumlah *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) yang kurang dari 1000 sel/mm^3 disebut limfopenia. Limfopenia dapat menurunkan sistem imunitas tubuh sehingga koinfeksi dapat mudah terjadi dimana hal tersebut dapat semakin memperparah keadaan pasien COVID-19.

Penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian *cross-sectional* ini mengambil data sekunder, yaitu 47 data rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 periode Juli-Desember 2021. Teknik *purposive sampling* digunakan untuk pengambilan sampel pada penelitian ini. Data rekam medis yang diambil adalah data tanda dan gejala serta hasil pemeriksaan penunjang pada saat pasien pertama kali datang ke IGD. Analisis univariat dan analisis bivariat uji *spearman's rho* dengan SPSS merupakan cara untuk menganalisis data yang telah diperoleh dari sampel.

Hasil dari menganalisis data secara statistik menunjukkan adanya korelasi yang bermakna antara *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) dengan keparahan COVID-19 ($p < 0,001$) dengan koefisien korelasinya adalah 0,492 ($r = 0,492$) dimana menunjukkan kekuatan hubungan sedang dan arah korelasi positif (semakin berat derajat limfopenia, semakin berat derajat keparahan COVID-19). Namun, tidak ditemukan korelasi antara keparahan COVID-19 dengan usia ($p = 0,700$) dan tidak ditemukan pula korelasi antara keparahan COVID-19 dengan jenis kelamin ($p = 0,827$).

Absolute Lymphocyte Count (ALC) berkorelasi dengan keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang.

Kata Kunci:

COVID-19, derajat keparahan, *Absolute Lymphocyte Count*, ALC, derajat limfopenia.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) merupakan virus baru yang dapat menginfeksi manusia sehingga menyebabkan penyakit *Coronavirus disease 2019* (COVID-19). Virus tersebut adalah virus RNA rantai tunggal yang berukuran besar, memiliki *envelope*, dan dapat ditemukan pada manusia serta beberapa hewan lainnya. COVID-19 dapat memunculkan beberapa gejala berat pada pasien seperti *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), pneumonia berat, dan sepsis (PDPI *et al.*, 2022). COVID-19 ini juga memiliki angka kejadian yang tinggi (Wiersinga *et al.*, 2020) baik secara global maupun angka kejadian COVID-19 di negara Indonesia.

Secara global, pada tanggal 29 Maret 2022, akumulasi kasus terkonfirmasi COVID-19 secara global adalah 479.000.000 kasus dan jumlah kasus kematian akibat COVID-19 lebih dari 6.000.000 kasus (World Health Organization, 2022) . Akumulasi kasus terkonfirmasi COVID-19 secara nasional pada tanggal 27 Maret 2022 di Indonesia adalah 5.998.953 kasus dan jumlah kasus kematian akibat COVID-19 sebanyak 154.670 kasus. Akumulasi kasus terkonfirmasi COVID-19 pada tanggal 27 Maret 2022 di Jawa Tengah adalah 622.390 kasus dan di Semarang, memiliki akumulasi

jumlah kematian akibat COVID-19 sebanyak 4.502 kasus (SATGAS PENANGANAN COVID-19, 2022) . Bulan Juli 2021 merupakan puncak dari kasus COVID-19 di Indonesia karena berdasarkan data angka kematian COVID-19 tingkat provinsi, pada tanggal 25 Juli 2021, provinsi dengan peningkatan angka kematian paling tinggi adalah Jawa Tengah dimana terjadi peningkatan angka kematian sebesar 55,5% dalam waktu 1 minggu yaitu dari 1.535 kasus kematian menjadi 2.380 kasus kematian sedangkan pada data tingkat kabupaten atau kota pada tanggal 25 Juli 2021, di Kota Semarang terjadi peningkatan angka kematian COVID-19 sebesar 85,1% yaitu dari 168 kasus menjadi 311 kasus (SATGAS PENANGANAN COVID-19, 2021).

COVID-19 dapat terjadi akibat adanya infeksi pada sel epitel hidung dan bronkial, serta pada pneumosit *host* oleh SARS-CoV-2. Proses infeksi tersebut disebabkan karena adanya ikatan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) pada *host* dengan protein S milik SARS-CoV-2. Infeksi dari SARS-CoV-2 tersebut dapat menyebabkan COVID-19 tanpa gejala, gejala ringan, gejala sedang, dan gejala berat bahkan kondisi kritis yang dapat membahayakan nyawa pasien (PDPI *et al.*, 2022) . Adanya dampak yang dapat membahayakan nyawa pasien menyebabkan analisis keparahan pasien sangat dibutuhkan untuk mengetahui derajat keparahan COVID-19. Pemeriksaan laboratorium darah adalah salah satu cara untuk mengetahui derajat keparahan COVID-19 (Ruan *et al.*, 2020).

Absolute Lymphocyte Count (ALC) merupakan pemeriksaan laboratorium darah yang dapat mengetahui keparahan COVID-19 (Ruan *et al.*, 2020). Hasil dari *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) ini dapat diperoleh dengan cepat sehingga dapat digunakan untuk menentukan perawatan yang sesuai bagi pasien dengan waktu yang singkat, terutama bagi pasien yang datang ke UGD dan memerlukan rawat inap. Untuk mengetahui *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) diperlukan informasi mengenai jumlah leukosit dari pemeriksaan hitung jumlah leukosit dan persentase limfosit dari pemeriksaan hitung jenis leukosit (Illg *et al.*, 2020). Kedua pemeriksaan laboratorium ini dapat dilakukan dengan cara meneteskan darah yang diperoleh dari tetesan darah perifer dari jari pasien pada kaca objek kemudian dilakukan apusan darah tepi dan dilakukan pewarnaan. Preparat dapat diobservasi dan dinilai di bawah mikroskop setelah dilakukan pewarnaan (Parwati, 2017). Hasil *Absolute Lymphocyte Count* <1000 sel/mm³ menandakan pasien mengalami penurunan jumlah sel limfosit atau limfopenia (Lee *et al.*, 2021).

Penelitian oleh (Guan *et al.*, 2020) menunjukkan hasil *Absolute Lymphocyte Count* pasien didominasi oleh limfopenia (83,2%). Abnormalitas dari hasil laboratorium darah ini, dapat dihubungkan dengan keparahan dari pasien COVID-19 dalam kasus *severe* dan *non-severe*. Limfopenia terjadi pada 96,1% pasien dengan gejala berat (kasus *severe*) dan

limfopenia terjadi pada 80,4% pasien dengan gejala ringan-sedang (kasus *non-severe*) (Guan *et al.*, 2020).

Limfopenia dapat terjadi pada pasien COVID-19 karena infeksi dari SARS-CoV-2 menimbulkan badai sitokin yang memicu terjadinya apoptosis dari sel-sel limfosit pada *host* (Fathi and Rezaei, 2020). Limfopenia pada pasien COVID-19 dapat mengakibatkan koinfeksi, seperti koinfeksi bakteri pada pasien COVID-19 (Luo *et al.*, 2019). Koinfeksi bakteri tersebut dapat meningkatkan derajat keparahan COVID-19 (Bengoechea and Bamford, 2020). Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti mengenai hubungan *Absolute Lymphocyte Count* dengan keparahan COVID-19 pada pasien di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang.

1.2. Perumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) dengan keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui korelasi *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) dengan keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui gambaran hasil pemeriksaan *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang.
- b. Untuk mengetahui gambaran keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan manfaat bagi tenaga kesehatan, serta dasar penelitian lanjut untuk peneliti lain mengenai hubungan *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) dengan keparahan COVID-19 pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini memberikan informasi mengenai hubungan *Absolute Lymphocyte Count* dengan keparahan COVID-19 sehingga monitoring pasien melalui hasil pemeriksaan laboratorium dapat dilakukan untuk mengetahui penatalaksanaan yang sesuai dengan

keadaan pasien dan dapat mencegah terjadinya komplikasi yang lebih lanjut pada pasien COVID-19.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. COVID-19

2.1.1. Definisi COVID-19

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) adalah virus baru yang dapat menginfeksi manusia dan menyebabkan penyakit *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. SARS-CoV-2 termasuk golongan virus RNA rantai tunggal (*single-stranded RNA*) dan transmisi virus tersebut diketahui dapat menular dari manusia ke manusia. Akibat infeksi SARS-CoV-2 menular dengan sangat mudah dari manusia ke manusia dan akumulasi kasus terus menerus meningkat, maka COVID-19 pun ditetapkan menjadi pandemi di dunia oleh WHO (PDPI *et al.*, 2022).

2.1.2. Keparahan COVID-19

Berdasarkan beratnya gejala, keparahan COVID-19 dapat dibagi menjadi lima derajat keparahan, yaitu COVID-19 tanpa gejala/asintomatik, ringan, sedang, berat, dan kritis. Berikut adalah lima derajat keparahan dari COVID-19 (PDPI *et al.*, 2022):

2.1.2.1. Tanpa Gejala/Asintomatik

Pasien dengan kondisi ini tidak memiliki gejala. COVID-19 asimtomatik adalah kondisi paling ringan pada pasien COVID-19 sehingga tidak memerlukan perawatan inap di rumah sakit (PDPI *et al.*, 2022).

2.1.2.2. Ringan

Pasien COVID-19 dengan kondisi gejala ringan memiliki gejala namun tidak terdapat bukti pneumonia virus atau tidak terjadi hipoksia pada pasien. Gejala yang dapat timbul adalah batuk, *fatigue*, demam, napas yang pendek, anoreksia, dan nyeri otot. Gejala tidak spesifik lain seperti nyeri pada tenggorokan, hidung tersumbat, sakit kepala, mual dan muntah, diare, hilangnya kemampuan penghidu (anosmia), serta hilangnya kemampuan pengecapan (ageusia) juga dapat dirasakan. Gejala tidak spesifik ini terjadi pada usia produktif tanpa adanya keadaan *immunocompromised* (PDPI *et al.*, 2022).

Gejala yang muncul pada pasien geriatri serta pasien dengan *immunocompromised* adalah gejala atipikal seperti diare, penurunan kesadaran, *fatigue*, delirium, menurunnya mobilitas, hilangnya nafsu makan, tidak adanya demam, dan (PDPI *et al.*, 2022).

2.1.2.3. Sedang

Tanda klinis pneumonia seperti batuk, napas cepat, sesak, demam dapat ditemukan pada pasien remaja dan dewasa. Pasien COVID-19 dengan kondisi ini tidak ditemukan tanda pneumonia berat seperti $SpO_2 < 93\%$ pada udara ruangan (PDPI *et al.*, 2022).

2.1.2.4. Berat

Tanda klinis pneumonia seperti batuk, sesak, demam, dan napas cepat seperti pada pasien dengan gejala sedang dapat ditemukan pada pasien remaja dan dewasa. Pasien COVID-19 dengan gejala berat dapat ditemukan satu dari tanda klinis pneumonia berat seperti frekuensi napas > 30 x/menit, $SpO_2 < 93\%$ pada udara ruangan, atau distress pernapasan berat (PDPI *et al.*, 2022).

2.1.2.5. Kritis

Pasien dengan kondisi ini mengalami *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis, atau kondisi lainnya dimana pasien memerlukan alat penunjang hidup. Diagnosis ARDS dapat diperoleh dengan memantau PaO_2/FiO_2 dari pasien. Hasil $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg dapat mengindikasikan pasien mengalami ARDS (PDPI *et al.*, 2022).

Pasien COVID-19 dengan kondisi kritis di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) pada puncak masa pandemi seringkali mendapat tatalaksana yang sama dengan pasien COVID-19 derajat berat. *Blood Gas Analysis* (BGA) tidak secara rutin dilakukan di UGD dan keterbatasan ICU selama puncak masa pandemi mengakibatkan tatalaksana pasien COVID-19 gejala berat dan pasien COVID-19 dalam kondisi kritis tidak dapat dibedakan. Pasien dengan derajat berat yang ditandai dengan $SpO_2 < 93\%$ pada udara ruangan dan pasien ARDS dengan $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg mendapat tatalaksana terapi oksigen, salah satunya dengan HFNC (*High Flow Nasal Canula*) sehingga pada penelitian ini derajat berat dan kritis dijadikan satu (PDPI *et al.*, 2022).

2.1.3. Patofisiologi COVID-19

2.1.3.1. Proses Infeksi SARS-CoV-2 pada *Host*

SARS-CoV-2 menginfeksi *host* melalui saluran napas karena epitel hidung dan bronkus serta sel pneumosit pada *host* merupakan sel target dari SARS-CoV-2. Protein *spike* (S) adalah struktur virus dari SARS-CoV-2 yang berikatan dengan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) pada *host*. *Host* juga memiliki *type 2 transmembrane serine*

protease (TMPRSS2) yang berperan dalam membuka reseptor ACE2 dan mengaktifkan protein S milik SARS-CoV-2 sehingga SARS-CoV-2 dapat masuk ke dalam sel-sel tubuh *host* (Hoffmann *et al.*, 2020).

2.1.3.2. Respon Sistem Imun pada Tahap Awal COVID-19

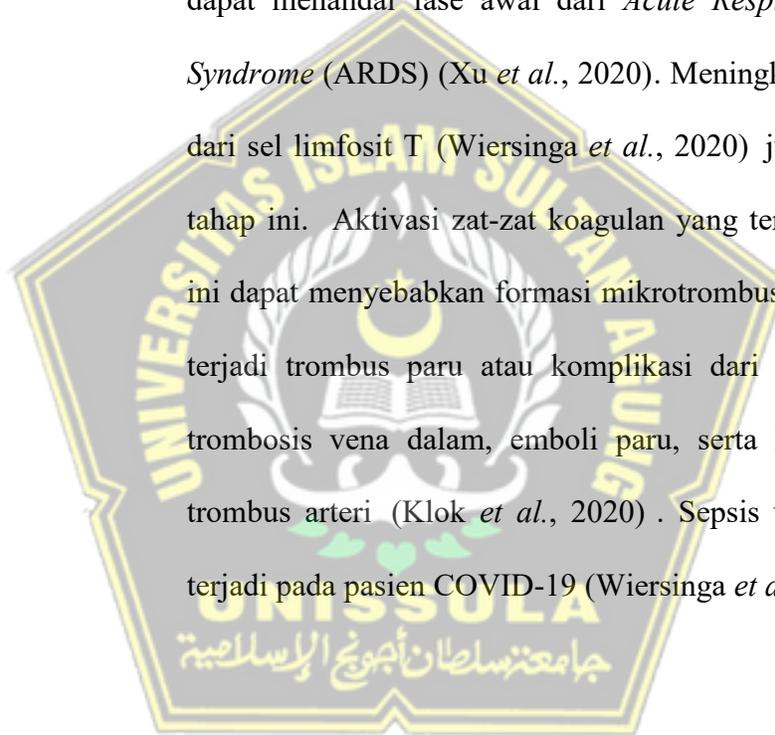
Proses inflamasi terjadi pada tahap awal setelah SARS-CoV-2 berhasil masuk ke dalam sel-sel tubuh *host*, terutama pada sel target SARS-CoV-2 seperti epitel bronkus dan sel pneumosit tipe 1 dan tipe 2. Sel-sel yang terinfeksi dan juga makrofag residen pada alveolus mengeluarkan kemokin yang berperan untuk merekrut sel monosit, sel neutrofil, dan juga sel limfosit T ke lokasi terjadinya infeksi. Sel-sel imun tersebut pun mengeluarkan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, TNF- α , dan IL-6 (Wiersinga *et al.*, 2020).

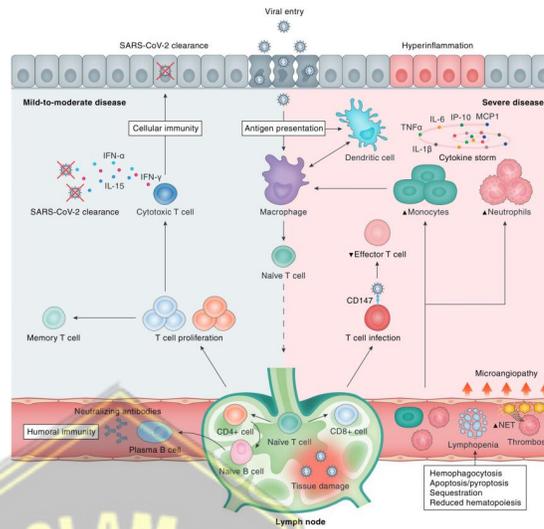
2.1.3.3. Respon Sistem Imun pada Tahap Lanjut COVID-19

Replikasi dari virus yang semakin meningkat sehingga dapat merusak integritas sel epitel dan juga sel endotel karena respon inflamasi yang terus berlanjut dapat terjadi pada infeksi SARS-CoV-2 tahap lanjut. Berlanjutnya respon inflamasi tersebut dapat menyebabkan meningkatnya permeabilitas vaskuler, *influx* dari sel monosit, sel neutrofil, dan juga penebalan dari dinding alveolus (Xu *et al.*, 2020).

Aktivitas sistem kinin-kalikrein dapat menyebabkan angioedema kebocoran dari vaskuler lokal (Van de Veerdonk *et al.*, 2020).

Edema pada paru-paru dapat menyebabkan alveolus terenuhi dengan formasi membran hialin dimana hal ini dapat menandai fase awal dari *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (Xu *et al.*, 2020). Meningkatnya apoptosis dari sel limfosit T (Wiersinga *et al.*, 2020) juga terjadi pada tahap ini. Aktivasi zat-zat koagulan yang terjadi pada tahap ini dapat menyebabkan formasi mikrotrombus sehingga dapat terjadi trombus paru atau komplikasi dari trombus seperti trombosis vena dalam, emboli paru, serta komplikasi dari trombus arteri (Klok *et al.*, 2020) . Sepsis viral juga dapat terjadi pada pasien COVID-19 (Wiersinga *et al.*, 2020).





Gambar 2. 1 Patofisiologi COVID-19 (Van Eijk *et al.*, 2021)

2.1.4. Faktor-Faktor yang Memengaruhi Keparahan COVID-19

2.1.4.1. Usia

Infeksi dari SARS-CoV-2 pada pasien lanjut usia dapat memperparah keadaan tingginya sitokin proinflamasi terkait penuaan dan kekebalan tubuh yang menurun dapat memperburuk respon antivirus terhadap inflamasi yang terjadi pada pasien lanjut usia (Siddiqi and Mehra, 2020).

Menurut penelitian oleh (Grasselli *et al.*, 2020), pasien usia 64 tahun atau lebih mempunyai kemungkinan harapan hidup yang jauh lebih rendah daripada pasien dengan usia kurang dari 64 tahun dan hal ini dibuktikan dengan tingkat kematian pasien harian per 1000 pasien pada pasien usia 64

tahun atau lebih mempunyai tingkat kematian yang lebih tinggi daripada pasien usia kurang dari 64 tahun (Grasselli *et al.*, 2020).

2.1.4.2. Jenis Kelamin

Laki-laki memiliki imunitas antivirus yang tidak efektif sehingga dapat menimbulkan respons inflamasi hiperaktif dan akhirnya gagal untuk melawan infeksi SARS-CoV-2. Hal tersebut menyebabkan laki-laki lebih sering mengalami gejala yang berat pada COVID-19. Pada perempuan, respon antivirus terjadi lebih efektif dan dapat mencegah inisiasi disregulasi respon imun yang ditimbulkan oleh SARS-CoV-2 (Bienvenu *et al.*, 2020). Penelitian oleh (Grasselli *et al.*, 2020) pada 1715 pasien terkonfirmasi COVID-19, terdapat 700 pasien laki-laki yang meninggal di ruang ICU sedangkan terdapat 136 pasien wanita yang meninggal di ruang ICU (Grasselli *et al.*, 2020).

2.1.4.3. Penyakit Komorbid

2.1.4.3.1. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

Pasien dengan komorbid *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD) dan pasien perokok aktif dapat meningkatkan ekspresi dari reseptor ACE2 di saluran pernapasan bawah. Tingginya

ekspresi dari reseptor ACE2 akan meningkatkan risiko terjadinya COVID-19 dengan gejala berat pada pasien dengan COPD karena adanya peningkatan risiko terjadinya eksaserbasi pada pasien tersebut (Leung *et al.*, 2020). Penelitian oleh (Grasselli *et al.*, 2020) memperlihatkan bahwa terdapat 45 pasien dari 58 pasien COVID-19 dengan komorbid COPD yang mengalami kematian di rumah sakit dan 39 pasien dari 45 pasien tersebut meninggal saat dirawat di ruang ICU (Grasselli *et al.*, 2020).

2.1.4.3.2. Diabetes Melitus

Reseptor ACE2 yang berada di paru-paru, hidung, lidah, dan orofaring atau protein *spike* (S) dari SARS-CoV-2 dapat terglikasi karena kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol. Reseptor ACE2 dan protein *spike* (S) yang terglikasi tersebut dapat mengubah pengikatan protein *spike* (S) SARS-CoV-2 pada reseptor ACE2 sehingga menyebabkan meningkatnya SARS-CoV-2 *binding site*. Peningkatan *binding site* untuk SARS-CoV-2 dapat meningkatkan respon imun dan derajat inflamasi

terhadap infeksi SARS-CoV-2 dan meningkatkan keparahan pada pasien COVID-19 (Brufsky, 2020).

Penelitian oleh (Grasselli *et al.*, 2020) memperlihatkan adanya 201 pasien dari 284 pasien mengalami kematian di rumah sakit dan 182 pasien dari 201 pasien tersebut meninggal di ruang ICU (Grasselli *et al.*, 2020).

2.1.4.3.3. *Congestive Heart Failure*

Indikator inflamasi seperti IL-1 β , IL-6 (Bienvenu *et al.*, 2020), CRP, LED akan meningkat setelah terjadi infeksi oleh SARS-CoV-2 dan berbanding lurus dengan derajat keparahan COVID-19. Secara signifikan, indikator inflamasi lebih tinggi pada pasien dengan *Cardiovascular Disease* (CVD) daripada pada pasien tanpa komorbid CVD.

Hal tersebut menunjukkan bahwa lebih mudah terjadi badai sitokin pada pasien COVID-19 dengan adanya komorbid CVD yang mengarah ke perburukan gejala pada pasien tersebut (Li *et al.*, 2020).

Congestive Heart Failure (CHF) adalah penyakit yang termasuk dalam *cardiovascular*

disease. Penelitian oleh (Dalia *et al.*, 2021) menjelaskan bahwa komorbid CHF dapat menimbulkan peningkatan risiko kematian pada pasien COVID-19. Pasien CHF mempunyai disregulasi mekanisme pengendalian dari kalsium intraseluler miosit jantung (Dridi *et al.*, 2020) dan COVID-19 dapat memperburuk keadaan tersebut sehingga terjadi apoptosis miosit jantung (Zheng *et al.*, 2020) . Apoptosis miosit jantung tersebut menyebabkan terjadinya peningkatan risiko kematian pada pasien COVID-19 dengan komorbid CHF (Dalia *et al.*, 2021).

2.1.4.3.4. *Chronic Kidney Disease Stage 5*

Disregulasi dari sistem imun dapat terjadi pada pasien dengan penyakit gagal ginjal kronis atau *Chronic Kidney Disease* (CKD) (Imig and Ryan, 2013) . Risiko kematian yang lebih tinggi dapat terjadi pada pasien COVID-19 dengan komorbid CKD *Stage 5* dan mendapat terapi hemodialisis daripada pasien COVID-19 tanpa penyakit ginjal (Ozturk *et al.*, 2021).

2.1.4.3.5. *Human Immunodeficiency Virus (HIV)*

Menurut hasil dari meta analisis 25 penelitian, 21,7% pasien HIV mengalami COVID-19 dengan gejala berat (Mirzaei *et al.*, 2021) . Pernyataan tersebut juga didukung dengan penelitian oleh (Boulle A *et al.*, 2021) dimana hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa risiko kematian yang tinggi hingga dua kali lipat terjadi pada pasien COVID-19 dengan komorbid HIV mempunyai (Boulle A *et al.*, 2021).

2.1.4.3.6. Keganasan

Pasien dengan kanker berada dalam keadaan immunosupresif akibat dari keganasan itu sendiri dan terapi antitumor. Hal tersebut menyebabkan pasien kanker dapat rentan terinfeksi patogen yang menyerang sistem respirasi dan dapat menyebabkan pneumonia berat seperti SARS-CoV-2. Pemberian terapi antitumor selama 14 hari sebelum pasien terkonfirmasi COVID-19 dapat berhubungan dengan terjadinya COVID-19 dengan gejala yang berat (L. Zhang *et al.*, 2020).

Penelitian oleh (Liang *et al.*, 2020) memperlihatkan adanya 7 dari 18 pasien kanker dalam penelitiannya mengalami COVID-19 dengan gejala berat (Liang *et al.*, 2020).

2.2. *Absolute Lymphocyte Count*

2.2.1. Definisi

Absolute Lymphocyte Count (ALC) adalah salah satu parameter laboratorium. Informasi mengenai jumlah leukosit dari pemeriksaan hitung jumlah leukosit dan persentase limfosit dari pemeriksaan hitung jenis leukosit diperlukan untuk menentukan *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) dimana cara kerja pemeriksaan-pemeriksaan tersebut dapat dilakukan dengan mudah dan cepat (Illg *et al.*, 2020) . Pemeriksaan-pemeriksaan tersebut dapat dilakukan dengan cara meneteskan darah yang diperoleh dari tetesan darah perifer dari jari pasien pada kaca objek kemudian dilakukan apusan darah tepi dan dilakukan pewarnaan. Preparat dapat diobservasi dan dinilai di bawah mikroskop setelah dilakukannya pewarnaan (Parwati, 2017).

2.2.2. Limfosit

Limfosit adalah sel-sel yang ikut berperan dalam reaksi imunologis saat terjadi infeksi. Limfosit berperan dalam sistem

imunitas adaptif dimana mempunyai kemampuan untuk mengenali antigen secara spesifik dan memiliki ingatan imunologis. Limfosit sendiri terbagi menjadi dua, yaitu sel limfosit B dan sel limfosit T (Hoffbrand, 2016).

Limfosit dapat mengalami peningkatan jumlah sel, dimana keadaan tersebut disebut dengan limfositosis. Limfositosis dapat terjadi pada infeksi akut seperti pada infeksi seperti pada infeksi *cytomegalovirus*, infeksi kronis seperti pada infeksi tuberkulosis, *chronic lymphoid leukaemias*, *non-hodgkin lymphoma*, *acute lymphoblastic leukaemia* (Hoffbrand, 2016). Limfositosis dapat terjadi pada fase awal infeksi SARS-CoV-2. Limfositosis pada COVID-19 terjadi akibat adanya kemokin yang dikeluarkan oleh sel-sel yang terinfeksi dan makrofag residen pada alveolus. Kemokin tersebut dapat memicu pergerakan sel monosit, sel neutrofil, dan sel limfosit T menuju ke lokasi terjadinya infeksi (Wiersinga *et al.*, 2020).

Limfosit dapat mengalami penurunan jumlah sel, dimana keadaan tersebut disebut dengan limfopenia. Limfopenia dapat terjadi pada *severe bone marrow failure*, pasien yang menerima terapi immunosupresif, dan pasien dengan infeksi HIV (Hoffbrand, 2016). Limfopenia dapat terjadi pada fase akhir atau tahap lanjut dari infeksi SARS-CoV-2. Meningkatnya apoptosis dari sel limfosit T pada tahap lanjut dari infeksi SARS-CoV-2 merupakan salah satu penyebab

limfopenia pada pasien COVID-19 (Wiersinga *et al.*, 2020). Apoptosis tersebut dapat terjadi karena pada pasien COVID-19 terjadi badai sitokin (Fathi and Rezaei, 2020).

2.2.2.1. Limfosit T

Limfosit T atau biasa disebut dengan sel T dapat mengenali antigen yang dipresentasikan oleh APC (*Antigen Presenting Cell*). Sel T yang terlibat dalam proses pengenalan antigen adalah sel T naif ($CD4^+$ atau $CD8^+$). Sel T naif ini akan menghasilkan sitokin IL-2 yang nantinya akan menyebabkan terjadinya ekspansi klonal sel-sel T yang dapat mengenali antigen secara spesifik. Klon hasil diferensiasi tersebut dapat menjadi Set T efektor ($CD4^+$ *helper* atau $CD8^+$ CTL) atau sel T memori ($CD4^+$ *helper* atau $CD8^+$). Fungsi dari sel T efektor $CD4^+$ adalah untuk mengaktivasi makrofag, sel B, dan sel-sel lainnya sedangkan fungsi dari sel T efektor $CD8^+$ adalah untuk membunuh sel target yang telah terinfeksi dan juga sel ini dapat mengaktivasi makrofag (Abbas, Lichtman and Pillai, 2016).

Sel T $CD4^+$ spesifik virus dapat berdiferensiasi menjadi sel Th1 dan sel T *follicular helper* (Tfh). Sel Th1 menjalankan aktivitas antivirus dengan memproduksi IFN γ dan sitokin lainnya sedangkan sel Tfh bekerja dengan membantu sel B

dalam respon netralisasi virus oleh antibodi dan kekebalan humoral jangka panjang (Crotty, 2019). Sel T CD4⁺ juga dapat membantu respon dari sel T CD8⁺ dengan diproduksinya IL-21 oleh sel T CD4⁺ (Zander *et al.*, 2019). Semakin banyak jumlah sel T CD4⁺ saat infeksi dari SARS-CoV-2 dapat dikaitkan dengan COVID-19 gejala ringan serta *viral clearance* yang baik sedangkan turunnya jumlah sel T CD4⁺ dapat dikaitkan dengan COVID-19 dengan gejala berat yang dapat mengancam nyawa (Tan *et al.*, 2021).

Sel T CD8⁺ bekerja dengan membunuh sel-sel *host* yang terinfeksi sehingga sel T CD8⁺ sangat penting dalam *viral clearance*. Sel T CD8⁺ spesifik SARS-CoV-2 dapat membunuh sel-sel *host* yang terinfeksi dengan mengeluarkan IFN γ dan *granzyme* B. Sel T CD8⁺ spesifik virus dapat dikaitkan dengan prognosis baik dari COVID-19 (Rydyznski Moderbacher *et al.*, 2020).

2.2.2.2. Limfosit B

Limfosit B naif dapat mengekspresikan dua kelas antibodi yang berfungsi sebagai reseptor untuk antigen, yaitu IgM dan IgD. Saat reseptor pada limfosit B naif tersebut berikatan dengan antigen maka sel B naif tersebut akan menjadi

aktif. Selain pengikatan antigen ke reseptor sel B naif, aktivasi sel B dapat diawali dengan rangsangan dari sel T *helper* kemudian sel B melakukan proliferasi dan diferensiasi menjadi sel plasma yang akan menyekresikan antibodi dan juga sel B memori (Abbas, Lichtman and Pillai, 2016).

Sel B sebagai sel imun yang berperan dalam respon imun humoral memiliki peran yang penting dalam *viral clearance* dan mencegah infeksi ulang pada pasien dengan COVID-19. Terdeteksinya IgM, IgG, dan IgA spesifik virus pada hari-hari setelah infeksi SARS-CoV-2 adalah respon dari sel B (A. T. Huang *et al.*, 2020). Pengikatan antibodi pada protein S SARS-CoV-2 dapat menetralkan virus dan dapat menghalangi interaksi virus dengan reseptor ACE2 pada *host* (Amanat *et al.*, 2020).

2.2.3. Nilai Normal *Absolute Lymphocyte Count*

Hasil pemeriksaan laboratorium *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) dapat memperlihatkan terjadinya limfopenia atau turunnya jumlah limfosit. Derajat limfopenia dibagi menjadi tiga, yaitu:

Tabel 2. 1 Derajat Limfopenia (Lee *et al.*, 2021)

Derajat Limfopenia	ALC (sel/mm ³)
Tanpa Limfopenia	>1000 sel/mm ³
Limfopenia Ringan-Sedang	500-1000 sel/mm ³

 Limfopenia Berat

 <500 sel/mm³

2.3. Hubungan *Absolute Lymphocyte Count* dengan Keparahan COVID-19

Limfosit adalah sel-sel yang mempunyai peran penting dalam sistem kekebalan dan juga berperan dalam respon inflamasi. Beberapa penelitian seperti penelitian oleh (Guan et al., 2020; C. Huang et al., 2020; Tan et al., 2020) telah membuktikan bahwa infeksi dari SARS-CoV-2 dapat menyebabkan limfopenia. Terdapat beberapa mekanisme yang dapat menyebabkan menurunnya limfosit pada pasien COVID-19 (Tan *et al.*, 2020).

Infeksi oleh SARS-CoV-2 dapat menyebabkan apoptosis dari sel limfosit (Wiersinga *et al.*, 2020). Apoptosis dari sel limfosit tersebut ditimbulkan oleh badai sitokin yang memang terjadi pada pasien COVID-19 (Fathi and Rezaei, 2020). Penelitian oleh (Caserta *et al.*, 2019) menunjukkan bahwa tingginya konsentrasi IL-10, TNF- α , dan IL-6 pada serum pasien COVID-19 dapat menyebabkan menurunnya limfosit terutama sel T pada pasien tersebut karena sitokin-sitokin tersebut berkorelasi secara negatif terhadap proliferasi dan juga kehidupan dari sel T (Caserta *et al.*, 2019).

Peningkatan dari asam laktat yang dapat menghambat proliferasi dari limfosit juga terjadi pada pasien COVID-19 (Tan *et al.*, 2020). Peningkatan asam laktat tersebut terjadi akibat terjadinya hipoksemia terutama pada pasien COVID-19 dengan gejala berat (Chen and Li, 2015). Hipoksemia menandakan penghantaran oksigen yang buruk menuju ke jaringan sehingga

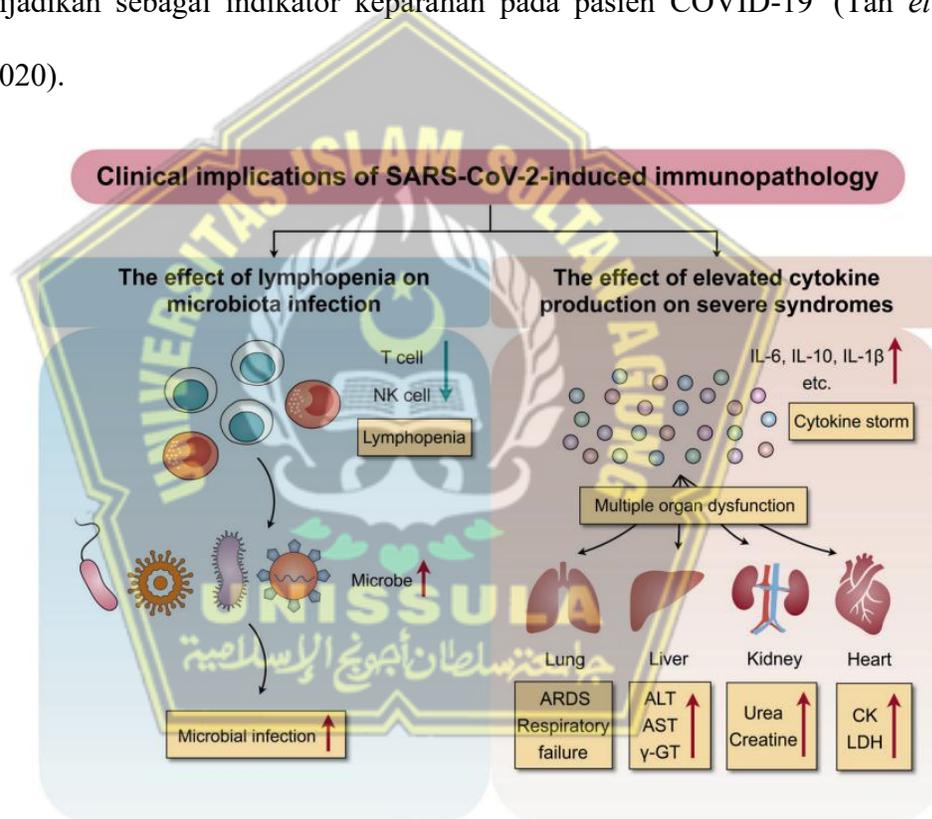
menyebabkan meningkatnya glikolisis anaerob dimana hal tersebut meningkatkan asam laktat di dalam darah (Hall and Hall, 2021).

SARS-CoV-2 juga dapat menginfeksi limfosit T secara langsung dan menyebabkan kematian limfosit (Tan *et al.*, 2020). Proses infeksi SARS-CoV-2 pada limfosit T terjadi akibat adanya fusi antara protein S (*spike*) pada SARS-CoV-2 dengan CD147 yang diekspresikan oleh limfosit T. Infeksi SARS-CoV-2 secara langsung pada limfosit berhubungan dengan terjadinya limfopenia pada pasien COVID-19 (Helal *et al.*, 2022).

Limfopenia dapat menjadi penyebab terjadinya koinfeksi terutama pada pasien COVID-19 dengan gejala berat (Luo *et al.*, 2019). Koinfeksi bakteri pada pasien COVID-19 berbanding lurus dengan tingkat keparahan COVID-19 sehingga koinfeksi tersebut meningkatkan angka kematian pada pasien COVID-19 (Bengoechea and Bamford, 2020). Koinfeksi dapat memperparah inflamasi sistemik yang telah terjadi sehingga koinfeksi dapat meningkatkan derajat keparahan COVID-19 dan menunda penyembuhan pada pasien COVID-19 (Chen *et al.*, 2020).

Koinfeksi mikroba pada pasien COVID-19 akan meningkatkan perekrutan sel neutrofil menuju ke area yang terinfeksi dan terjadilah peningkatan produksi sitokin proinflamasi, seperti IL-6 dan IL-1 β . Semakin tingginya sitokin proinflamasi pada pasien COVID-19 menyebabkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (Prompetchara, Ketloy and Palaga, 2020). Tingginya kadar IL-6 dapat berhubungan dengan meningkatnya

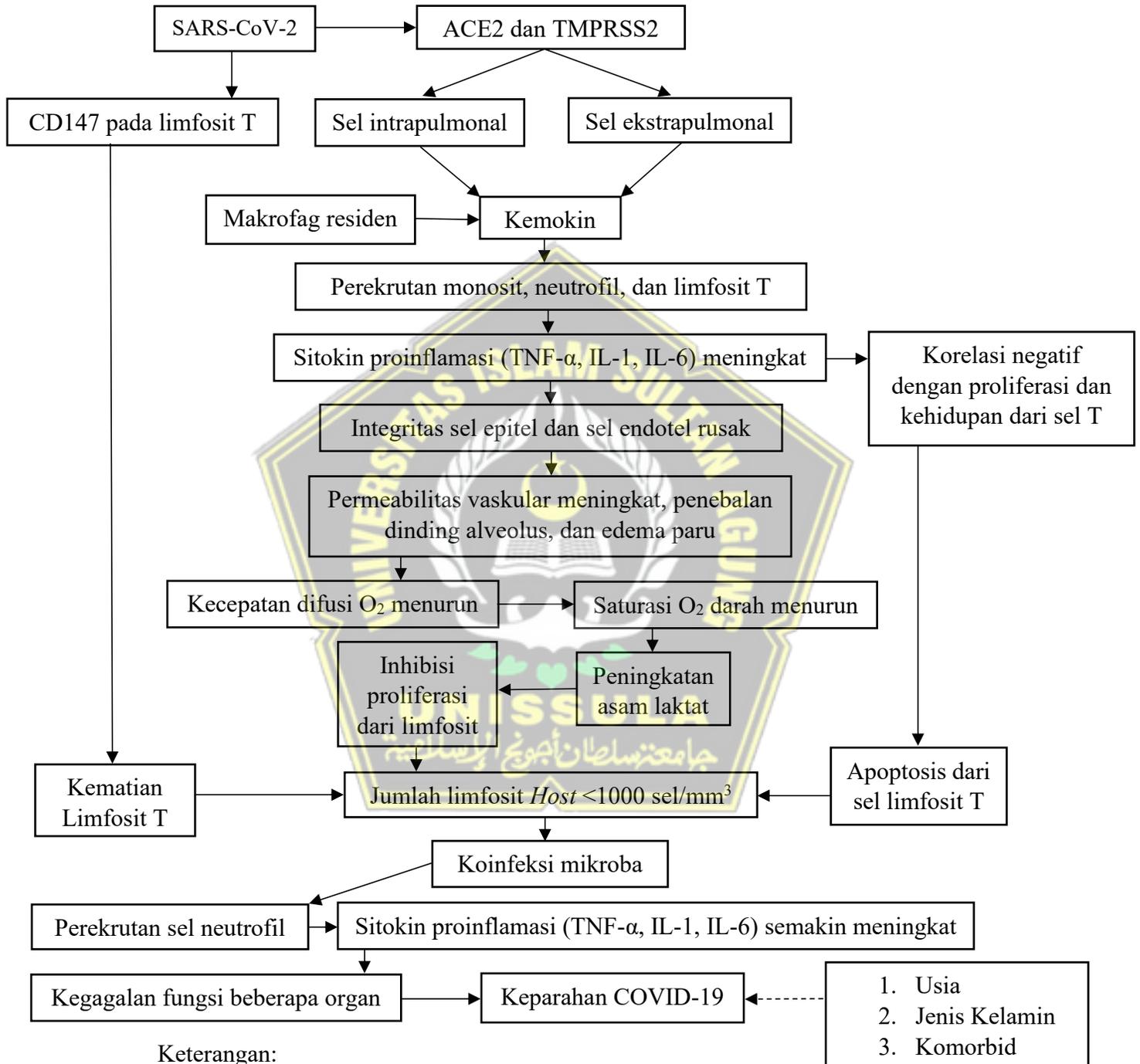
biomarker yang menandakan disfungsi beberapa organ, seperti *aspartate aminotransferase* (AST) yang menandakan disfungsi hati, *Blood Urea Nitrogen* (BUN) yang menandakan disfungsi ginjal, serta *creatine kinase* (CK) dan *lactate dehydrogenase* (LDH) yang menandakan disfungsi jantung (Yang, Gou, *et al.*, 2020) . Berdasarkan uraian di atas, terjadinya limfopenia dapat dijadikan sebagai indikator keparahan pada pasien COVID-19 (Tan *et al.*, 2020).



Gambar 2. 2 Korelasi Limfopenia dengan Keparahan COVID-19

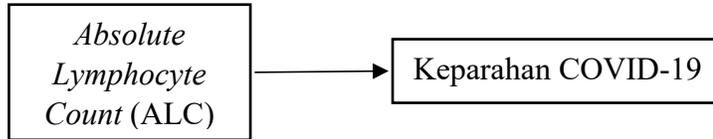
(Yang, Liu, *et al.*, 2020)

2.4. Kerangka Teori



Gambar 2. 3 Kerangka Teori Penelitian

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2. 4 Kerangka Konsep Penelitian

2.7. Hipotesis

Terdapat korelasi antara *Absolute Lymphocyte Count* dengan keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang diterapkan pada penelitian ini adalah observasional analitik. Studi observasional analitik adalah jenis penelitian dengan tidak adanya perlakuan yang diberikan pada subyek atau obyek penelitian dan mencari hubungan antara variabel independen dan dependen. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian studi *cross sectional*. Pengumpulan data variabel terikat dan bebas pada studi *cross sectional* ini dilakukan dalam waktu yang sama dimana pengklasifikasian status variabel bebas dan variabel terikat akan dilakukan setelah perekrutan sampel selesai (Sutjiati and Harlan, 2018).

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Absolute Lymphocyte Count

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Keparahan COVID-19

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. *Absolute Lymphocyte Count*

Hasil pemeriksaan laboratorium yang dapat menunjukkan penurunan jumlah limfosit (limfopenia) pada pasien dengan dibagi menjadi tiga derajat, yaitu tanpa limfopenia, limfopenia sedang, dan limfopenia berat.

- a. Tanpa Limfopenia : $>1000 \text{ sel/mm}^3$
- b. Limfopenia Ringan-Sedang : $500-1000 \text{ sel/mm}^3$
- c. Limfopenia Berat : $<500 \text{ sel/mm}^3$

Skala data yang digunakan adalah skala ordinal.

3.2.2.2. Keparahan COVID-19

Klasifikasi COVID-19 berdasarkan berat atau ringannya gejala yang dialami oleh pasien COVID-19. Derajat keparahan COVID-19 dibagi menjadi tiga, yaitu ringan, sedang, dan berat/kritis.

a. Ringan:

Pasien COVID-19 yang memiliki gejala tanpa terdapat bukti pneumonia virus atau tidak terjadi hipoksia pada pasien COVID-19.

b. Sedang:

Pasien dengan tanda klinis pneumonia seperti batuk, sesak, demam, napas cepat namun tanpa pneumonia berat seperti $\text{SpO}_2 < 93\%$ pada udara ruangan.

c. Berat/Kritis:

Pasien dengan tanda klinis pneumonia berat seperti frekuensi napas >30 x/menit dan atau $SpO_2 <93\%$ pada udara ruangan. *P/F ratio* dapat dinilai jika terdapat data mengenai hasil dari pemeriksaan *Blood Gas Analysis* untuk menentukan $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg pada pasien ARDS.

Skala data yang digunakan adalah skala ordinal.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

3.3.1.1. Populasi Target

Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh pasien terkonfirmasi COVID-19.

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah seluruh pasien rawat inap terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang pada periode Juli-Desember 2021.

3.3.2. Sampel

3.3.2.1. Besar Sampel

Penelitian ini adalah penelitian korelasi dengan skala pengukuran ordinal-ordinal dan dapat menggunakan rumus (Dahlan, 2016):

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

Keterangan:

$Z\alpha$ = Deviat baku dari kesalahan tipe 1

$Z\beta$ = Deviat baku dari kesalahan tipe 2

\ln = Eksponensial atau log dari bilangan natural

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna

Penelitian oleh (C. Huang *et al.*, 2020) dapat membuktikan adanya limfopenia memiliki korelasi dengan meningkatnya derajat keparahan COVID-19. Penelitian tersebut memiliki 41 subyek penelitian. Oleh karena itu, besar sampel pada penelitian ini adalah:

$$n = \left(\frac{1,960 + 0,842}{0,5 \ln \frac{1+0,4}{1-0,4}} \right)^2 + 3$$

$n = 47$ pasien

3.3.2.2. Teknik Pengambilan Sampel

Purposive sampling adalah teknik pengambilan sampel untuk penelitian ini dimana teknik tersebut merupakan salah satu teknik *non-probability sampling*. *Purposive sampling* dilakukan peneliti dengan mempertimbangkan beberapa hal. Peneliti akan menentukan beberapa pertimbangan dalam pengambilan sampel sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan oleh peneliti.

3.3.2.3. Sampel Penelitian

3.3.2.3.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien rawat inap terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) dengan usia >18 tahun.
2. Pasien rawat inap terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) yang memiliki hasil dari pemeriksaan laboratorium.

3.3.2.3.2. Kriteria Eksklusi

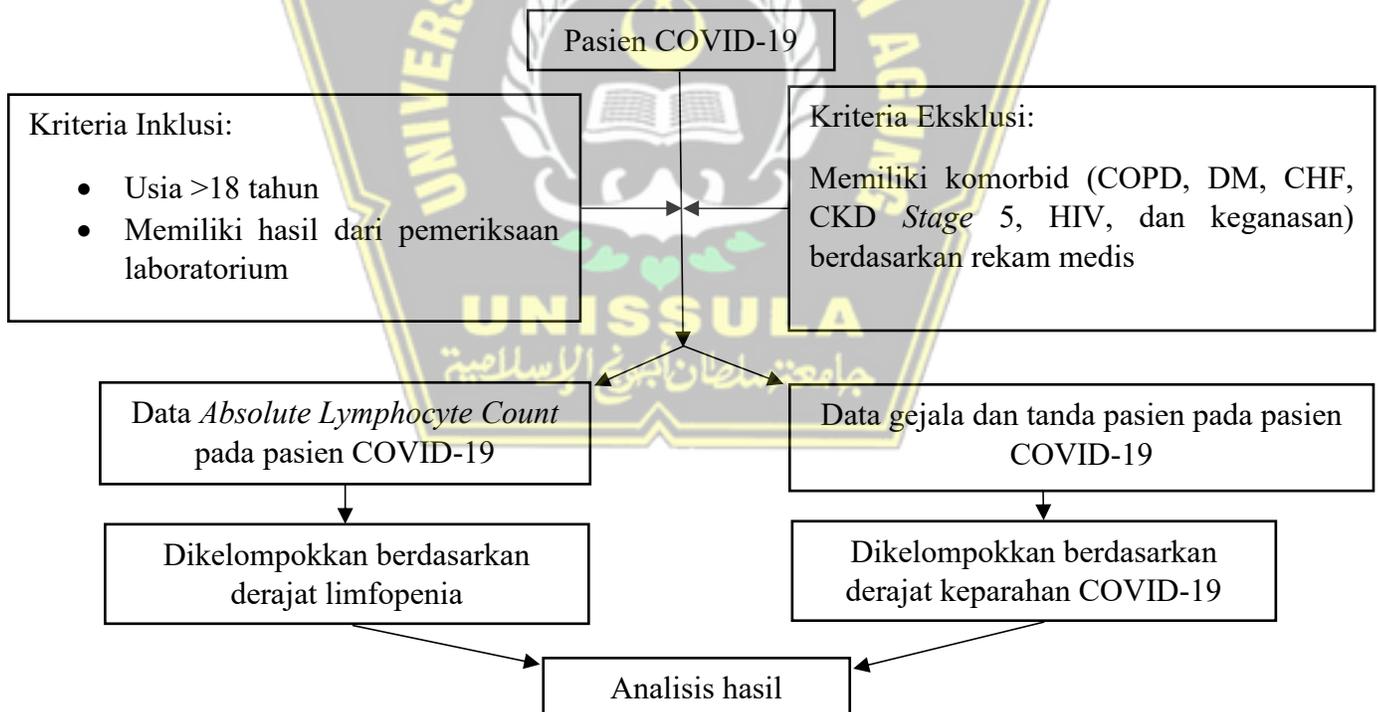
Pasien rawat inap terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang dengan komorbid *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, diabetes melitus, *Congestive Heart Failure*,

Chronic Kidney Disease Stage 5, HIV, dan
keganasan berdasarkan resume medis.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

Penelitian ini akan menggunakan data rekam medis pasien COVID-19 untuk melihat identitas dari pasien, komorbid, pemeriksaan laboratorium, terutama *Absolute Lymphocyte Count* untuk menentukan jumlah limfosit pada pasien dan juga gejala, tanda dari pasien untuk menentukan derajat keparahan COVID-19 pada pasien.

3.5. Cara Penelitian



Gambar 3. 1 Cara Penelitian

3.6. Tempat dan Waktu

6.6.1. Tempat

Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang.

6.6.2. Waktu

Bulan Mei-Juni 2022.

3.7. Analisis Hasil

3.7.1. Analisis Univariat

Analisis univariat ini akan mendeskripsikan variabel terikat dan bebas serta mengetahui karakteristik sampel penelitian. Analisis ini mendeskripsikan usia, jenis kelamin, komorbid, tanda dan gejala, dan derajat limfopenia dari masing-masing subyek penelitian. Data tanda dan gejala pasien akan mendeskripsikan derajat keparahan COVID-19. Data derajat limfopenia dideskripsikan melalui data *Absolute Lymphocyte Count* pada hasil laboratorium darah pasien. Data derajat keparahan COVID-19 dan data derajat limfopenia merupakan data dengan skala ukuran ordinal-ordinal.

3.7.2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat pada penelitian ini menggunakan uji *spearman's rho* analitik korelatif dengan skala ukuran ordinal-ordinal.

Nilai p adalah nilai kemungkinan hipotesis nol diterima. Batas penerimaan hipotesis nol biasa disebut dengan nilai alpha (α). Nilai alpha pada penelitian ini adalah 5% (0,05). Jika nilai $p > 0,05$ maka hasil penelitian dinilai tidak bermakna namun jika nilai $p < 0,05$ maka hasil penelitian dinilai bermakna.

3.7.3. Analisis Multivariat

Analisis multivariat pada penelitian ini menggunakan uji regresi logistik prediktif. Hasil dari analisis bivariat dengan nilai $p < 0,25$ akan dapat dianalisis analisis multivariat dan setelah itu peneliti akan menggunakan metode *backward*. Analisis dengan metode *backward* tersebut dilakukan dengan memasukkan seluruh variabel yang layak untuk dianalisis dengan uji regresi logistik prediktif kemudian secara otomatis satu per satu variabel yang tidak bermakna ($p > 0,05$) akan dieliminasi oleh perangkat lunak. Perangkat lunak yang digunakan pada penelitian ini adalah SPSS.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian mengenai hubungan *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) dengan keparahan COVID-19 ini menggunakan data sekunder yang didapatkan dari data rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang periode Juli-Desember 2021. Terdapat 516 pasien sebagai populasi terjangkau, dengan 10 pasien yang tidak memenuhi kriteria inklusi, 265 pasien yang memenuhi kriteria eksklusi, sehingga jumlah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi terdapat 241 pasien. Peneliti mengambil sampel sejumlah 47 pasien dari 241 pasien sesuai dengan penentuan jumlah sampel yang telah ditentukan. Teknik *purposive sampling* digunakan di penelitian ini sebagai teknik pengambilan sampel.

4.1.1. Karakteristik Sampel

Tabel 4. 1 Distribusi Usia

Usia	Total Sampel (n=47)
	47,85 ± 14,39 tahun (Mean ± SD)
19-59 tahun	38 (80,9%)
≥60 tahun	9 (19,1%)

Usia pasien pada penelitian ini adalah >18 tahun. Peneliti membagi usia pasien menjadi dua kategori yaitu usia 19-59 tahun

dengan usia ≥ 60 tahun. Rerata usia pasien pada penelitian ini adalah $47,85 \pm 14,39$ tahun. Pasien dalam interval usia 19-59 tahun pada penelitian ini adalah sejumlah 38 pasien (80,9%), sedangkan didapatkan pasien dengan usia ≥ 60 tahun sejumlah 9 pasien (19,1%). Sampel pasien pada penelitian ini didominasi oleh pasien dalam interval usia 19-59 tahun.

Tabel 4. 2 Distribusi Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Total Sampel (n=47)
Laki-Laki	30 (63,8%)
Perempuan	17 (36,2%)

Berdasarkan tabel 4.2 di atas, jenis kelamin pasien terdiri atas 30 pasien (63,8%) laki-laki dan 17 pasien perempuan (36,2%). Sampel pasien berjenis kelamin laki-laki pada penelitian ini lebih mendominasi dibandingkan pasien berjenis kelamin perempuan.

Tabel 4. 3 Distribusi Gejala

Gejala	Total Sampel (n=47)
Batuk	43 (91,5%)
Lemas	31 (66%)
Demam	26 (55,3%)
Sesak Napas	26 (55,3%)
Nyeri Tenggorokan	10 (21,3%)
Pilek	10 (21,3%)
Anosmia	7 (14,9%)
Mual	7 (14,9%)
Nafsu Makan Turun	7 (14,9%)
Myalgia	6 (12,8%)
Nyeri Kepala	6 (12,8%)

Muntah	5 (10,6%)
Diare	4 (8,5%)
Ageusia	3 (6,4%)

Tabel 4.3 di atas mendeskripsikan tentang gejala yang dialami oleh sampel pasien pada penelitian ini. Gejala paling banyak adalah batuk yang dialami oleh 43 pasien (91,5%) dan gejala paling sedikit adalah ageusia yang dialami oleh 3 pasien (6,4%).

Tabel 4. 4 Distribusi Tanda-Tanda Vital

Tanda-Tanda Vital	Total Sampel (n=47)
Tekanan Darah	
Normal	19 (40,4%)
Tekanan Darah Tinggi	28 (59,6%)
Suhu	
36-37°C	36 (76,6%)
>37°C	11 (23,4%)
Laju Napas	
16-24 x/menit	19 (40,4%)
>24 x/menit	28 (59,6%)
Denyut Jantung	
60-100 x/menit	22 (46,8%)
>100 x/menit	25 (53,2%)

Tabel 4.4 di atas mendeskripsikan distribusi dari hasil pemeriksaan tanda-tanda vital sampel pasien pada penelitian ini. Tekanan darah pasien terbagi menjadi dua kategori yaitu normal dan tekanan darah tinggi. Terdapat 19 pasien (40,4%) dengan tekanan darah normal dan 28 pasien (59,6%) dengan tekanan darah tinggi.

Suhu badan pasien terbagi menjadi dua kategori, yaitu 36-37°C dan >37°C. Terdapat 36 pasien (76,6%) dengan suhu badan 36-37°C dan 11 pasien (23,4%) dengan suhu badan >37°C.

Laju napas pasien terbagi menjadi dua kategori, yaitu 16-24 x/menit dan >24 x/menit. Terdapat 19 pasien (40,4%) dengan laju napas 16-24 x/menit dan 28 pasien (59,6%) dengan laju napas >24 x/menit.

Denyut jantung pasien terbagi menjadi dua kategori, yaitu denyut jantung 60-100 x/menit dan >100 x/menit. Terdapat 22 pasien (46,8%) dengan denyut jantung dalam interval 60-100 x/menit atau normal dan 25 pasien (53,2%) dengan denyut jantung >100 x/menit.

Tabel 4. 5 Distribusi Derajat Limfopenia

<i>Absolute Lymphocyte Count</i>	Total Sampel (n=47)
Tanpa Limfopenia	15 (31,9%)
Limfopenia Ringan-Sedang	30 (63,8%)
Limfopenia Berat	2 (4,3%)

Tabel 4.5 di atas mendeskripsikan tentang distribusi derajat limfopenia pada sampel penelitian. Derajat limfopenia dibagi menjadi tiga kategori, yaitu tanpa limfopenia (ALC >1000 sel/mm³), limfopenia ringan-sedang (ALC 500-1000 sel/mm³), dan limfopenia berat (ALC <500 sel/mm³). Terdapat 15 pasien (31,9%) tanpa

limfopenia, 30 pasien (63,8%) dengan limfopenia ringan-sedang, dan 2 pasien (4,3%) dengan limfopenia berat. Derajat limfopenia di penelitian ini didominasi oleh derajat limfopenia ringan-sedang (ALC 500-1000 sel/mm³).

Tabel 4. 6 Distribusi Derajat Keparahan COVID-19

Keparahan COVID-19	Total Sampel (n=47)
Ringan	4 (8,5%)
Sedang	23 (48,9%)
Berat/Kritis	20 (42,6%)

Tabel 4.6 di atas mendeskripsikan tentang distribusi derajat keparahan COVID-19 pada sampel penelitian. Derajat keparahan COVID-19 dibagi menjadi tiga kategori, yaitu ringan, sedang, dan berat/kritis. Terdapat 4 pasien (8,5%) dengan derajat ringan, 23 pasien (48,9%) dengan derajat sedang, dan 20 pasien (42,6%) dengan derajat berat/kritis. Derajat keparahan COVID-19 pada penelitian ini didominasi oleh derajat sedang.

4.1.2. Analisis Uji Spearman's rho Usia dengan Keparahan COVID-19

Tabel 4. 7 Analisis Uji Spearman's rho Usia dengan Keparahan COVID-19

Usia (p=0,700)	Total Sampel (n=47)	Keparahan COVID-19		
		Ringan (n=4)	Sedang (n=23)	Berat/Kritis (n=20)
19-59 tahun	38 (100%)	2 (5,3%)	20 (52,6%)	16 (42,1%)
≥60 tahun	9 (100%)	2 (22,2%)	3 (33,3%)	4 (44,4%)

Tabel 4.7 di atas memperlihatkan hasil analisis *uji spearman's rho* antara usia dengan keparahan COVID-19. Terdapat 2 pasien (5,3%) usia dalam interval 19-59 tahun dengan gejala ringan, 20 pasien (52,6%) dengan gejala sedang, dan 16 pasien (42,1%) dengan gejala berat/kritis. Terdapat 2 pasien (22,2%) usia ≥ 60 tahun dengan gejala ringan, 3 pasien (33,3%) dengan gejala sedang, dan 4 pasien (44,4%) dengan gejala berat/kritis. Nilai p atau p value lebih dari 0,05 ($p > 0,05$) pada tabel 4.7 di atas memperlihatkan bahwa pada penelitian ini tidak terdapat korelasi antara usia dengan keparahan COVID-19.

4.1.3. Analisis *Uji Spearman's rho* Jenis Kelamin dengan Keparahannya COVID-19

Tabel 4. 8 Analisis *Uji Spearman's rho* Jenis Kelamin dengan Keparahannya COVID-19

Jenis Kelamin ($p=0,827$)	Total Sampel ($n=47$)	Keparahannya COVID-19		
		Ringan ($n=4$)	Sedang ($n=23$)	Berat/Kritis ($n=20$)
Laki-Laki	30 (100%)	2 (6,7%)	16 (53,3%)	12 (40%)
Perempuan	17 (100%)	2 (11,8%)	7 (41,2%)	8 (47,1%)

Tabel 4.8 di atas memperlihatkan hasil analisis *uji spearman's rho* antara jenis kelamin dengan keparahannya COVID-19. Terdapat 2 pasien (6,7%) berjenis kelamin laki-laki dengan gejala ringan, 16 pasien (53,3%) dengan gejala sedang, dan 12 pasien (40%) dengan gejala berat/kritis. Terdapat 2 pasien (11,8%) berjenis kelamin perempuan dengan gejala ringan, 7 pasien (41,2%) dengan gejala

sedang, dan 8 pasien (47,1%) dengan gejala berat/kritis. Nilai p atau p value lebih dari 0,05 ($p > 0,05$) pada tabel 4.8 di atas memperlihatkan bahwa pada penelitian ini tidak terdapat korelasi antara jenis kelamin dengan keparahan COVID-19.

4.1.4. Analisis Uji Spearman's rho Absolute Lymphocyte Count dengan Keparahan COVID-19

Tabel 4. 9 Analisis *Uji Spearman's rho Absolute Lymphocyte Count* dengan Keparahan COVID-19

ALC	Total Sampel (n=47)	Keparahan COVID-19			P Value	r
		Ringan (n=4)	Sedang (n=23)	Berat/Kritis (n=20)		
Tanpa Limfopenia	15 (100%)	3 (20%)	11 (73,3%)	1 (6,7%)	< 0,001	0,492
Limfopenia Ringan-Sedang	30 (100%)	1 (3,3%)	11 (36,7%)	18 (60%)		
Limfopenia Berat	2 (100%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)		

Tabel 4.9 di atas menunjukkan hasil analisis *uji spearman's rho* antara *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) dengan keparahan COVID-19. Berdasarkan hasil *uji spearman's rho* tersebut diketahui nilai p atau p value adalah $< 0,001$ dimana p value tersebut lebih kecil dari 0,05 ($p < 0,05$) dan koefisien korelasi (r) adalah 0,492 ($r = 0,492$), sehingga peneliti menyimpulkan bahwa terdapat korelasi yang bermakna antara *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) dan keparahan COVID-19 dengan kekuatan hubungan sedang serta arah korelasi

positif (semakin berat derajat limfopenia, maka semakin berat pula derajat keparahan COVID-19).

4.2. Pembahasan

Penelitian ini mengambil 47 data rekam medis dari pasien terkonfirmasi COVID-19 pada bulan Juli-Desember 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi penelitian. Berdasarkan data COVID-19 nasional tanggal 31 Juli 2021 sampai dengan 6 Agustus 2021, varian COVID-19 di Indonesia didominasi oleh varian delta (Kemenkes RI, 2021). Varian delta merupakan mutasi dari SARS-CoV-2 yang lebih menular dan dapat menimbulkan derajat keparahan yang lebih berat pada pasien COVID-19 (Santoso, 2022).

Usia pasien pada penelitian ini didominasi oleh pasien usia di bawah 60 tahun dengan rerata usia $47,85 \pm 14,39$ tahun. Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh (Nasrani, 2022) dimana pada penelitian tersebut, usia rerata pasien COVID-19 adalah $42,56 \pm 13,08$ tahun (Nasrani, 2022). Berdasarkan penelitian oleh (Ravert *et al.*, 2020) memperlihatkan bahwa usia produktif mempunyai risiko tinggi untuk terinfeksi oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-COV-2) karena aktivitas sosial dan mobilitasnya yang tinggi (Ravert *et al.*, 2020).

Penelitian ini tidak menemukan korelasi antara usia dengan keparahan COVID-19. Hal ini terjadi karena sampel penelitian ini adalah pasien COVID-

19 varian delta pada bulan Juli-Desember 2021. Sesuai data pada penelitian ini bahwa terdapat 42,1% pasien usia 19-59 tahun yang mengalami gejala berat/kritis dan untuk perbedaan persentase tersebut tidak terlampaui jauh dengan data pada pasien dengan usia ≥ 60 tahun dimana terdapat 44,4% pasien yang mengalami gejala berat/kritis. Data pada penelitian ini sesuai dengan data menurut analisis data COVID-19 di Indonesia 1 Agustus 2021, persentase kematian pasien pada usia 19-59 tahun adalah 48,04% sedangkan persentase kematian pasien pada usia ≥ 60 tahun adalah 50,58% (Kementerian Kesehatan, 2021).

Mayoritas jenis kelamin sampel penelitian ini adalah jenis kelamin laki-laki, yaitu sejumlah 30 pasien (63,8%), sedangkan terdapat pasien dengan jenis kelamin perempuan sejumlah 17 pasien (36,2%). Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh (Dutta and Sengupta, 2021) yang menjelaskan bahwa laki-laki lebih rentan dengan infeksi oleh SARS-CoV-2 karena ekspresi reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan (Dutta and Sengupta, 2021).

Penelitian ini tidak menemukan korelasi antara usia dengan jenis kelamin dengan keparahan COVID-19. Penelitian ini mengambil data sampel pasien COVID-19 varian delta pada bulan Juli-Desember 2021. Data penelitian ini menunjukkan bahwa persentase gejala berat/kritis pada pasien laki-laki (40%) dan perempuan (47,1%) tidak jauh berbeda. Data tersebut

sesuai dengan data menurut analisis data COVID-19 di Indonesia 1 Agustus 2021, dimana persentase kematian pasien COVID-19 dengan jenis kelamin laki-laki adalah 55,58% sedangkan kematian pasien COVID-19 dengan jenis kelamin perempuan adalah 44,42% (Kementerian Kesehatan, 2021). Data tersebut menunjukkan bahwa persentase kematian pasien COVID-19 berdasarkan jenis kelamin tidak jauh berbeda pada COVID-19 varian delta.

Mayoritas sampel penelitian ini memiliki gejala batuk (91,5%), lemas (66%), sesak napas (55,3%), dan demam (55,3%). Hasil tersebut sesuai dengan penelitian oleh (Nasrani, 2022) yang juga memperlihatkan bahwa mayoritas pasien COVID-19 mengalami gejala demam (81,3%), batuk (71,9%), lemas (57,8%), dan sesuai juga dengan penelitian oleh (Chen *et al.*, 2020) dimana pasien COVID-19 juga banyak yang mengalami sesak napas (31%). Gejala yang paling sedikit dialami oleh sampel penelitian ini adalah ageusia (4,3%) dimana sesuai dengan penelitian oleh (Zamanian *et al.*, 2021) yang memperlihatkan bahwa ageusia adalah salah satu gejala yang jarang dialami oleh pasien (5,6%).

Hasil pemeriksaan tanda-tanda vital pada sampel penelitian terdiri atas pemeriksaan tekanan darah, suhu badan, laju napas, dan juga denyut jantung. Hasil pemeriksaan tanda-tanda vital ini diambil dari data rekam medis pasien saat pasien pertama kali datang ke IGD. Mayoritas sampel penelitian pada penelitian ini memiliki tekanan darah tinggi (59,6%) pada saat datang ke IGD,

sedangkan penelitian oleh (Liang *et al.*, 2020) pada bulan Januari 2020, menunjukkan bahwa rerata pasien datang ke IGD dengan tekanan darah sistolik 126 mmHg.

Mayoritas sampel (76,6%) pada penelitian ini memiliki suhu tubuh kisaran 36-37°C pada saat datang ke IGD dan penelitian oleh (Liang *et al.*, 2020) memperlihatkan bahwa rerata pasien datang ke IGD dengan suhu tubuh 37°C. Mayoritas sampel (59,6%) pada penelitian ini memiliki laju napas >24 x/menit pada saat datang ke IGD, sedangkan penelitian oleh (Liang *et al.*, 2020) pada bulan Januari 2020, menunjukkan bahwa rerata pasien data ke IGD dengan laju napas 21 x/menit. Mayoritas sampel (53,2%) pada penelitian ini memiliki denyut jantung >100 x/menit atau mengalami takikardi pada saat datang ke IGD, sedangkan penelitian oleh (Liang *et al.*, 2020) pada bulan Januari 2020 menunjukkan bahwa rerata pasien datang ke IGD dengan denyut jantung 89 x/menit.

Absolute Lymphocyte Count (ALC) adalah salah satu parameter laboratorium. Pemeriksaan *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) dapat dilakukan dengan cara kerja yang mudah dan cepat (Illg *et al.*, 2020). Limfosit adalah sel-sel yang mempunyai peran penting dalam sistem kekebalan dan berperan dalam respon inflamasi (Hoffbrand, 2016) . Hasil *Absolute Lymphocyte Count* <1000 sel/mm³ menandakan pasien mengalami limfopenia atau penurunan jumlah sel limfosit (Lee *et al.*, 2021).

Terdapat beberapa mekanisme yang dapat menurunkan jumlah limfosit pada pasien COVID-19 (Tan *et al.*, 2020). Penurunan jumlah limfosit dapat terjadi akibat adanya apoptosis dari sel limfosit yang dapat disebabkan oleh badai sitokin yang memang terjadi pada pasien COVID-19 (Fathi and Rezaei, 2020). Tingginya konsentrasi IL-10, TNF- α , dan IL-6 pada serum pasien COVID-19 dapat menurunkan jumlah limfosit terutama limfosit T karena sitokin-sitokin tersebut berkorelasi secara negatif terhadap proliferasi dan juga kehidupan dari limfosit T (Caserta *et al.*, 2019). Peningkatan asam laktat pada pasien COVID-19 dapat menghambat proliferasi dari limfosit (Tan *et al.*, 2020). Terjadinya hipoksemia adalah penyebab terjadinya peningkatan asam laktat (Chen and Li, 2015). SARS-CoV-2 dapat menginfeksi limfosit T secara langsung dan menyebabkan kematian limfosit (Tan *et al.*, 2020).

Limfopenia dapat menjadi penyebab terjadinya koinfeksi terutama pada pasien COVID-19 dengan gejala berat (Luo *et al.*, 2019). Koinfeksi dapat menyebabkan peningkatan angka kematian pada pasien COVID-19 karena tingkat keparahan COVID-19 berbanding lurus dengan koinfeksi bakteri pada pasien COVID-19 (Bengoechea and Bamford, 2020).

Hasil penelitian ini menilai korelasi antara *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) dan keparahan COVID-19 dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang. Berdasarkan data hasil penelitian, didapatkan nilai $p < 0,001$ dan koefisien korelasi 0,492 ($r = 0,492$). Hal tersebut memperlihatkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara *Absolute Lymphocyte Count*

(ALC) dan keparahan COVID-19 dengan kekuatan hubungan sedang serta arah korelasi yang positif (semakin berat derajat limfopenia, maka semakin berat derajat keparahan COVID-19).

Penelitian oleh (Nasrani, 2022) membuktikan adanya korelasi yang signifikan antara *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) dengan keparahan COVID-19. Korelasi yang signifikan tersebut dikarenakan karena nilai p atau p value pada penelitian tersebut adalah 0,002 ($p=0,002$) dimana p value tersebut lebih kecil dari 0,05 ($p<0,05$). Penelitian yang dilakukan oleh (Liu *et al.*, 2021) juga membuktikan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) dengan keparahan COVID-19 dikarenakan nilai p atau p value pada penelitian tersebut adalah $<0,001$ ($p<0,001$) dimana p value tersebut lebih kecil dari 0,05 ($p<0,05$) dan koefisien korelasinya adalah 0,548 ($r=0,548$) yang bermakna kekuatan korelasi antarvariabel tersebut sedang serta arah korelasinya adalah positif.

Penelitian ini memiliki kelemahan, yaitu dapat terlewatnya beberapa faktor yang dapat memengaruhi keparahan COVID-19 seperti halnya komorbid. Penelitian ini menggunakan data sekunder dimana peneliti tidak memeriksa atau berhubungan dengan pasien secara langsung dan hanya melihat data rekam medis yang telah ditulis oleh Dokter Penanggung Jawab Pasien (DPJP) di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA). Hal tersebut menyebabkan dapat terlewatkannya penyakit yang sebenarnya diderita oleh

pasien namun tidak tercatat dalam rekam medis karena tidak dilakukannya pemeriksaan tertentu pada pasien.

Kelemahan lain pada penelitian ini adalah jumlah sampel, dimana jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini hanya 47 pasien dari 241 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, sehingga dikhawatirkan sampel pada penelitian ini belum cukup untuk menggambarkan dari populasi yang sesungguhnya atau belum tercipta homogenitas antara sampel yang diambil dengan populasi yang sesungguhnya.



BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian observasional analitik mengenai hubungan *Absolute Lymphocyte Count* dengan keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang periode bulan Juli-Desember 2021, dapat disimpulkan sebagai berikut:

- 5.1.1 Terdapat hubungan antara *Absolute Lymphocyte Count* dengan keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang periode bulan Juli-Desember 2021.
- 5.1.2 Derajat limfopenia yang dilihat dari jumlah *Absolute Lymphocyte Count* dibagi menjadi tiga derajat, yaitu tanpa limfopenia, limfopenia ringan-sedang, dan limfopenia berat. Derajat limfopenia pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang periode bulan Juli-Desember 2021 paling banyak adalah derajat limfopenia ringan-sedang (ALC 500-1000 sel/mm³) sejumlah 30 pasien (63,8%) dan paling sedikit adalah derajat limfopenia berat (ALC <500 sel/mm³) sejumlah 2 pasien (4,3%).

5.1.3 Keparahan COVID-19 dibagi menjadi tiga derajat, yaitu ringan, sedang, dan berat. Derajat keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang periode bulan Juli-Desember 2021 paling banyak adalah derajat sedang sejumlah 23 pasien (48,9%) dan paling sedikit adalah derajat ringan sejumlah 4 pasien (8,5%).

5.1.4 Derajat limfopenia berkorelasi positif dengan derajat keparahan COVID-19 (semakin berat derajat limfopenia, maka semakin berat pula derajat keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang periode bulan Juli-Desember 2021) dengan kekuatan hubungan sedang.

5.2. Saran

5.2.1 Untuk peneliti yang akan melakukan penelitian selanjutnya dapat melakukan penelitiannya dengan kohort prospektif menggunakan data primer agar dapat melakukan pemeriksaan langsung kepada pasien untuk mengetahui penyakit bawaan yang diderita pasien agar data yang diperoleh lebih lengkap dan hasil yang diperoleh akan lebih baik.

5.2.2 Untuk peneliti yang akan melakukan penelitian selanjutnya dapat mengambil sampel yang lebih banyak supaya hasil penelitian lebih menggambarkan keadaan dari populasi yang sesungguhnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. and Pillai, S. (2016) *Basic immunology: functions and disorders of the immune system*. 5th edn. St. Louis: Elsevier.
- Amanat, F. *et al.* (2020) “A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans,” *Nature Medicine*, 26(7), pp. 1033–1036. doi:10.1038/S41591-020-0913-5.
- Bengoechea, J.A. and Bamford, C.G. (2020) “SARS -CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID -19?” *EMBO Molecular Medicine*, 12(7). doi:10.15252/emmm.202012560.
- Bienvenu, L.A. *et al.* (2020) “Higher mortality of COVID-19 in males: Sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities,” *Cardiovascular Research*, 116(14), pp. 2197–2206. doi:10.1093/cvr/cvaa284.
- Boulle A *et al.* (2021) “Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Death in a Population Cohort Study from the Western Cape Province, South Africa,” *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(7), pp. e2005–e2015. doi:10.1093/cid/ciaa1198.
- Brufsky, A. (2020) “Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic,” *Journal of Medical Virology*, 92(7), pp. 770–775. doi:10.1002/jmv.25887.
- Caserta, S. *et al.* (2019) “Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19),” *Front. Immunol*, 11, p. 827. doi:10.3389/fimmu.2020.00827.
- Chen, N. *et al.* (2020) ‘Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study’, *The Lancet*, 395(10223), pp. 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Chen, X. *et al.* (2020) “The microbial coinfection in COVID-19,” *Springer* [Preprint]. doi:10.1007/s00253-020-10814-6/Published.
- Chen, Y.X. and Li, C.S. (2015) “Lactate on emergency department arrival as a predictor of mortality and site-of-care in pneumonia patients: A cohort study,” *Thorax*, 70(5), pp. 404–410. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206461.
- Crotty, S. (2019) “T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases,” *Immunity*. Cell Press, pp. 1132–1148. doi:10.1016/j.immuni.2019.04.011.

- Dahlan, M.S. (2016) *Metode MSD (Multiaksial Sopyudin Dahlan): Pintu Gerbang Memahami Epidemiologi, Biostatistik, dan Metode Penelitian*. 2nd edn. Edited by A. Kurniawan. Ciracas: Epidemiologi Indonesia.
- Dalia, T. *et al.* (2021) “Impact of congestive heart failure and role of cardiac biomarkers in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis,” *Indian Heart Journal*, 73(1), pp. 91–98. doi:10.1016/j.ihj.2020.12.002.
- Dridi, H. *et al.* (2020) “Intracellular calcium leak in heart failure and atrial fibrillation: a unifying mechanism and therapeutic target,” *Nature Reviews Cardiology*. Nature Research, pp. 732–747. doi:10.1038/s41569-020-0394-8.
- Dutta, S. and Sengupta, P. (2021) ‘PERSPECTIVE, OPINIONS AND COMMENTARIES SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology’, pp. 23–26.
- Fan, C. *et al.* (2021) “ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Infection in COVID-19 Patients,” *Frontiers in Medicine*, 7(January), pp. 1–9. doi:10.3389/fmed.2020.563893.
- Fathi, N. and Rezaei, N. (2020) “Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities,” *Cell Biology International*. Wiley-Blackwell Publishing Ltd, pp. 1792–1797. doi:10.1002/cbin.11403.
- Grasselli, G. *et al.* (2020) “Risk Factors Associated with Mortality among Patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy,” *JAMA Internal Medicine*, 180(10), pp. 1345–1355. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3539.
- Guan, W. *et al.* (2020) “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China,” *New England Journal of Medicine*, 382(18), pp. 1708–1720. doi:10.1056/nejmoa2002032.
- Hall, J.E. and Hall, M.E. (2021) *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14th edn. Philadelphia: Elsevier.
- Helal, M.A. *et al.* (2022) “Molecular basis of the potential interaction of SARS-CoV-2 spike protein to CD147 in COVID-19 associated-lymphopenia,” *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(3), pp. 1109–1119. doi:10.1080/07391102.2020.1822208.
- Hoffbrand, A.V. (2016) *Hoffbrand's Essential Haematology*. 7th edn. John Wiley & Sons Limited.
- Hoffmann, M. *et al.* (2020) “SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor,” *Cell*, 181(2), pp. 271–280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.

- Huang, A.T. *et al.* (2020) “A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity,” *Nature Communications*, 11(1), pp. 1–16. doi:10.1038/s41467-020-18450-4.
- Huang, C. *et al.* (2020) “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China,” *The Lancet*, 395(10223), pp. 497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Illg, Z. *et al.* (2020) “Analysis of absolute lymphocyte count in patients with COVID-19,” *American Journal of Emergency Medicine*, 46(January), pp. 16–19.
- Imig, J.D. and Ryan, M.J. (2013) “Immune and inflammatory role in renal disease,” *Comprehensive Physiology*, 3(2), pp. 957–976. doi:10.1002/cphy.c120028.
- Kementerian Kesehatan (2021) ‘ANALISIS DATA COVID-19 INDONESIA (Update Per 1 Agustus 2021)’.
- Kemenkes RI (2021) ‘Ikhtisar Mingguan Covid-19 Indonesia (31 Juli-6 Agustus 2021)’, *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*, pp. 1–15.
- Klok, F.A. *et al.* (2020) “Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19,” *Thrombosis Research*, 191(April), pp. 145–147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- Lee, J. *et al.* (2021) “Lymphopenia as a biological predictor of outcomes in COVID-19 patients: A nationwide cohort study,” *Cancers*, 13(3), pp. 1–15. doi:10.3390/cancers13030471.
- Leung, J.M. *et al.* (2020) “ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: Implications for COVID-19,” *European Respiratory Journal*, 55(5). doi:10.1183/13993003.00688-2020.
- Li, M. *et al.* (2020) “Cardiovascular disease potentially contributes to the progression and poor prognosis of COVID-19,” *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30(7), pp. 1061–1067. doi:10.1016/j.numecd.2020.04.013.
- Liang, W. *et al.* (2020) “Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China,” *The Lancet Oncology*, 21(3), pp. 335–337. doi:10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
- Liang, W. *et al.* (2020) ‘Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19’. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033.
- Lighter, J. *et al.* (2020) “Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission,” *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), pp.

- 896–897. doi:10.1093/CID/CIAA415.
- Luo, Y. *et al.* (2019) “Combination of lymphocyte number and function in evaluating host immunity,” *AGING*, 11(24), pp. 12685–12707.
- Mao, L. *et al.* (2020) “Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China.” doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Mirzaei, H. *et al.* (2021) “COVID-19 Among People Living with HIV: A Systematic Review,” 25, pp. 85–92. doi:10.1007/s10461-020-02983-2.
- Nasrani, L. (2022) ‘Hubungan neutrophil-lymphocyte ratio, absolute lymphocyte count, dan platelet lymphocyte ratio terhadap derajat keparahan COVID-19’, 13(1), pp. 127–130. doi: 10.15562/ism.v13i1.1241.
- Oyelade, T., Alqahtani, J. and Canciani, G. (2020) “Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis,” *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 5(2). doi:10.3390/tropicalmed5020080.
- Ozturk, S. *et al.* (2021) “Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: A nationwide analysis from Turkey,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, 35(12), pp. 2083–2095. doi:10.1093/NDT/GFAA271.
- Parwati, I. (2017) “Pedoman nasional praktek klinik patologi klinik,” *Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Dan Kedokteran Laboratorium Indonesia*, pp. 2–3. Available at: http://www.pdspatklin.or.id/assets/files/pdspatklin_2017_10_03_10_53_12.pdf
- PDPI *et al.* (2022) *PEDOMAN TATALAKSANA COVID-19 Edisi 4*.
- Prompetchara, E., Ketloy, C. and Palaga, T. (2020) “Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic,” *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. Allergy and Immunology Society of Thailand, pp. 1–9. doi:10.12932/AP-200220-0772.
- Ravert, R. D. *et al.* (2020) ‘Young Adults’ COVID-19 Testing Intentions: The Role of Health Beliefs and Anticipated Regret’, (January).
- Ruan, Q. *et al.* (2020) “Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China,” *Intensive Care Medicine*, 46(5), pp. 846–848. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.

- Rydyznski Moderbacher, C. *et al.* (2020) “Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity,” *Cell*, 183(4), pp. 996-1012.e19. doi:10.1016/j.cell.2020.09.038.
- Santoso, A. M. . (2022) ‘Covid-19 : Varian Dan Mutasi’, *Jurnal Medika Hutama*, 3(02), pp. 1980–1986. Available at: <https://jurnalmedikahutama.com/index.php/JMH/article/view/396/271>.
- SATGAS PENANGANAN COVID-19 (2021) *Analisis Data COVID-19 Mingguan Satuan Tugas per 25 Juli 2021*.
- SATGAS PENANGANAN COVID-19 (2022) *Analisis Data COVID-19 Mingguan Satuan Tugas per 27 Maret 2022*.
- Siddiqi, H. and Mehra, M. (2020) “COVID-19 illness in native and immunosuppressed states:,” *Ann Oncol*, (January), pp. 19–21.
- Siepmann, T. *et al.* (2021) “Association of history of cerebrovascular disease with severity of COVID-19,” *Journal of Neurology*, 268, pp. 773–784. doi:10.1007/s00415-020-10121-0.
- Singh, R.-J. *et al.* (2018) “Long-term neurological, vascular, and mortality outcomes after stroke,” *International Journal of Stroke*, 13(8). doi:10.1177/1747493018798526.
- Sutjiati, R. and Harlan, J. (2018) *Metodologi Penelitian Kesehatan, Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*.
- Tan, A.T. *et al.* (2021) “Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients,” *Cell Reports*, 34(6). doi:10.1016/j.celrep.2021.108728.
- Tan, L. *et al.* (2020) “Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study,” *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature. doi:10.1038/s41392-020-0148-4.
- Twig, G. *et al.* (2018) “Body mass index and infectious disease mortality in midlife in a cohort of 2.3 million adolescents,” *International Journal of Obesity*, 42(4), pp. 801–807. doi:10.1038/ijo.2017.263.
- Van de Veerdonk, F.L. *et al.* (2020) “Kallikrein-kinin blockade in patients with covid-19 to prevent acute respiratory distress syndrome,” *eLife*, 9, pp. 1–9. doi:10.7554/ELIFE.57555.
- Van Eijk, L.E. *et al.* (2021) “COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options,” *Journal of Pathology*. John Wiley and Sons Ltd, pp. 307–331. doi:10.1002/path.5642.

- Wiersinga, W.J. *et al.* (2020) “Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review,” *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(8), pp. 782–793. doi:10.1001/jama.2020.12839.
- World Health Organization (2022) *COVID-19 Weekly Epidemiological Update*.
- Xu, Z. *et al.* (2020) “Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome,” *Lancet Respir Med.* 8(4), pp. 420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Yang, L., Gou, J., *et al.* (2020) “Immune characteristics of severe and critical COVID-19 patients,” *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature. doi:10.1038/s41392-020-00296-3.
- Yang, L., Liu, S., *et al.* (2020) “COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics,” *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature. doi:10.1038/s41392-020-00243-2.
- Youn, J.C. *et al.* (2013) “Immunosenescent CD8+ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension,” *Hypertension*, 62(1), pp. 126–133. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00689.
- Zamanian, M. H. *et al.* (2021) ‘Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with Covid-19: A Case Series Study’, *Acta Medica Bulgarica*, 48(3), pp. 41–45. doi: 10.2478/amb-2021-0035.
- Zander, R. *et al.* (2019) “CD4+ T Cell Help Is Required for the Formation of a Cytolytic CD8+ T Cell Subset that Protects against Chronic Infection and Cancer,” *Immunity*, 51(6), pp. 1028-1042.e4. doi:10.1016/j.immuni.2019.10.009.
- Zhang, L. *et al.* (2020) “Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China,” *Annals of Oncology*, 31(7), pp. 894–901. doi:10.1016/j.annonc.2020.03.296.
- Zhang, Q. *et al.* (2020) “Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19,” *Science*, 370(6515). doi:10.1126/science.abd4570.
- Zheng, Y.Y. *et al.* (2020) “COVID-19 and the cardiovascular system,” *Nature Reviews Cardiology*. Nature Research, pp. 259–260. doi:10.1038/s41569-020-0360-5.