

PENGARUH KEJADIAN COVID-19 TERHADAP *ABSOLUTE*

***LYMPHOCYTE COUNT* PADA ANAK**

Studi Observasional Analitik pada Pasien Rawat Inap di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang Periode 2020-2021

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Hayyu Adenia Andarini

30101900094

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2023

SKRIPSI
PENGARUH KEJADIAN COVID-19 TERHADAP *ABSOLUTE*
***LYMPHOCYTE COUNT* PADA ANAK**

**Studi Observasional Analitik pada Pasien Rawat Inap di RSI Sultan Agung
Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang Periode 2020-2021**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Hayyu Adenia Andarini

30101900094

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji pada tanggal 31 Januari 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

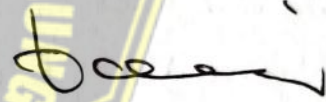
Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



Dr. dr. Sri Priyantini Mulyani, Sp.A.

Anggota Tim Penguji



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

Pembimbing II



dr. Meidona Nurul Milla, MCE



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

Semarang, 1 Februari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertandatangan di bawah ini,

Nama : Hayyu Adenia Andarini

NIM : 30101900094

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi berjudul:

PENGARUH KEJADIAN COVID-19 TERHADAP *ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT* PADA ANAK (Studi Observasional Analitik pada Pasien Rawat Inap di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang Periode 2020-2021)

Adalah benar hasil karya saya dan dengan penuh kesadaran saya tidak melakukan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain. Jika saya terbukti melakukan kecurangan, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang ada.

Semarang, 14 Januari 2023

Yang menyatakan,



Hayyu Adenia Andarini

PRAKATA

Assalamualaikum wr wb.

Puji syukur kehadiran Allah SWT, yang atas rahmat dan hidayah-Nya Karya Tulis Ilmiah dengan judul **“PENGARUH KEJADIAN COVID-19 TERHADAP ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT PADA ANAK (Studi Observasional Analitik pada Pasien Rawat Inap di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang Periode 2020-2021)”** dapat terselesaikan.

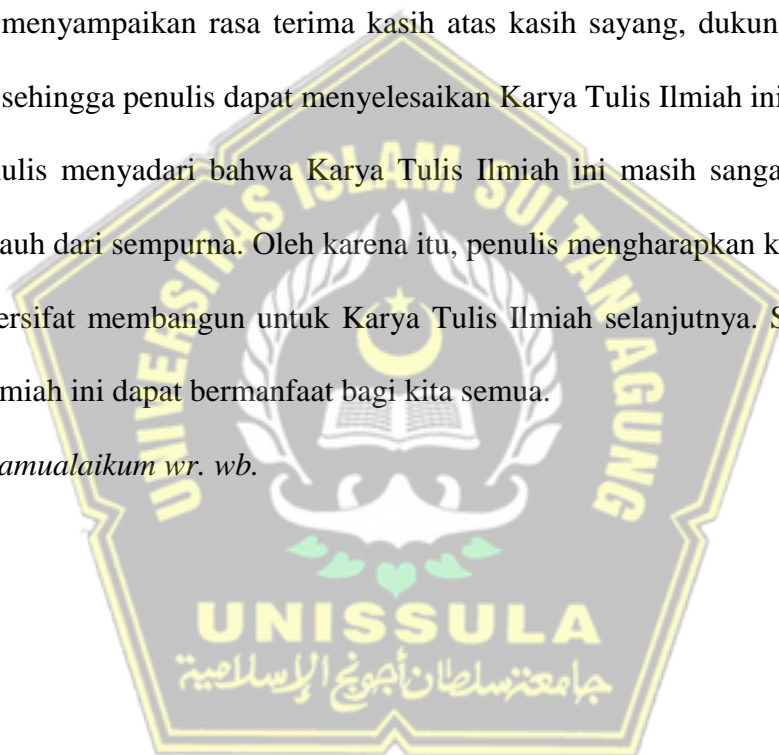
Karya Tulis Ilmiah ini disusun sebagai salah satu persyaratan untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Dalam kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF, SH, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang dan penguji II yang telah memberikan masukan, saran, dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
2. Dr. dr. Sri Priyantini Mulyani, Sp. A dan dr. Meidona Nurul Milla, MCE selaku dosen pembimbing I dan II yang telah mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya Karya Tulis Ilmiah ini.
3. Dr. dr. Danis Pertiwi, M.Si.Med., Sp. PK selaku penguji I yang telah memberikan masukan, saran, dan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.

4. Ibu Ririn, Ibu Ana, serta segenap petugas Rekam Medis RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan penulis untuk melakukan penelitian dan pengambilan data.
5. Keluarga saya, Bapak Handaryo, Ibu Taqwa Rini, kakak saya Thuba Handri Wirana, Durra Handri Saputera, dan Mutiara Annisa M. Penulis menyampaikan rasa terima kasih atas kasih sayang, dukungan, serta doa sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.

Penulis menyadari bahwa Karya Tulis Ilmiah ini masih sangat terbatas dan masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun untuk Karya Tulis Ilmiah selanjutnya. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamualaikum wr. wb.



INTISARI

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dan memiliki angka kematian yang tinggi secara global. Tidak hanya terjadi pada orang dewasa, COVID-19 juga menyerang anak-anak. Limfosit adalah salah satu sel imun utama dalam tubuh. Jumlah limfosit digunakan untuk mengetahui respon inflamasi dan imunitas tubuh. Nilai *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) dapat diketahui secara mudah, cepat, dan relatif murah melalui pemeriksaan hematologi. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh kejadian COVID-19 terhadap ALC pada pasien anak yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang periode 2020-2021.

Subjek penelitian sebesar 77 diambil dari rekam medis dan diteliti secara analitik observasional dengan rancangan penelitian *cross sectional*. Data diolah secara univariat dengan normalitas data ditentukan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov dan secara bivariat menggunakan *T-test*.

Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat pengaruh kejadian COVID-19 terhadap ALC yang dilihat dari perbedaan rerata ALC yang signifikan secara statistik antara subjek dengan COVID-19 dan tanpa COVID-19, dimana rerata ALC pada subjek dengan COVID-19 ($2,24 \times 10^3/\mu\text{L}$) lebih rendah dibandingkan subjek tanpa COVID-19 ($3,07 \times 10^3/\mu\text{L}$) dengan $p=0,034$ ($p<0,05$).

Dalam penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh kejadian COVID-19 terhadap ALC pada pasien anak yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang periode 2020-2021.

Kata kunci: COVID-19 anak, *Absolute Lymphocyte Count*, ALC

DAFTAR ISI

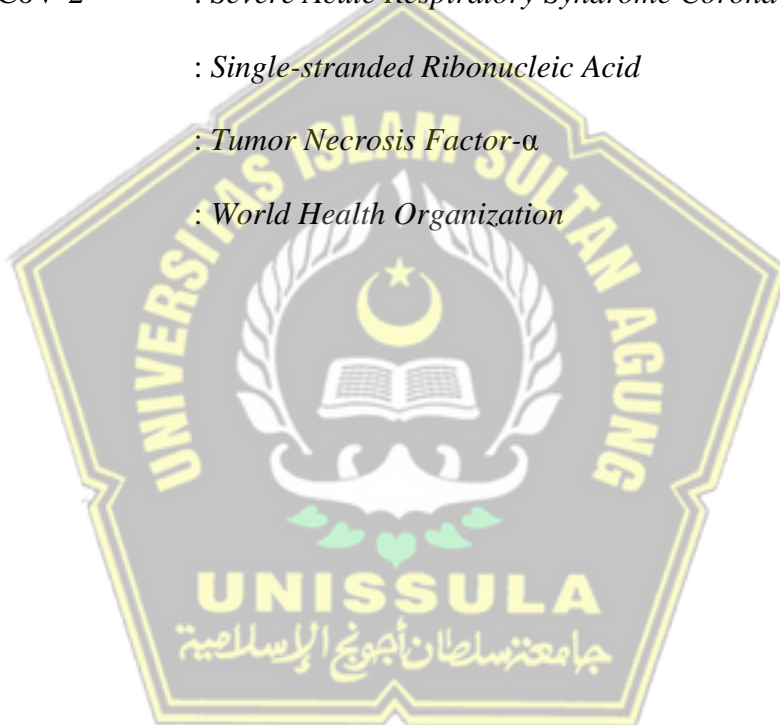
SURAT PERNYATAAN	iii
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Limfosit.....	6
2.1.1. Definisi.....	6
2.1.2. Jenis Limfosit.....	6
2.1.3. <i>Absolute Lymphocyte Count</i>	8
2.1.4. Kelainan jumlah limfosit	9
2.2. COVID-19 Anak	10
2.2.1. Etiologi.....	10
2.2.2. Epidemiologi.....	11
2.2.3. Struktur virus.....	11
2.2.4. Transmisi.....	12
2.2.5. Patogenesis.....	13
2.2.6. Pemeriksaan penunjang	14
2.3. Pengaruh COVID-19 terhadap <i>Absolute Lymphocyte Count</i>	15
2.4. Kerangka teori	19
2.5. Kerangka konsep	19
2.6. Hipotesis.....	19
BAB III METODE PENELITIAN	20
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	20
3.2. Variabel dan Definisi Operasional.....	20
3.2.1. Variabel Penelitian	20

3.2.2. Definisi Operasional.....	20
3.3. Populasi.....	21
3.3.1. Populasi Target	21
3.3.2. Populasi Terjangkau.....	21
3.4. Subjek penelitian.....	21
3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	23
3.5.1. Kriteria Inklusi	23
3.5.2. Kriteria Eksklusi.....	23
3.6. Instrumen dan Bahan Penelitian	23
3.7. Cara Penelitian	23
3.7.1. Perencanaan Penelitian.....	23
3.7.2. Pelaksanaan Penelitian	24
3.7.3. Alur penelitian.....	25
3.8. Tempat dan Waktu	25
3.8.1. Tempat Penelitian.....	25
3.8.2. Waktu Penelitian	25
3.9. Analisis Hasil	26
3.9.1. Analisis univariat	26
3.9.2. Analisis bivariat	26
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	27
1.1. Hasil penelitian.....	27
1.2. Pembahasan.....	29
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	32
5.1. Simpulan	32
5.2. Saran	33
DAFTAR PUSTAKA.....	34

DAFTAR SINGKATAN

ACE-2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ALC	: <i>Absolute Lymphocyte Count</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CMV	: <i>Cytomegalovirus</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus disease 2019</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
CXCL-10	: CXC ligan 10
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
IFN	: Interferon
IL-2	: Interleukin-2
IL-6	: Interleukin-6
IL-10	: Interleukin-10
ISPA	: Infeksi Saluran Pernapasan Atas
NK	: <i>Natural Killer</i>
ODP	: Orang Dalam Pemantauan
OTG	: Orang Tanpa Gejala
PDP	: Pasien Dalam Pengawasan
Protein E	: Protein <i>Envelope</i>
Protein M	: Protein Membran

Protein N	: Protein Nukleokapsid
Protein S	: Protein <i>Spike</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction</i>
RSISA	: Rumah Sakit Islam Sultan Agung
RSWN	: Rumah Sakit Umum Daerah K.R.M.T. Wongsonegoro
SARS-CoV	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
ssRNA	: <i>Single-stranded Ribonucleic Acid</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Nilai rujukan limfosit anak berdasarkan usia.....	8
Tabel 4.1. Distribusi frekuensi usia dan jenis kelamin	27
Tabel 4.2. Distribusi frekuensi kejadian COVID-19	28
Tabel 4.3. Mean dan standar deviasi ALC.....	28
Tabel 4.4. Hasil analisis bivariat data yang telah ditransformasi.....	29



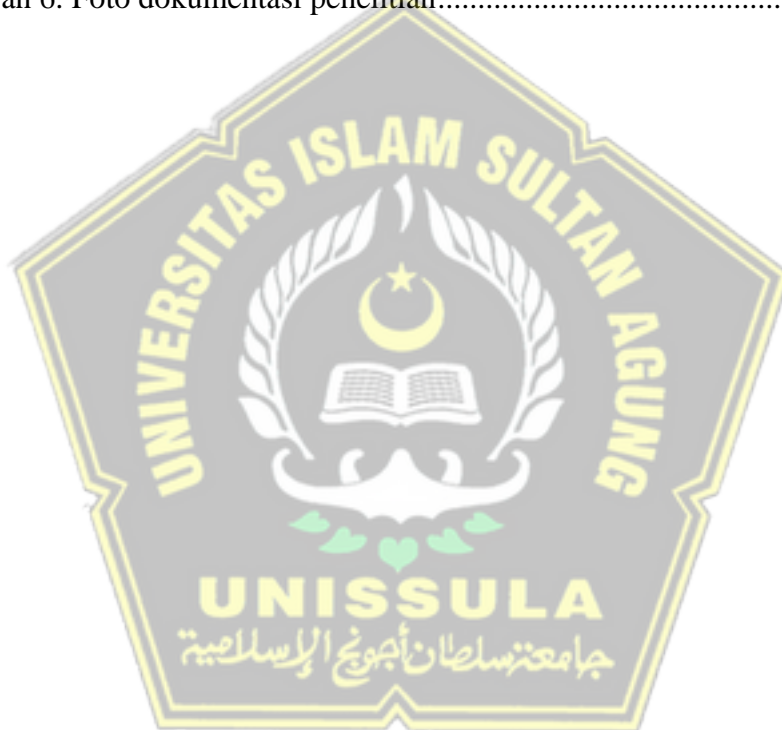
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Limfosit secara mikroskopis	6
Gambar 2.2. Kerangka teori penelitian	19
Gambar 2.3. Kerangka konsep penelitian	19
Gambar 3.1. Alur penelitian.....	25



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Daftar subjek penelitian.....	40
Lampiran 2. Analisis data	42
Lampiran 3. Ethical clearance.....	47
Lampiran 4. Surat Izin Melaksanakan Penelitian	48
Lampiran 5. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	50
Lampiran 6. Foto dokumentasi penelitian.....	52



BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2)* dan mengakibatkan >3,8 juta kematian secara global sehingga *World Health Organization (WHO)* mendeklarasikan kejadian ini sebagai pandemi global pada 11 Maret 2020 (Casella *et al.*, 2022). Di Indonesia, kasus COVID-19 pertama kali dikonfirmasi pada 2 Maret 2020 dan sampai dengan Oktober 2021, kasus terkonfirmasi COVID-19 telah mencapai 4.233.014 kasus dengan kematian tertinggi di Regional Jawa Bali (Ariawan *et al.*, 2021; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021). Tidak hanya terjadi pada orang dewasa, COVID-19 juga menyerang anak-anak. Sampai dengan 5 Mei 2022, terdapat 6.047.741 kasus dengan sebaran usia anak 0-18 tahun menempati 13,7% dari total keseluruhan kasus (Satuan Tugas Penanganan COVID-19, 2022). Meskipun menunjukkan hasil yang lebih baik, anak-anak sama rentannya dengan orang dewasa terhadap COVID-19 (Zheng *et al.*, 2020).

Menurut data Dinas Kesehatan Kota Semarang, terjadi peningkatan angka kasus COVID-19 pada anak usia 0-18 tahun dari 1.555 kasus di tahun 2020 menjadi 5.792 kasus di tahun 2021 (Dinas Kesehatan Kota

Semarang, 2022). Penelitian Zheng *et al.* mengungkapkan bahwa insiden infeksi tertinggi terjadi pada anak dengan usia <3 tahun yang mungkin berkaitan dengan sistem imun yang belum sempurna serta kepatuhan yang rendah dalam penggunaan masker (Zheng *et al.*, 2020). Kontak erat dengan orang dewasa dengan COVID-19 dan riwayat pajanan ke daerah epidemi juga meningkatkan transmisi COVID-19 pada pasien anak (Qiu *et al.*, 2020).

Untuk membantu tatalaksana klinis serta pengendalian wabah, perlu dilakukan diagnosis laboratorium dini infeksi SARS-CoV-2. Terdapat beberapa tes diagnostik yang dapat dilakukan seperti deteksi RNA virus atau antigen dan deteksi respon imun terhadap infeksi berupa tes antibodi ataupun penanda biologis lain (WHO, 2020). *Real-time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) dinilai sebagai standar yang optimal, namun penggunaannya sangat terbatas oleh banyak faktor seperti ketersediaan dan biaya yang tinggi (Peng *et al.*, 2020). Parameter hematologi seperti jumlah limfosit telah diusulkan sebagai indikator untuk membantu diagnosis dini dari penyakit menular (Peng *et al.*, 2020).

Limfosit adalah salah satu sel imun utama dalam tubuh yang memegang peranan penting dalam mekanisme imunitas seluler sebagai komponen protektif dan regulator system imun. Jumlah limfosit atau *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) dapat digunakan untuk mengetahui respon inflamasi dan imunitas tubuh. Perubahan angka limfosit

dianggap sebagai penanda cedera imun berat (Zhang *et al.*, 2021; Pertiwi *et al.*, 2022). Kelainan kuantitatif limfosit dapat mengganggu respon imun terhadap virus dan dapat menyebabkan perkembangan respon imunopatologis. (Jafarzadeh *et al.*, 2021).

Pemeriksaan hematologi adalah salah satu pemeriksaan penunjang berbasis laboratorium yang umum dilakukan dan dapat digunakan pada pasien anak dengan COVID-19 (Anantyo *et al.*, 2020; Mus *et al.*, 2021; Shahid *et al.*, 2022). Nilai ALC dapat diketahui secara mudah, cepat, dan relatif murah melalui pemeriksaan hematologi (Selanno *et al.*, 2021).

Tidak seperti kasus yang terjadi pada orang dewasa, pola yang konsisten dari perubahan abnormal hasil laboratorium pada anak dengan COVID-19 belum banyak diobservasi dan masih terdapat kontroversi dari penelitian sebelumnya mengenai pengaruh COVID-19 terhadap ALC (Henry *et al.*, 2020; Badal *et al.*, 2021). Meskipun kasus COVID-19 berat dan kematian pada anak-anak telah dilaporkan, sampai saat ini data yang tersedia di literatur masih terbatas khususnya di Kota Semarang (Henry *et al.*, 2020). Mus *et al.* (2021) dalam penelitiannya merekomendasikan untuk meninjau hasil laboratorium pada kasus COVID-19 anak.

Untuk itu, peneliti ingin mengkaji mengenai pengaruh antara kejadian COVID-19 terhadap ALC pada pasien anak yang dirawat inap di rumah sakit rujukan di Kota Semarang yaitu RSI Sultan Agung

Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang.

1.2. Rumusan Masalah

Adakah pengaruh kejadian COVID-19 terhadap ALC pada anak yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh kejadian COVID-19 terhadap ALC pada anak yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui jumlah kejadian COVID-19 anak di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang.

1.3.2.2. Mengetahui *mean* dan standar deviasi ALC pasien anak dengan COVID-19 dan pasien anak tanpa COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang.

1.3.2.3. Menganalisis pengaruh kejadian COVID-19 terhadap ALC pada anak yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang.

1.4. Manfaat Penelitian

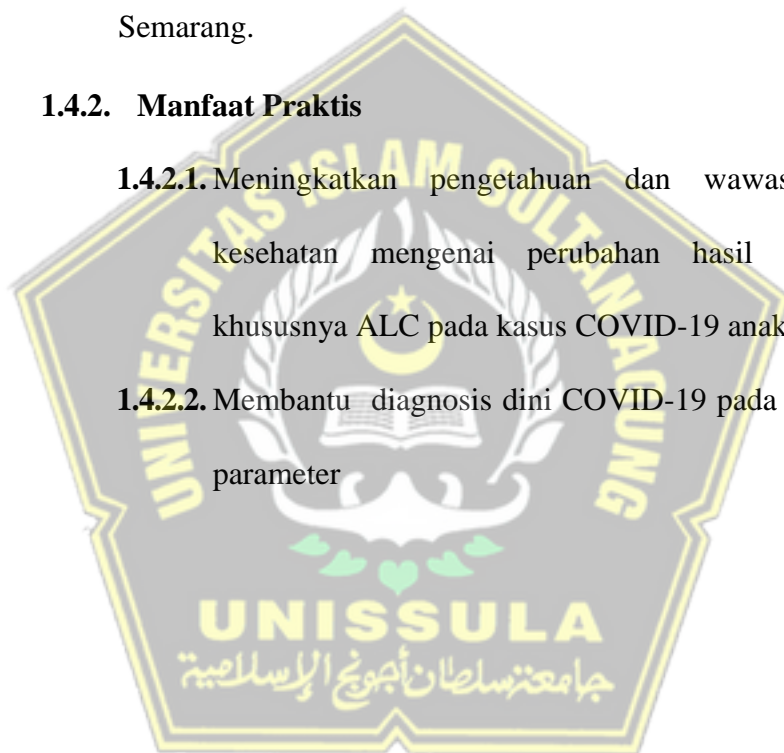
1.4.1. Manfaat Teoritis

Memberikan informasi bahwa kejadian COVID-19 berpengaruh terhadap ALC pada anak yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang.

1.4.2. Manfaat Praktis

1.4.2.1. Meningkatkan pengetahuan dan wawasan praktisi kesehatan mengenai perubahan hasil laboratorium khususnya ALC pada kasus COVID-19 anak.

1.4.2.2. Membantu diagnosis dini COVID-19 pada anak dengan parameter ALC.



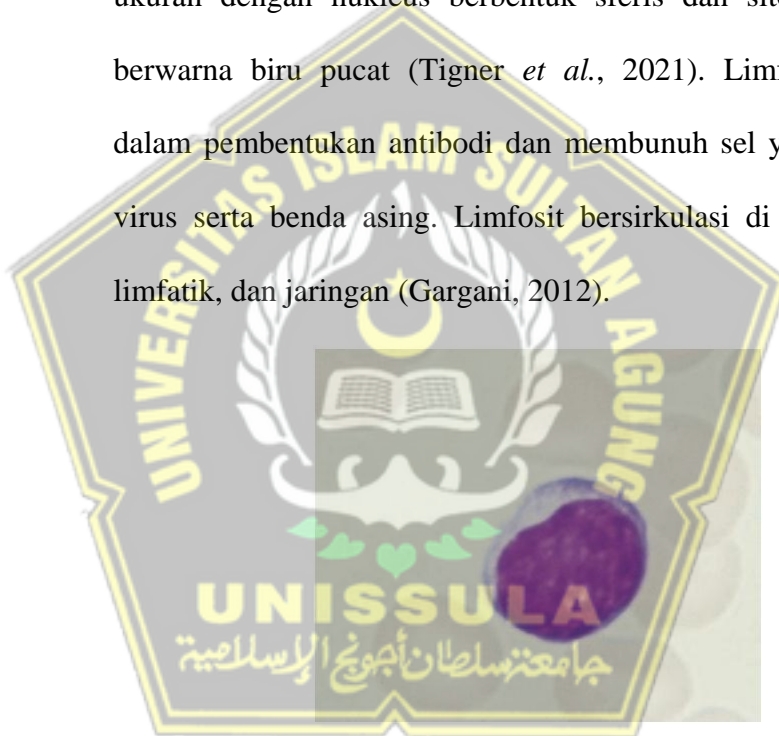
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Limfosit

2.1.1. Definisi

Limfosit merupakan jenis agranulosit yang memiliki beragam ukuran dengan nukleus berbentuk sferis dan sitoplasma yang berwarna biru pucat (Tigner *et al.*, 2021). Limfosit berperan dalam pembentukan antibodi dan membunuh sel yang terinfeksi virus serta benda asing. Limfosit bersirkulasi di darah, sistem limfatik, dan jaringan (Gargani, 2012).



Gambar 2.1. Limfosit secara mikroskopis (Mehta dan Hoffbrand, 2014)

2.1.2. Jenis Limfosit

Limfosit terbagi menjadi beberapa kelompok berdasarkan migrasi, fungsi biologis, dan penanda pada permukaan selnya, yaitu limfosit B (sel B), limfosit T (sel T), dan sel *Natural Killer* (NK) (Guo *et al.*, 2021).

2.1.2.1. Sel B

Limfosit B atau sel B memainkan peranan penting dalam respon imun adaptif (Althuwaiqeb dan Bordoni, 2021). Limfosit B mengenali antigen yang larut ataupun yang ada pada permukaan sel dan kemudian teraktivasi, berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menyekresi antibodi (Abbas *et al.*, 2020). Proporsi sel B pada darah perifer sebanyak 20-40% dari total limfosit (Mehta dan Hoffbrand, 2014).

2.1.2.2. Sel T

Limfosit T atau sel T terdiri dari sel T sitotoksik (CD8+), sel T *helper* (CD4+), dan sel T regulator/supresor.

1. Sel T sitotoksik berperan dalam mengenali antigen yang ada di berbagai jenis sel yang terinfeksi dan membunuh sel tersebut. Proporsi sel T sitotoksik pada darah perifer sebanyak 10-30% dari total limfosit.
2. Sel T *helper* berperan dalam mengenali antigen yang ada di permukaan makrofag ataupun *Antigen Presenting Cell* (APC) dan menyekresikan sitokin yang menstimulasi berbagai macam mekanisme imunitas dan inflamasi. Proporsi sel T *helper* pada darah perifer sebanyak 30-60% dari total limfosit.

3. Sel T regulator berperan dalam membatasi aktivasi limfosit untuk mencegah reaksi imun yang berlebihan (Mehta dan Hoffbrand, 2014; Abbas *et al.*, 2020).

2.1.2.3. Sel *Natural Killer* (NK)

Sel NK adalah sel sitotoksik CD8 yang tidak memiliki reseptor sel T. Secara mikroskopis sel NK memiliki granula sitoplasma dan berukuran besar. Sel NK berfungsi untuk membunuh sel target yang mengekspresikan *Human Leukocyte Antigen* (HLA) kelas I dalam jumlah rendah yang biasa terjadi pada infeksi virus atau keganasan (Hoffbrand dan Moss, 2011). Proporsi sel NK pada darah perifer sebanyak 2-10% dari total limfosit (Mehta dan Hoffbrand, 2014).

2.1.3. *Absolute Lymphocyte Count*

Dalam pemeriksaan hitung jenis leukosit, limfosit menempati 20-40% dari total leukosit (Tigner *et al.*, 2021). Secara absolut, jumlah limfosit normal pada anak berdasarkan usianya yaitu (North Bristol NHS Trust, 2022):

Tabel 2.1. Nilai rujukan limfosit anak berdasarkan usia

Usia	Jumlah
Saat lahir	2,0-8,0 x 10 ³ /μL
2-4 minggu	2,8-9,1 x 10 ³ /μL

Lanjutan tabel 2.1.

Usia	Jumlah
2-6 bulan	4,0-10,0 x 10 ³ /μL
6 bulan-1 tahun	4,0-12,0 x 10 ³ /μL
1-6 tahun	1,5-9,5 x 10 ³ /μL
6-12 tahun	1,5-7,0 x 10 ³ /μL
12-18 tahun	1,1-4,5 x 10 ³ /μL

2.1.4. Kelainan jumlah limfosit

2.1.4.1. Limfositosis

Limfositosis merupakan keadaan dimana terdapat peningkatan abnormal jumlah limfosit pada darah tepi melebihi nilai rujukan sesuai usia. (Biggs dan Zhang, 2020).

2.1.4.2. Limfopenia

Limfopenia atau limfositopenia adalah keadaan dimana terdapat penurunan abnormal jumlah limfosit pada darah tepi. Penurunan jumlah limfosit dikatakan limfopenia apabila jumlah limfosit lebih rendah daripada nilai rujukan sesuai usia (Guo *et al.*, 2021).

2.1.5. Faktor yang mempengaruhi jumlah limfosit

Secara fisiologis, jumlah limfosit pada darah tepi bervariasi menurut usia. Umumnya sel T dan sel B yang bersirkulasi memiliki rasio 4:1 dan meningkat perlahan-lahan seiring bertambahnya usia. Terdapat beberapa faktor yang dapat menjadikan seseorang mengalami peningkatan atau penurunan jumlah limfosit (Mims, 2018).

Peningkatan jumlah limfosit pada anak sering terjadi sebagai respon dari infeksi yang menghasilkan reaksi neutrofil pada orang dewasa (Hoffbrand dan Moss, 2011). Dalam keadaan infeksi akut, limfositosis dapat terjadi dalam jumlah sedang ataupun dalam jumlah yang cukup tinggi. Limfositosis dalam jumlah sedang terjadi pada penyakit autoimun, tifoid, infeksi rubella, dan varisela. Limfositosis dalam jumlah yang cukup tinggi dapat terjadi pada infeksi *cytomegalovirus* (CMV), toxoplasmosis, dan pertusis. Pada keganasan dan infeksi kronis seperti tuberkulosis dan sifilis, limfositosis juga dapat terjadi (Bonilla dan Menell, 2016; Mims, 2018).

Penurunan jumlah limfosit lebih jarang terjadi. Mayoritas limfopenia terjadi karena infeksi virus, keganasan, terapi immunosupresif, kemoterapi, dan penyakit autoimun (Biggs dan Zhang, 2020).

2.2. COVID-19 Anak

2.2.1. Etiologi

COVID-19 disebabkan oleh SARS-CoV-2, bagian dari *coronavirus*. Walaupun SARS-CoV-2 dan SARS-CoV menggunakan reseptor yang sama, protein *spike* (S) pada SARS-CoV-2 dapat berikatan dengan reseptor ACE-2 manusia dengan afinitas yang lebih besar. Hal ini menyebabkan penyebaran SARS-CoV-2 antar manusia menjadi lebih mudah (Li *et al.*,

2020).

2.2.2. Epidemiologi

Pada akhir Desember 2019, ditemukan kasus pneumonia pada sejumlah pasien di Wuhan, Cina. SARS-CoV-2 diidentifikasi menjadi virus penyebabnya dengan penyakit yang dinamakan COVID-19. COVID-19 kemudian menyebar secara cepat ke seluruh dunia termasuk Indonesia, sehingga WHO mendeklarasikan kejadian ini sebagai pandemi global pada 11 Maret 2020 (Al Mansoori *et al.*, 2021).

Sampai dengan 5 Mei 2022, kasus COVID-19 di Indonesia telah mencapai 6.047.741 kasus dengan sebaran pada anak usia 0-18 tahun menempati 13,7% dari total keseluruhan kasus (Satuan Tugas Penanganan COVID-19, 2022).

Kasus COVID-19 pada anak di Kota Semarang mengalami peningkatan dari 1.555 kasus di tahun 2020 menjadi 5.792 kasus di tahun 2021. Sampai dengan 11 Maret 2022, kasus COVID-19 pada anak di Kota Semarang tercatat sebanyak 1.316 kasus (Dinas Kesehatan Kota Semarang, 2022).

2.2.3. Struktur virus

Coronavirus merupakan virus RNA untai tunggal positif (*single-strand RNA+*, *ssRNA+*) yang dilingkupi *envelope* (Ryan dan Ray, 2014). SARS-CoV 2 memiliki protein struktural dan protein non struktural. Yang termasuk dari protein structural

SARS-CoV-2 yaitu *Spike* (S), *Envelope* (E), Membran (M), dan Nukleokapsid (N) (Kandimalla *et al.*, 2020).

Protein S terletak di permukaan virion, memberikan tampilan seperti *corona* atau mahkota yang secara fungsional berperan dalam masuknya partikel infeksius ke dalam sel tubuh (Dhama *et al.*, 2020). Protein E merupakan polipeptida membran integral kecil yang berperan sebagai viroporin (kanal ion) serta berfungsi dalam proses patogenesis, penyusunan, dan pelepasan virus (Dhama *et al.*, 2020). Protein M memberikan bentuk pada *envelope* virus. Protein ini berikatan dengan nukleokapsid dan memiliki peran utama dalam penyusunan virus corona (Dhama *et al.*, 2020). Protein N berperan dalam formasi virus, memfasilitasi interaksi protein M dalam penyusunan virion, dan meningkatkan efisiensi transkripsi virus (Dhama *et al.*, 2020).

2.2.4. Transmisi

SARS-CoV-2 dapat menular dari hewan ke manusia maupun manusia ke manusia melalui droplet dan kontak langsung dengan virus (Handayani *et al.*, 2020). Beberapa penelitian juga menyatakan bahwa penyebaran melalui fekal oral dapat terjadi. Penyebaran dari maternal ke fetal secara vertikal masih belum pasti, meskipun begitu bayi yang memiliki kontak dengan ibu yang terinfeksi tetap memiliki risiko tertular COVID-19 (Hadiyanto, 2021).

Transmisi COVID-19 pada anak mayoritas terjadi melalui kontak erat dengan keluarga yang terinfeksi SARS-CoV-2 (Zimmermann dan Curtis, 2020). Anak-anak juga turut berkontribusi dalam penyebaran virus akibat banyaknya infeksi yang tidak bergejala (Rabinowicz *et al.*, 2020).

Masa inkubasi COVID-19 pada anak berkisar antara 5-6 hari dan bisa mencapai 14 hari (Parasher, 2021). Lama masa inkubasi pada anak dan dewasa mungkin berbeda akibat kekebalan anak yang belum matang dalam membasmi patogen dibandingkan usia dewasa (Hadiyanto, 2021).

2.2.5. Patogenesis

Struktur protein S pada virus SARS-CoV-2 yang terinhalasi akan berikatan dengan reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE-2) yang banyak terdapat pada permukaan sel tubuh termasuk sel epitel hidung di saluran napas atas. Virus kemudian bereplikasi dan melakukan propagasi bersamaan dengan terinfeksi sel silia di jalan napas. Pada fase ini, tubuh memiliki *viral load* yang rendah. Walaupun begitu, individu yang berada fase ini sangat infeksius (Boopathi *et al.*, 2020; Parasher, 2021)

Virus kemudian melakukan invasi dan menginfeksi saluran napas atas. Pada fase ini, terjadi respon imun berupa pelepasan sitokin dan penanda inflamasi seperti interferon (IFN- β dan IFN-

λ) dan kemokin bermotif C-X-C dengan ligan 10 (CXCL-10) dari sel tubuh yang terinfeksi virus (Parasher, 2021).

Satu dari lima pasien yang terinfeksi akan berlanjut ke fase berikutnya dan menimbulkan gejala yang parah. Virus akan berikatan dengan reseptor ACE-2 pada pneumosit tipe II dan bereplikasi. Pneumosit yang terinfeksi kemudian melepaskan berbagai jenis sitokin dan penanda inflamasi lainnya sehingga menyebabkan badai sitokin. Terjadinya badai sitokin merangsang sel-sel seperti neutrofil dan limfosit T untuk menuju ke paru-paru. Sel-sel inflamasi ini akan membantu tubuh dalam melawan virus (Parasher, 2021).

Sel tubuh kemudian akan mengalami apoptosis bersamaan dengan pelepasan virus baru yang akan menginfeksi pneumosit tipe II di sekitarnya. Keadaan cedera yang persisten karena sel inflamasi dan virus yang bereplikasi akan mengakibatkan hilangnya pneumosit tipe I dan II. Oleh karena itu, jaringan alveolar akan mengalami kerusakan dan berakhir pada *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (Parasher, 2021).

2.2.6. Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan penunjang yang biasa dilakukan pada anak dengan COVID-19 yaitu pemeriksaan darah meliputi darah rutin dan darah lengkap, kadar *C-Reactive Protein* (CRP), fungsi hepar, dan bilirubin sesuai dengan indikasi. Pada beberapa kasus

dilaporkan terjadi peningkatan kadar CRP, prokalsitonin, dan enzim hepar namun tidak signifikan secara diagnostik (Anantyo *et al.*, 2020).

Pemeriksaan pencitraan radiologi dapat menunjukkan adanya infiltrasi unilateral atau bilateral pada radiografi thorax atau *Computer Tomography* (CT) dan terkadang juga menunjukkan gambaran *ground-glass opacities* dengan distribusi di perifer, subpleural, dan/atau konsolidasi (Satuan Tugas COVID-19 dan Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2020; Zimmermann dan Curtis, 2020).

Untuk menegakkan diagnosis COVID-19 pada anak dapat dilakukan swab nasal atau faring. Pemeriksaan dengan spesimen darah juga dapat dilakukan menggunakan *Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) SARS-CoV-2 (Ludvigsson, 2020). Penggunaan *Rapid Antigen Test* (RAT) dapat digunakan jika sarana RT-PCR SARS-CoV-2 tidak tersedia (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) *et al.*, 2022).

2.3. Pengaruh COVID-19 terhadap ALC

Anak memiliki proporsi total limfosit dan sel NK yang lebih banyak sehingga akan membantu dalam pertahanan terhadap virus (Zimmermann dan Curtis, 2020). Jumlah limfosit memiliki asosiasi dengan keparahan COVID-19. Sel T, khususnya sel T CD4+ dan CD8+ akan terpengaruh keadaannya oleh SARS-CoV-2 karena sel-sel tersebut memiliki peranan

penting dalam mengontrol infeksi virus dan mempertahankan respon imun seluler, humoral, dan sitotoksik (Mahmoudi *et al.*, 2021).

Limfosit berperan dalam imunitas seluler pada berbagai infeksi mikroba yang hidup dan berkembang biak di dalam sel tubuh termasuk virus (Guo *et al.*, 2021). Secara umum infeksi virus menyebabkan keadaan limfositosis relatif dan hanya sebagian kecil virus yang menyebabkan penyakit parah yang dapat menyebabkan limfopenia (Guo *et al.*, 2021).

Limfopenia pada COVID-19 dapat terjadi secara langsung akibat penempelan virus atau secara tidak langsung melalui cedera imun akibat mediator inflamasi. Secara langsung, SARS-CoV-2 diduga dapat menginfeksi limfosit melalui reseptor ACE-2. SARS-CoV-2 juga dapat menurunkan laju limfopoiesis dengan cara menghancurkan organ limfoid seperti nodus limfe, sumsum tulang, dan timus secara langsung (Tan *et al.*, 2020; Shahid *et al.*, 2022).

Secara tidak langsung, peningkatan sitokin dan mediator inflamasi seperti *Interleukin-2* (IL-2), *Interleukin-6* (IL-6), *Interleukin-10* (IL-10) dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) dapat menyebabkan turunnya jumlah limfosit melalui mekanisme apoptosis (Guo *et al.*, 2021). Peningkatan ekspresi gen pro-apoptosis p53 juga terjadi pada pasien dengan COVID-19 (Jafarzadeh *et al.*, 2021). Perpindahan limfosit dari sirkulasi ke jaringan paru yang dipicu oleh *Interferon* (IFN) diduga dapat menyebabkan turunnya jumlah limfosit (Guo *et al.*, 2021; Palladino, 2021; Pertiwi *et al.*, 2023).

Sel terinfeksi virus yang disajikan oleh sel dendritik akan menginisiasi aktivasi sel T CD8+. Adanya sel yang terinfeksi virus akan menghasilkan respon berupa pelepasan sitokin khususnya IL-2 dan IFN oleh sel T yang teraktivasi antigen. IL-2 bersama dengan IFN akan meningkatkan proliferasi sel T dan mengakibatkan peningkatan limfosit spesifik antigen secara cepat yang disebut dengan ekspansi klonal. (Abbas *et al.*, 2020; Chen dan John Wherry, 2020).

Ekspansi klonal sel T CD8+ yang lebih kuat pada COVID-19 bisa jadi memiliki hubungan dengan penyakit yang lebih ringan atau pemulihan, namun masih tidak diketahui apakah ekspansi klonal sel T yang menjadi penyebab pemulihan atau akibat dari pemulihan (Chen dan John Wherry, 2020). HLA-DR+ dan sel T CD38+ sebagai penanda aktivasi limfosit T meningkat secara signifikan pada satu minggu pertama pada pasien yang merespon terhadap terapi (Rezaei *et al.*, 2021).

Penelitian mengenai dinamika subset seluler dalam perjalanan penyakit dari COVID-19 yang dilakukan Rezaei *et al.* menyatakan bahwa terdapat peningkatan ALC yang signifikan pada hari ketujuh setelah masuknya pasien ke rumah sakit. Peningkatan limfosit juga ditemukan pada kelompok pasien yang sembuh dalam penelitiannya mengenai perubahan dinamika subset seluler yang dihubungkan dengan *outcome* pasien (Rezaei *et al.*, 2021).

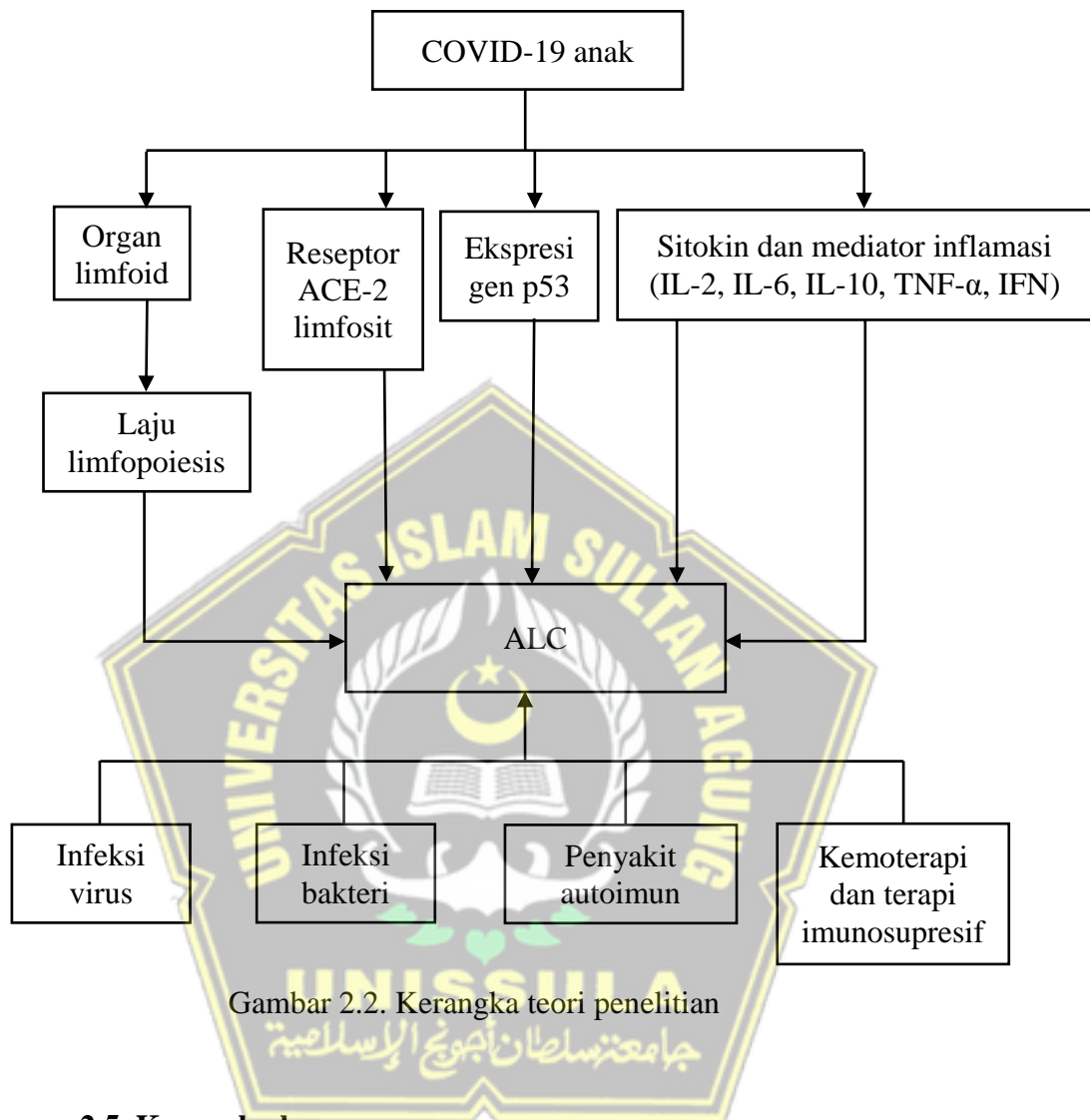
Dua minggu setelah *onset*, sel T spesifik SARS-CoV-2 akan muncul dan ditemukan korelasi negatif antara *viral load* dan sel T CD4+. Analisis

mendalam terhadap sel T mengungkapkan bahwa terdapat korelasi antara aktivasi sel T dan respon antivirus yang terjadi (Rezaei *et al.*, 2021).

Pada pasien yang mengalami perbaikan, jumlah sel T CD8+ dan sel NK akan kembali (Mortaz *et al.*, 2020). Rekonstitusi dari limfosit bisa jadi merupakan pertanda penting untuk faktor kesembuhan (Palladino, 2021).



2.4. Kerangka teori



Gambar 2.2. Kerangka teori penelitian

2.5. Kerangka konsep



Gambar 2.3. Kerangka konsep penelitian

2.6. Hipotesis

Terdapat pengaruh kejadian COVID-19 terhadap ALC pada pasien anak yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilaksanakan yaitu analitik observasional dengan rancangan penelitian *cross sectional*.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

1. Variabel bebas
Kejadian COVID-19 anak
2. Variabel tergantung
Absolute Lymphocyte Count

3.2.2. Definisi Operasional

1. Kejadian COVID-19 anak
Hasil diagnosis pasien rawat inap di bangsal anak yang dibuktikan dari hasil RT-PCR atau RAT SARS-CoV-2 dalam rekam medis, terbagi menjadi:
 - a. Subjek dengan COVID-19
 - b. Subjek tanpa COVID-19

Skala data : nominal

2. *Absolute Lymphocyte Count*

Perhitungan jumlah limfosit secara absolut pada pemeriksaan hitung jenis leukosit yang terdapat dalam rekam medis, dinyatakan dalam satuan sel/ μ L.

Skala data : rasio

3.3. Populasi

3.3.1. Populasi Target

Populasi target penelitian ini adalah pasien anak usia 1-18 tahun.

3.3.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien anak usia 1-18 tahun yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang periode Januari 2020-Desember 2021.

3.4. Subjek penelitian

Subjek penelitian yaitu pasien anak yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang. Pengambilan subjek penelitian dilakukan dengan cara *consecutive sampling*.

Jumlah minimal subjek penelitian ditentukan menggunakan rumus (Dahlan, 2010):

$$n = 2 \left(\frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X_1 - X_2} \right)^2$$

$$= 2 \left(\frac{(1,64 + 1,28) \times 1057,16}{0,5 \times 10^3} \right)^2$$

$$= 76,23 \approx 77$$

Keterangan:

n : Jumlah minimal subjek penelitian

$Z\alpha$: 1,64 (Kesalahan tipe 1 ditetapkan sebesar 5%)

$Z\beta$: 1,28 (Kesalahan tipe 2 ditetapkan sebesar 10%)

S : 1057,16 (Simpangan baku gabungan)

$X_1 - X_2$: 0,5 (Selisih minimal rerata yang dianggap signifikan)

Simpangan baku gabungan (S) didapatkan dari kepustakaan dengan rumus (Dahlan, 2010; Shahid *et al.*, 2022):

$$(S)^2 = \frac{[S_1^2 \times (n_1 - 1) + S_2^2 \times (n_2 - 1)]}{n_1 + n_2 - 2}$$

$$= \frac{[(0,9 \times 10^3)^2 \times (88 - 1) + (1,2 \times 10^3)^2 \times (84 - 1)]}{88 + 84 - 2}$$

$$S = 1057,16$$

Keterangan:

n_1 : 88 (Jumlah subjek penelitian dengan COVID-19 dari kepustakaan)

n_2 : 84 (Jumlah subjek penelitian tanpa COVID-19 dari kepustakaan)

S_1 : $0,9 \times 10^3$ (Simpangan baku subjek dengan COVID-19 pada penelitian sebelumnya)

S_2 : $1,2 \times 10^3$ (Simpangan baku subjek tanpa COVID-19 pada penelitian sebelumnya)

S : Simpangan baku gabungan

3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.5.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien anak rawat inap dengan hasil RT-PCR atau RAT SARS-CoV-2 dalam rekam medis pada Januari 2020-Desember 2021.

3.5.2. Kriteria Eksklusi

1. Anak dengan penyakit autoimun, tifoid, infeksi rubella, infeksi varisela, infeksi *cytomegalovirus*, toxoplasmosis, tuberkulosis, sifilis, dan keganasan.
2. Pasien anak dengan terapi immunosupresif dan kemoterapi.

3.6. Instrumen dan Bahan Penelitian

Data yang digunakan merupakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis.

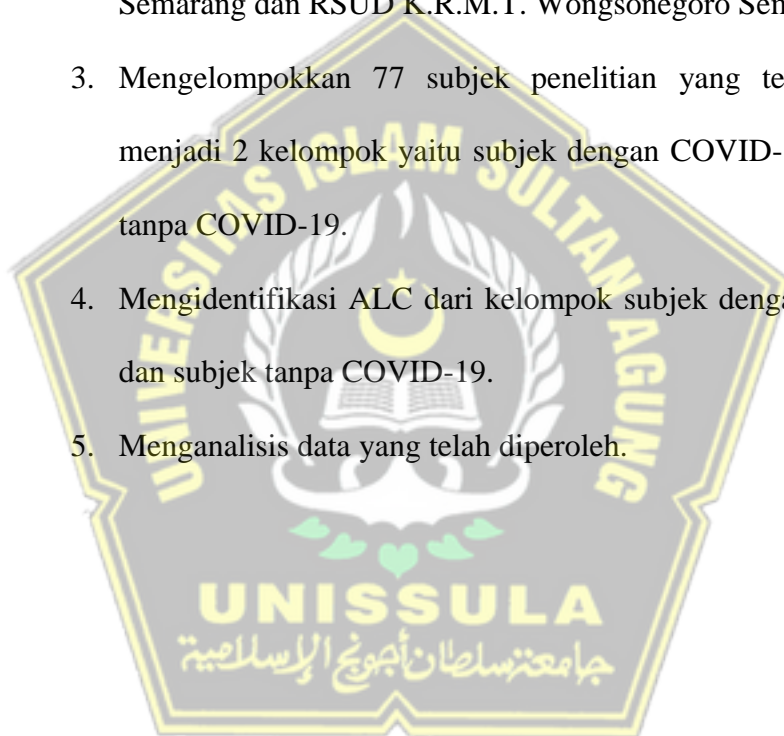
3.7. Cara Penelitian

3.7.1. Perencanaan Penelitian

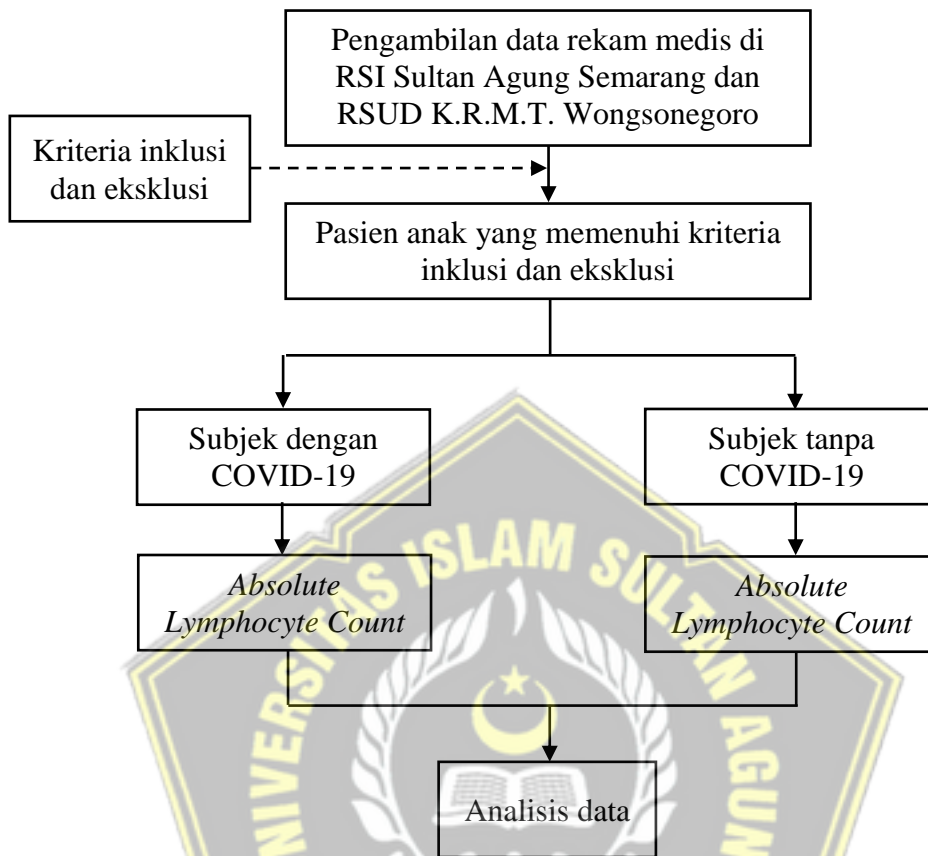
1. Merumuskan masalah, menentukan populasi, subjek, dan metode penelitian.
2. Menyusun proposal penelitian dan surat perjanjian dengan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang terkait pelaksanaan penelitian.

3.7.2. Pelaksanaan Penelitian

1. Menyusun surat izin penelitian kepada RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang sebagai tempat penelitian.
2. Mengumpulkan data 77 subjek penelitian yang merupakan pasien anak yang dirawat inap dari rekam medis RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang.
3. Mengelompokkan 77 subjek penelitian yang telah diperoleh menjadi 2 kelompok yaitu subjek dengan COVID-19 dan subjek tanpa COVID-19.
4. Mengidentifikasi ALC dari kelompok subjek dengan COVID-19 dan subjek tanpa COVID-19.
5. Menganalisis data yang telah diperoleh.



3.7.3. Alur penelitian



Gambar 3.1. Alur penelitian

3.8. Tempat dan Waktu

3.8.1. Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang.

3.8.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan September-Desember 2022.

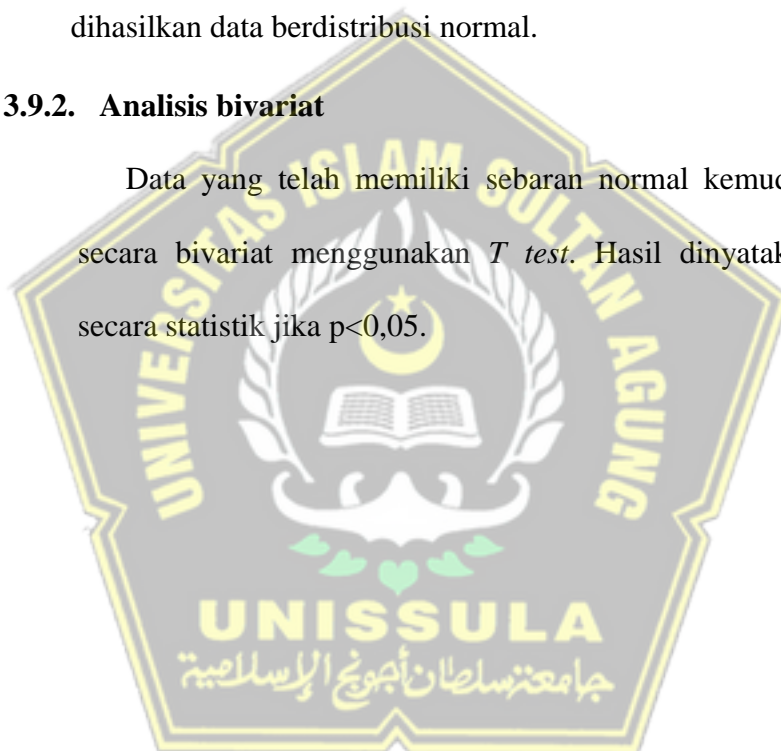
3.9. Analisis Hasil

3.9.1. Analisis univariat

Data dianalisis secara univariat untuk mengetahui *mean* dan standar deviasi dari ALC masing-masing kelompok. Distribusi data dianalisis menggunakan uji Kolmogorof-Smirnov. Didapatkan data berdistribusi tidak normal yang kemudian ditransformasi dan dihasilkan data berdistribusi normal.

3.9.2. Analisis bivariat

Data yang telah memiliki sebaran normal kemudian dianalisis secara bivariat menggunakan *T test*. Hasil dinyatakan signifikan secara statistik jika $p < 0,05$.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

1.1. Hasil penelitian

Penelitian dilakukan pada pasien anak yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang. Dari 2.624 pasien anak yang dirawat inap di kedua rumah sakit pada periode 2020-2021, didapatkan 77 subjek yang diambil menggunakan teknik *consecutive sampling* di bagian rekam medis sesuai kriteria inklusi dan eksklusi.

1.1.1. Hasil analisis univariat

Tabel 4.1. Distribusi frekuensi usia dan jenis kelamin

Karakteristik	Kelompok penelitian		P-value
	COVID-19 n=32 (41,6%)	Non COVID-19 n=45 (58,4%)	
1. Usia			
1-6 tahun	15 (19,5%)	30 (39%)	0,21
7-12 tahun	7 (9,1%)	7 (9,1%)	
13-18 tahun	10 (13%)	8 (10,4%)	
2. Jenis kelamin			
Laki-laki	16 (20,8%)	25 (32,5%)	0,63
Perempuan	16 (20,8%)	20 (32,5%)	

Subjek merupakan pasien anak dengan usia 1-18 tahun. Usia subjek dikelompokkan menjadi 3 dengan interval 6 tahun. Tabel 4.1. menunjukkan bahwa pada kelompok pasien anak dengan COVID-19 dengan jumlah tertinggi terdapat pada kelompok usia 1-6 tahun yaitu

sejumlah 15 subjek (19,5%). Sedangkan untuk kelompok pasien anak tanpa COVID-19 memiliki jumlah pada kelompok usia 1-6 tahun yaitu sejumlah 30 subjek (39%).

Dari tabel 4.1. dapat diketahui bahwa kelompok pasien anak dengan COVID-19 terdiri dari 16 subjek untuk masing-masing jenis kelamin (20,8%), dan pada kelompok pasien anak tanpa COVID-19 terdapat 25 subjek berjenis kelamin laki-laki (32,5%) dan 20 subjek berjenis kelamin perempuan (32,5%).

Tabel 4.2. Distribusi frekuensi kejadian COVID-19

Kejadian COVID-19	Jumlah	Persentase
1. Subjek dengan COVID-19		
RSISA	4	41,6%
RSWN	28	
2. Subjek tanpa COVID-19		
RSISA	25	58,4%
RSWN	20	

Data mengenai kejadian COVID-19 didapatkan dari hasil RT-PCR dan *Rapid Antigen Test* SARS-CoV-2 yang terdapat dalam rekam medis. Pada Tabel 4.2. menunjukkan bahwa terdapat 32 subjek dengan COVID-19 (41,6%) dan 45 subjek tanpa COVID-19 (58,4%).

Tabel 4.3. *Mean* dan standar deviasi ALC

Kejadian COVID-19	Mean	Standar Deviasi
Subjek dengan COVID-19	2,24	1,36
Subjek tanpa COVID-19	3,07	2,01

Data ALC didapatkan dari hasil laboratorium pasien yang

terdapat dalam rekam medis. Dari Tabel 4.3. dapat diketahui bahwa rerata ALC pada subjek dengan COVID-19 adalah $2,24 \times 10^3/\mu\text{L}$ dengan standar deviasi $1,36 \times 10^3/\mu\text{L}$. Sedangkan rerata ALC pada subjek tanpa COVID-19 adalah $3,07 \times 10^3/\mu\text{L}$ dengan standar deviasi $2,01 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Hasil uji Kolmogorov-Smirnov didapatkan $p=0,001$ ($p<0,05$) yang berarti data berdistribusi tidak normal. Data kemudian ditransformasi dan didapatkan $p=0,179$ ($p>0,05$) yang berarti data berdistribusi normal.

1.1.2. Hasil analisis bivariat

Tabel 4.4. Hasil analisis bivariat data yang telah ditransformasi

	n	Rerata (SD)	<i>P-value</i>	Perbedaan rerata (IK95%)
Subjek dengan COVID-19	32	1,43 (0,44)	0,034	-0,24 (-0.47 , -0.02)
Subjek tanpa COVID-19	45	1,67 (0,51)		

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh kejadian COVID-19 terhadap ALC pada subjek penelitian. Data yang telah ditransformasi diolah menggunakan *T-test* dan didapatkan hasil $p=0,034$ ($p<0,05$) yang berarti terdapat perbedaan rerata ALC yang signifikan antara subjek dengan COVID-19 dan subjek tanpa COVID-19.

1.2. Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa distribusi usia terbanyak

terdapat pada kelompok usia 1-6 tahun, baik itu pada subjek dengan COVID-19 ataupun subjek tanpa COVID-19. Tidak terdapat perbedaan usia ($p=0,21$) dan jenis kelamin ($p=0,63$) yang signifikan secara statistik antara subjek dengan COVID-19 dan subjek tanpa COVID-19.

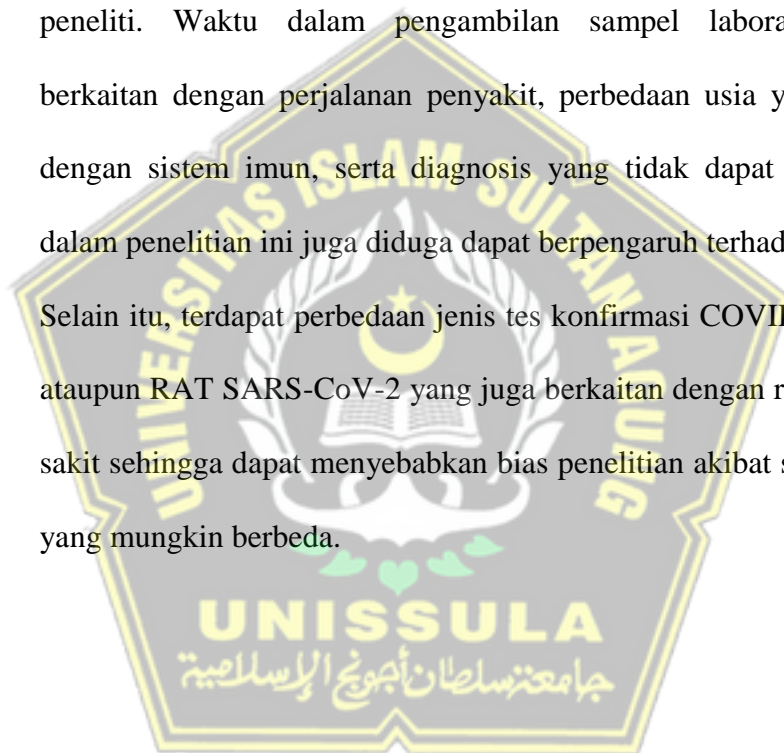
Berdasarkan analisis yang dilakukan, terdapat pengaruh kejadian COVID-19 terhadap ALC yang ditunjukkan dari perbedaan rerata ALC yang signifikan secara statistik antara subjek dengan COVID-19 dan subjek tanpa COVID-19 dengan $p=0,034$ ($p<0,05$), dimana subjek dengan COVID-19 menunjukkan angka yang lebih rendah. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan terdapat perbedaan ALC yang signifikan berdasarkan hasil RT-PCR SARS-CoV-2 dimana pasien dengan ALC yang rendah cenderung memiliki hasil RT-PCR SARS-CoV-2 positif (Shahid *et al.*, 2022).

Penurunan jumlah limfosit dapat terjadi akibat virus yang secara langsung menginfeksi limfosit akibat limfosit mengekspresikan reseptor ACE-2 yang dapat menjadi target langsung dari *coronavirus*. Sitokin pro inflamasi yang banyak diproduksi pada pasien dengan COVID-19 dapat mengakibatkan limfosit mengalami apoptosis dan menurunkan jumlah limfosit (Tan *et al.*, 2020).

Penurunan jumlah limfosit merupakan ciri yang menonjol pada infeksi SARS CoV-2 yang juga dihubungkan dengan keparahan penyakit. Pada penelitian yang dilakukan oleh Chen *et al.* mengenai respon sel T pada pasien COVID-19, disebutkan bahwa pada COVID-

19 berat, terdapat penurunan yang besar pada jumlah sel T CD4+ (Chen dan John Wherry, 2020).

Dalam penelitian ini ditemukan beberapa keterbatasan terutama ketidaklengkapan informasi pasien rawat inap karena data merupakan data sekunder yaitu rekam medis, sehingga data seperti hasil RT-PCR SARS CoV-2 yang dilakukan di luar rumah sakit tidak dapat diperoleh peneliti. Waktu dalam pengambilan sampel laboratorium yang berkaitan dengan perjalanan penyakit, perbedaan usia yang berkaitan dengan sistem imun, serta diagnosis yang tidak dapat dieksklusikan dalam penelitian ini juga diduga dapat berpengaruh terhadap hasil ALC. Selain itu, terdapat perbedaan jenis tes konfirmasi COVID-19 RT-PCR ataupun RAT SARS-CoV-2 yang juga berkaitan dengan regulasi rumah sakit sehingga dapat menyebabkan bias penelitian akibat sensitivitas uji yang mungkin berbeda.



BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1.Simpulan

Setelah diteliti secara observasional analitik terkait pengaruh kejadian COVID-19 terhadap ALC pada anak yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang, peneliti dapat menyimpulkan:

1. Terdapat pengaruh kejadian COVID-19 terhadap ALC pada pasien anak yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang.
2. Dalam penelitian ini terdapat 32 pasien anak dengan COVID-19, dimana 4 pasien berasal dari RSI Sultan Agung Semarang dan 28 pasien berasal dari RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang.
3. Rerata ALC pada pasien anak dengan COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang dan RSUD K.R.M.T. Wongsonegoro Semarang yaitu $2,24 \times 10^3/\mu\text{L}$ dengan standar deviasi $1,36 \times 10^3/\mu\text{L}$. Sedangkan rerata ALC pada pasien anak tanpa COVID-19 yaitu $3,07 \times 10^3/\mu\text{L}$ dengan standar deviasi $2,01 \times 10^3/\mu\text{L}$.
4. Terdapat perbedaan rerata ALC yang signifikan secara statistik dimana pasien anak dengan COVID-19 memiliki rerata ALC yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien anak tanpa COVID-19.

5.2.Saran

1. Dalam penelitian pengaruh kejadian COVID-19 terhadap ALC pada anak yang selanjutnya dapat menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi yang lebih spesifik dengan memperhitungkan waktu pengambilan sampel laboratorium berkaitan dengan perjalanan penyakit dari COVID-19.
2. Dalam penelitian pengaruh kejadian COVID-19 terhadap ALC pada anak yang selanjutnya dapat menerapkan kriteria usia dengan jarak yang dipersempit berkaitan dengan sistem imun sesuai usia.
3. Dalam penelitian pengaruh kejadian COVID-19 terhadap ALC pada anak yang selanjutnya dapat lebih memperhatikan kriteria eksklusi yang lebih spesifik berkaitan dengan penyakit lain yang dapat menjadi perancu.
4. Dalam mengkoordinasikan rekam medis, rumah sakit diharapkan dapat beralih menggunakan sistem elektronik untuk memudahkan jalannya penelitian yang akan datang.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. dan Pillai, S. (2020) *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. 6 ed, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 6 ed. Elsevier.
- Althuwaiqeb, S.A. dan Bordoni, B. (2021) *Histology, B Cell Lymphocyte, In: StatPearls [Internet], Treasure Island (FL)*. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560905/>.
- Anantyo, D.T., Kusumaningrum, A.A., Rini, A.E., Radityo, A.N., Rahardjani, K.B. dan Sarosa, G.I. (2020) “Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pada Anak (Studi Literatur),” *Medica Hospitalia: Journal of Clinical Medicine*, 7(1A), hal. 344–360. Tersedia pada: <https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1a.479>.
- Ariawan, I., Riono, P., Farid, M.N., Jusril, H., Wahyuningsih, W., Ali, P.B. dan Solikha, D.A. (2021) *Proyeksi COVID-19 di Indonesia*.
- Badal, Sujana, Bajgain, K.T., Badal, Sujeena, Thapa, R., Bajgain, B.B. dan Santana, M.J. (2021) “Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes of Pediatric COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis,” *Journal of Clinical Virology*, 135(104715). Tersedia pada: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104715>.
- Biggs, J.R. dan Zhang, D.-E. (2020) “Molecular Basis of Lymphoid and Myeloid Diseases,” in W.B. Coleman dan G.J. Tsongalis (ed.) *Essential Concepts in Molecular Pathology*. 2 ed. Academic Press, hal. 247–269. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813257-9.00016-4>.
- Bonilla, M.A. dan Menell, J.S. (2016) “Disorders of White Blood Cells,” in *Lanzkowsky’s Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6 ed. Elsevier, hal. 231–260. Tersedia pada: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821671-2.00002-7>.
- Boopathi, S., Poma, A.B. dan Kolandaivel, P. (2020) “Novel 2019 Coronavirus Structure, Mechanism of Action, Antiviral Drug Promises and Rule Out Against its Treatment,” *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(9), hal. 3409–3418. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1758788>.
- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S.C. dan Napoli, R. Di (2022) *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)*. In: *StatPearls [Internet], Treasure Island (FL)*. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> (Diakses: 3 Januari 2022).

- Chen, Z. dan John Wherry, E. (2020) "T Cell Responses in Patients with COVID-19," *Nature Reviews Immunology*, 20(9), hal. 529–536. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0402-6>.
- Dahlan, M.S. (2010) *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran Kesehatan*. 3 ed. Penerbit Salemba Medika.
- Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y.S., Singh, K.P., Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, D.K. dan Rodriguez-Morales, A.J. (2020) "Coronavirus Disease 2019 - COVID-19," *Clinical Microbiology Reviews*, 33(4), hal. 1–48. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>.
- Dinas Kesehatan Kota Semarang (2022) *Data COVID-19 Anak Tahun 2021*.
- Gargani, Y. (2012) *Crash Course: Hematology and Immunology*. 4 ed. Elsevier.
- Guo, Z., Zhang, Z., Prajapati, M. dan Li, Y. (2021) "Lymphopenia Caused by Virus Infections and the Mechanisms Beyond," *Viruses*, 13(9), hal. 1876. Tersedia pada: <https://doi.org/10.3390/v13091876>.
- Hadiyanto, M.L. (2021) "Gambaran Hingga Tatalaksana COVID-19 pada Anak," *Intisari Sains Medis*, 12(1), hal. 250–255. Tersedia pada: <https://doi.org/10.15562/ism.v12i1.947>.
- Handayani, D., Hadi, D.R., Isbaniah, F., Burhan, E. dan Agustin, H. (2020) "Penyakit Virus Corona 2019," *Jurnal Respirologi Indonesia*, 40(2), hal. 119–129.
- Henry, B.M., Lippi, G. dan Plebani, M. (2020) "Laboratory Abnormalities in Children with Novel Coronavirus Disease 2019," *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(7), hal. 1135–1138. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0272>.
- Hoffbrand, A. V. dan Moss, P.A.H. (2011) *Essential Haematology*. 6 ed. Willey-Blackwell.
- Jafarzadeh, A., Jafarzadeh, S., Nozari, P., Mokhtari, P. dan Nemati, M. (2021) "Lymphopenia an Important Immunological Abnormality in Patients with COVID-19: Possible Mechanisms," *Scandinavian Journal of Immunology*, 93(2), hal. 1–16. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1111/sji.12967>.
- Kandimalla, R., John, A., Abburi, C., Vallamkondu, J. dan Reddy, P.H. (2020) "Current Status of Multiple Drug Molecules, and Vaccines: An Update in SARS-CoV-2 Therapeutics," *Molecular Neurobiology*, 57(10), hal. 4106–4116. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02022-0>.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2021) "Ikhtisar Mingguan COVID-

- 19,” hal. 15–16. Tersedia pada: https://www.kemkes.go.id/downloads/resources/download/laporan-mingguan-covid/Laporan-Mingguan-Penanganan-Covid-19_Juli-30.pdf.
- Li, H., Liu, S., Yu, X., Tang, S. dan Tang, C. (2020) “Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Current Status and Future Perspectives,” *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(5), hal. 105951. Tersedia pada: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951>.
- Ludvigsson, J.F. (2020) “Systematic Review of COVID-19 in Children Shows Milder Cases and a Better Prognosis than Adults,” *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 109(6), hal. 1088–1095. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.
- Mahmoudi, S., Yaghmaei, B., Sharifzadeh Ekbatani, M., Pourakbari, B., Navaeian, A., Parvaneh, N., Haghi Ashtiani, M.T. dan Mamishi, S. (2021) “Effects of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Peripheral Blood Lymphocytes and Their Subsets in Children: Imbalanced CD4+/CD8+ T Cell Ratio and Disease Severity,” *Frontiers in Pediatrics*, 9(April), hal. 4–10. Tersedia pada: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.643299>.
- Al Mansoori, L., Al Kaabi, S., Nair, S.C., Al Katheeri, M., Ghatasheh, G., Al Dhanhani, H. dan Al Kaabi, A. (2021) “Epidemiological Characteristics of Children with Coronavirus at a Joint Commission-accredited Hospital in the United Arab Emirates,” *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 10(6), hal. 20348–20352. Tersedia pada: https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_2161_20.
- Mehta, A.B. dan Hoffbrand, A. V. (2014) *Haematology at a Glance*. 4 ed. Willey-Blackwell.
- Mims, M.P. (2018) “Lymphocytosis, Lymphocytopenia, Hypergammaglobulinemia, and Hypogammaglobulinemia,” in *Hematology*, hal. 682–690. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35762-3.00049-4>.
- Mortaz, E., Tabarsi, P., Varahram, M., Folkerts, G. dan Adcock, I.M. (2020) “The Immune Response and Immunopathology of COVID-19,” *Frontiers in Immunology*, 11(2037), hal. 1–9. Tersedia pada: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02037>.
- Mus, R., Thaslifia, T., Abbas, M. dan Sunaidi, Y. (2021) “Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID-19,” *Jurnal Kesehatan Vokasional*, 5(4), hal. 242. Tersedia pada: <https://doi.org/10.22146/jkesvo.58741>.
- North Bristol NHS Trust (2022) *Children’s Reference Ranges for Full Blood*

- Count, Blood Sciences Departement of Haematology*. Tersedia pada: [https://www.nbt.nhs.uk/sites/default/files/Guidelines for CA-125 Requesting.pdf](https://www.nbt.nhs.uk/sites/default/files/Guidelines_for_CA-125_Requesting.pdf) (Diakses: 22 Maret 2022).
- Palladino, M. (2021) “Complete Blood Count Alterations in COVID-19 Patients: A Narrative Review,” *Biochemia Medica*, 31(3), hal. 1–13. Tersedia pada: <https://doi.org/10.11613/BM.2021.030501>.
- Parasher, A. (2021) “COVID-19: Current Understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment,” *Postgraduate Medical Journal*, 97(1147), hal. 312–320. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>.
- Peng, J., Qi, D., Yuan, G., Deng, X., Mei, Y., Feng, L. dan Wang, D. (2020) “Diagnostic Value of Peripheral Hematologic Markers for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter, Cross-sectional Study,” *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(10), hal. 1–10. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1002/jcla.23475>.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), P.D.S.P.D.I. (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN) dan Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) (2022) *Pedoman Tatalaksana COVID-19*. 4 ed, *Pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 4*. 4 ed. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dekte.
- Pertiwi, D., Nisa, M., Aulia, A.P. dan Rahayu (2023) “Hematological and Biochemical Parameters at Admission as Predictors for Mortality in Patients with Moderate to Severe COVID-19,” *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 33(2). Tersedia pada: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4314/ejhs.v31i1.3>.
- Pertiwi, D., Rahayu dan Aulia, A.P. (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),” *Medica Arteriana (Med-Art)*, 4(1), hal. 32–38.
- Qiu, H., Wu, J., Hong, L., Luo, Y., Song, Q. dan Chen, D. (2020) “Clinical and Epidemiological Features of 36 Children with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an Observational Cohort Study,” *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), hal. 689–696. Tersedia pada: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5).
- Rabinowicz, S., Leshem, E. dan Pessach, I.M. (2020) “COVID-19 in the Pediatric

- Population—Review and Current Evidence,” *Current Infectious Disease Reports*, 22(11). Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/s11908-020-00739-6>.
- Rezaei, M., Marjani, M., Mahmoudi, S., Mortaz, E. dan Mansouri, D. (2021) “Dynamic Changes of Lymphocyte Subsets in the Course of COVID-19,” *International Archives of Allergy and Immunology*, 182(3), hal. 254–262. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1159/000514202>.
- Ryan, K.J. dan Ray, C.G. (2014) *Sherris Medical Microbiology*. 6 ed. McGraw-Hill.
- Satuan Tugas COVID-19 dan Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia (2020) *Panduan Klinis Tata Laksana COVID-19 pada Anak*. 3 ed. Ikatan Dokter Anak Indonesia.
- Satuan Tugas Penanganan COVID-19 (2022) *Peta Sebaran COVID-19*. Tersedia pada: <https://covid19.go.id/peta-sebaran> (Diakses: 11 Februari 2022).
- Selanno, Y., Widaningsih, Y., Esa, T. dan 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), hal. 184–189. Tersedia pada: <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v27i2.1738>.
- Shahid, M.F., Malik, A., Siddiqi, F.A., Fazal, I., Hammad, M., Saeed, A. dan Abbas, N. (2022) “Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count as Early Diagnostic Tools for Corona Virus Disease 2019,” *Cureus*, 14(3). Tersedia pada: <https://doi.org/10.7759/cureus.22863>.
- Tan, L., Wang, Qi, Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y.Q., Wang, Qiongshu dan Miao, H. (2020) “Lymphopenia Predicts Disease Severity of COVID-19: a Descriptive and Predictive Study,” *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), hal. 16–18. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>.
- Tigner, A., Ibrahim, S.A. dan Murray, I. (2021) *Histology, White Blood Cell, In: StatPearls [Internet], Treasure Island (FL)*. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563148/> (Diakses: 27 Maret 2022).
- WHO (2020) *Tes Diagnostik untuk SARS-CoV-2: Panduan Interim*.
- Zhang, H.J., Qi, G.Q., Gu, X., Zhang, X.Y., Fang, Y.F., Jiang, H. dan Zhao, Y.J. (2021) “Lymphocyte Blood Levels that Remain Low Can Predict the Death of Patients with COVID-19,” *Medicine*, 100(28), hal. e26503. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026503>.
- Zheng, F., Liao, C., Fan, Q. hong, Chen, H. bo, Zhao, X. gong, Xie, Z. guo, Li, X. lin, Chen, C. xi, Lu, X. xia, Liu, Z. sheng, Lu, W., Chen, C. bao, Jiao, R., Zhang, A. ming, Wang, J. tang, Ding, X. wei, Zeng, Y. guang, Cheng, L. ping,

Huang, Q. feng, Wu, J., Luo, X. chang, Wang, Z. jun, Zhong, Y. yan, Bai, Y., Wu, X. yan dan Jin, R. ming (2020) “Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China,” *Current Medical Science*, 40(2), hal. 275–280. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2172-6>.

Zimmermann, P. dan Curtis, N. (2020) “COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features,” *Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(6), hal. 469–477. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002700>.

