

HUBUNGAN *ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT* DENGAN *BRIXIA SCORE* PADA PASIEN 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



Oleh :

Arrumaisha

30101900035

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2022

SKRIPSI

**HUBUNGAN ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT DENGAN BRIXIA SCORE PADA
PASIEN COVID-19**

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

Dipersiapkan dan disusun oleh

Arrumaisha

30101900035

Yang telah di pertahankan di depan dewan penguji

pada tanggal 24 Januari 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji :

Pembimbing I



dr. Mohamad Arif, Sp.PD

Anggota Tim Penguji I



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

Pembimbing II



dr. Shelly Tjahyadewi, Sp.THT-KL,M.Kes

Anggota Tim Penguji II



Dr. Ir. Titiek Sumarawati M.Kes

Semarang, 24 Januari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Arrumaisha

NIM : 30101900035

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi berjudul :

**HUBUNGAN *ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT* DENGAN
BRIXIA SCORE PADA PASIEN COVID-19 (Studi Observasional Analitik
Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung
Semarang)**

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, 23 November 2022

Yang menyatakan,


Arrumaisha

PRAKATA

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh

Puji Syukur penulis panjatkan kehadirat Allah swt karena atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan, shalawat serta salam penulis kirimkan kepada Nabi Muhammad saw, beserta para sahaat dan keluarga beliau yang telah memberikan tauladan dalam menjalani kehidupan di dunia dan akhirat.

Penulisan karya tulis ilmiah dengan judul **"Hubungan *Absolute Lymphocyte Count* dengan *Brixia Score* pada Pasien COVID-19 (Studi Observasional Analitik Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)"** tidak akan terselesaikan tanpa adanya bantuan serta kemurahan hati dari berbagai pihak. Maka dari itu, selain rasa syukur penulis sampaikan terimakasih atas dukungan serta bimbingannya kepada :

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF.,S.H selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Mohamad Arif Sp.PD selaku dosen pembimbing pertama yang telah banyak memberikan bimbingan, saran, dan kritik yang membangun, serta motivasi selama penulis menyelesaikan karya tulis ilmiah dari awal hingga akhir.
3. dr. Shelly Tjahyadewi selaku dosen pembimbing kedua yang telah banyak memberikan bimbingan, saran, dan kritik yang membangun, serta motivasi selama penulis menyelesaikan karya tulis ilmiah dari awal hingga akhir.

4. dr. Rino Arianto Marswita, Sp.PD selaku dosen penguji pertama yang telah memberikan masukan dan saran sehingga peneliti dapat menyelesaikan penelitian tepat waktu.
5. Dr. Ir. Titiiek Sumarawati selaku dosen penguji kedua saya yang telah memberikan banyak masukan agar karya tulis ilmiah saya menjadi lebih baik dan menyelesaikan penelitian tepat waktu.
6. Kepada Instalasi Rekam Medis dan Radiologi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung yang sudah memberikan saya kesempatan sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dari awal hingga akhir.
7. dr. Dria Anggraeny S., Sp.Rad selaku dosen spesialis radiologi yang telah membantu saya dalam menginterpretasi *Brixia Score* pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
8. Keluarga tercinta Ayahanda Haryo Kuncoko dan Ibunda Sucihatiningsih Dian Wisika Prajanti, kakak tersayang Fikri Shaleh Pangembad dan Meutia Kunprajanti, yangti yangkung, mbah putri, mbah kakung, mba lasih, dan mas dawi terimakasih atas doa, perhatian, kasih sayang, cinta, dukungan, sejak penulis kecil hingga sekarang.
9. Teman teman saya Musa Abdussalam, biSquad (SMA), Danissa Fauzira, Rafika Putri Yuniarti, Alzurasya Bintang Adhinewa, Farrah Cira Aydina, Annisa Dita Rahmasari, Hayyu Adenia Andarini, Sekar Ayu Putri Utami dan teman teman vorticossa yang tidak bisa saya cantumkan satu per satu, terimakasih atas dukungan, bantuan, kasih sayang, dan doa-doanya.

Saya sebagai penulis menyadari bahwa penulisan Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari sempurna. Oleh karenanya, penulis berharap saran untuk perbaikan Karya Tulis Ilmiah berikutnya. Demikian dari penulis, semoga hasil penelitian dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh



DAFTAR ISI

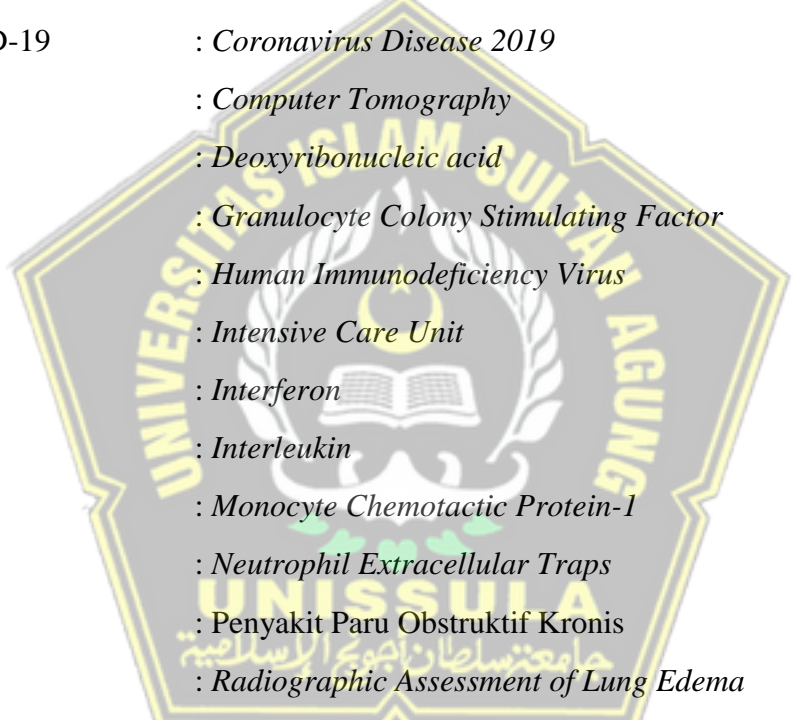
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. <i>Brixia Score</i>	6
2.1.1. Infiltrat Pada Foto Toraks	7
2.1.2. Penilaian Foto Thoraks Pasien COVID-19.....	8
2.2. <i>Absolute Lymphocyte Count</i>	12
2.2.1. Limfopenia.....	12
2.2.2. Pembagian ALC.....	14
2.3. ALC dengan <i>Brixia Score</i> Pasien COVID-19	14
2.4. Faktor yang Berkaitan dengan ALC dan <i>Brixia Score</i>	18
2.4.1. Faktor yang mempengaruhi <i>Brixia Score</i>	18

2.4.2. Faktor yang mempengaruhi Absolute Lymphocyte Count.....	21
2.5. Kerangka Teori	24
2.6. Kerangka Konsep	25
2.7. Hipotesis	25
BAB III METODE PENELITIAN	26
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	26
3.2. Variabel dan Definisi Operasional	26
3.2.1. Variabel.....	26
3.2.2. Definisi Operasional	26
3.3. Populasi dan Sampel.....	28
3.3.1. Populasi.....	28
3.3.2. Sampel	28
3.4. Data Penelitian.....	30
3.5. Instrumen Penelitian.....	30
3.6. Cara Penelitian.....	30
3.6.1. Perencanaan Penelitian	30
3.6.2. Pelaksanaan Penelitian.....	31
3.7. Alur Penelitian	32
3.8. Tempat dan Waktu Penelitian.....	33
3.9. Pengolahan Data.....	33
3.9.1. Editing.....	33
3.9.2. Coding.....	33
3.9.3. Processing	33
3.9.4. Cleaning	33
3.10. Analisis Hasil.....	34
3.10.1. Analisis Univariat	34
3.10.2. Analisis Bivariat	34
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	35
4.1. Hasil Penelitian.....	35
4.1.1. Analisis Univariat	35
4.1.2. Analisis Bivariat	37

4.2. Pembahasan	38
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	42
5.1. Simpulan.....	42
5.2. Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA.....	44
LAMPIRAN	50



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 Syndrome</i>
CHF	: <i>Cardiac Heart Failure</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CT	: <i>Computer Tomography</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
MCP1	: <i>Monocyte Chemotactic Protein-1</i>
NETs	: <i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
PPOK	: <i>Penyakit Paru Obstruktif Kronis</i>
RALE	: <i>Radiographic Assessment of Lung Edema</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
TB	: <i>Tuberculosis</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembrane Protease Serine 2</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
WBC	: <i>White Blood Cell</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi ALC	14
Tabel 4.1. Distribusi Frekuensi Usia.....	35
Tabel 4.2. Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin	36
Tabel 4.3. Distribusi Frekuensi Absolute Lymphocyte Count.....	36
Tabel 4.4. Distribusi dan Frekuensi Brixia score.....	36
Tabel 4.5. Hasil Tabulasi Silang ALC dengan Skor Brixia	37



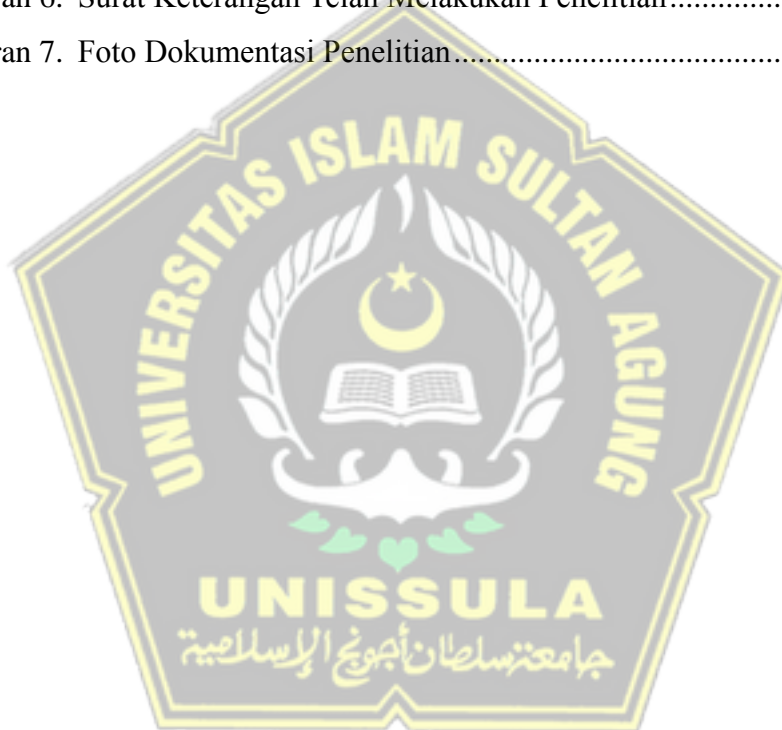
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Brixia Score.....	9
Gambar 2.2. RALE Score	10
Gambar 2.3. The Modified Chest X-Ray Scoring Sytem	12
Gambar 2.4. Kerangka Teori.....	24
Gambar 2.5. Kerangka Konsep	25
Gambar 3.1. Alur Penelitian.....	32



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Daftar pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi	50
Lampiran 2. Analisis Data.....	52
Lampiran 3. Ethical Clearance	54
Lampiran 4. Surat Izin Melakukan Penelitian.....	55
Lampiran 5. Surat Izin Melaksanakan Penelitian di RSISA	56
Lampiran 6. Surat Keterangan Telah Melakukan Penelitian.....	57
Lampiran 7. Foto Dokumentasi Penelitian.....	58

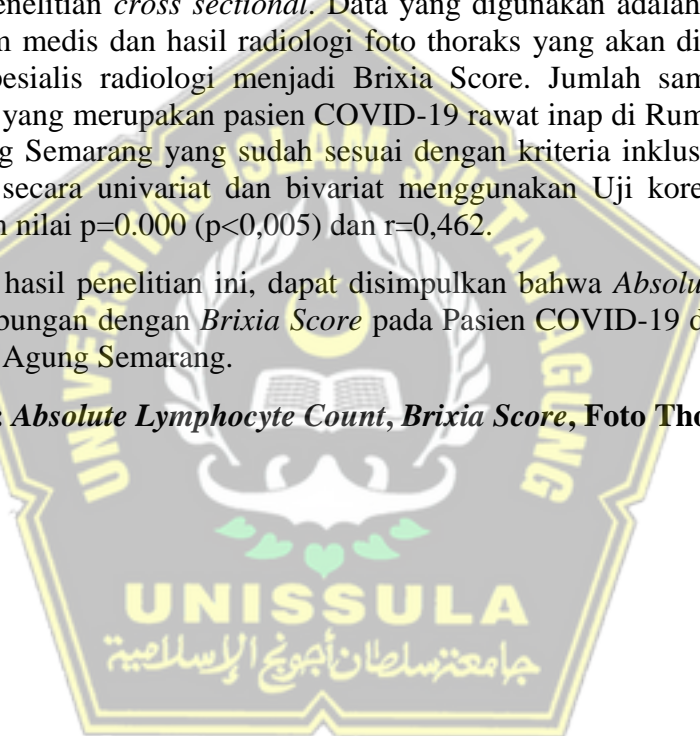


INTISARI

Coronavirus disease (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 dengan penyebaran sangat cepat melalui saluran pernafasan. Skrining awal penyakit COVID-19 sangat berguna untuk mencegah penularan lebih lanjut. Pemeriksaan laboratorium juga akan sangat berarti untuk melihat prognosis penyakit COVID-19. Foto thoraks dan pemeriksaan laboratorium darah rutin yaitu *Absolute Lymphocyte Count* adalah pemeriksaan guna menjadi skrining awal dan melihat prognosis dari pasien COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mencari hubungan *Absolute Lymphocyte Count* dengan *Brixia Score* pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Penelitian menggunakan jenis penelitian observasional analitik dan menggunakan rancangan penelitian *cross sectional*. Data yang digunakan adalah data sekunder berupa rekam medis dan hasil radiologi foto thoraks yang akan diinterpretasikan oleh satu spesialis radiologi menjadi *Brixia Score*. Jumlah sampel penelitian sebanyak 60 yang merupakan pasien COVID-19 rawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang sudah sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Data diolah secara univariat dan bivariat menggunakan Uji korelasi Spearman menunjukkan nilai $p=0.000$ ($p<0,005$) dan $r=0,462$.

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa *Absolute Lymphocyte Count* berhubungan dengan *Brixia Score* pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Kata kunci : *Absolute Lymphocyte Count*, *Brixia Score*, Foto Thoraks



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Coronavirus Disease-19 (COVID-19) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Virus SARS-CoV-2 menyerang saluran pernapasan bawah dan menyebabkan pneumonia hingga dapat menjadi fatal karena adanya *Acute Respiratory Syndrome* (ARDS) (Mus *et al.*, 2021). WHO menyatakan bahwa terdapat lebih dari 455 juta kasus terkonfirmasi COVID-19 pada tanggal 13 Maret 2022 dan lebih dari 6 juta kematian di dunia (WHO, 2022). Satuan Penanganan COVID-19 di Indonesia juga menyatakan bahwa terdapat penambahan kasus positif COVID-19 menjadi 577.359 kasus per tanggal 6 Maret 2022 (SATGAS PENANGANAN COVID-19, 2022). COVID-19 dapat didiagnosis menggunakan *Real Time Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) sebagai gold standard. Pemeriksaan foto thoraks dan pemeriksaan laboratorium seperti *Absolute Lymphocyte Count* dapat menjadi alternatif lain untuk membantu penegakan diagnosis sekaligus melihat keparahan pasien COVID-19 (Yanti and Hayatun, 2020). Selama ini masih belum terdapat penelitian yang secara langsung menghubungkan antara *Absolute Lymphocyte Count* (ALC) dan interpretasi dari gambaran foto thoraks pada pasien COVID-19.

CT Scan memiliki sensitivitas tinggi untuk diagnosis COVID-19 tetapi memiliki paparan radiasi yang tinggi pula. Pemeriksaan foto thoraks dapat dijadikan alternatif untuk pencitraan sekaligus memantau keparahan dan

pengobatan penyakit (Hu and Wang, 2020). Brixia score merupakan salah satu sistem penilaian pemeriksaan radiologi thoraks yang mendeteksi setiap zona berdasarkan kelainan paru (Borghesi and Maroldi, 2020). Penemuan dari pemeriksaan hematologi seperti leukositosis, neutrofilia, dan limfopenia dapat membantu menilai keparahan dari COVID-19 (Lippi and Plebani, 2020). Limfopenia menjadi biomarker untuk keparahan penyakit dari pasien COVID-19 (Yang *et al.*, 2020).

Berdasarkan gejala dan tanda klinis pasien COVID-19, keparahan dapat dibagi menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat, dan kritis (PDPI *et al.*, 2020). Tingkat keparahan dari proses infeksi juga dapat dilihat melalui perubahan hematologi. Penelitian yang telah dilakukan oleh Guan *et al.*, 2020, pada 83,2% pasien mengalami limfopenia. Pasien COVID-19 dapat menjalani pemeriksaan darah lengkap meliputi *White Blood Cell* (WBC), jumlah neutrofil, ALC, *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) (Ambar, 2021). Pasien yang membutuhkan ICU memiliki jumlah rata-rata ALC lebih rendah ($0,8 \pm 0,11 \times 10^3 \text{ sel}/\mu\text{L}$) daripada yang tidak membutuhkan perawatan di ICU ($1,4 \pm 0,15 \times 10^3 \text{ sel}/\mu\text{L}$). Limfopenia juga banyak dialami pada pasien yang dirawat di ICU dibandingkan yang tidak dirawat di ICU (Wagner *et al.*, 2020).

Respon awal penyakit COVID-19 yaitu tubuh akan mengeluarkan limfosit B dan limfosit T kemudian akan menghancurkan dan melisiskan virus. Selama perkembangan penyakit, limfopenia dapat terjadi ketika virus menginfeksi dan membunuh sel limfosit T. Virus SARS-Cov-2 juga

merusak proses limfopoiesis dan menaikkan terjadinya apoptosis sel limfosit (Wiersinga *et al.*, 2020). Pada kasus COVID-19, salah satu ciri dari banyaknya infeksi dari SARS-Cov-2 adalah limfopenia yang berasal dari terinfeksi sel limfosit secara langsung ataupun sel yang dimediasi secara imunologis apoptosis (Ibrahim, Rambert and Berhimpon, 2021). Pasien COVID-19 dengan kasus parah ditemukan adanya peningkatan dari sel neutrophil. Limfopenia terjadi pada 3 dari 4 pasien COVID-19 yang memiliki nilai neutrophil yang tinggi. Neutrofil yang tinggi akan terlihat sebagai infiltrat yang berada pada paru-paru pasien dan akan terlihat pada foto thoraks pasien COVID-19 (Radermecker *et al.*, 2020). Penurunan jumlah absolute limfosit termasuk CD4+ dan CD8+ terjadi pada pasien COVID-19 dapat menentukan tingkat keparahan penyakitnya. Penurunan limfosit memungkinkan adanya perubahan gambaran radiologi di paru-paru pada pasien COVID-19 (Kwiecień *et al.*, 2020).

Keterlibatan pemeriksaan radiologi pada pasien COVID-19 dapat untuk mengetahui mengenai keparahan penyakitnya. Nilai brixia score yang tinggi dan rendahnya nilai limfosit dapat ditemukan pada pasien COVID-19 yang memiliki tingkat keparahan yang tinggi (Prakash *et al.*, 2020). Sesuai penjabaran yang telah disampaikan diatas, peneliti ingin mengkaji apakah terdapat hubungan ALC dengan *Brixia Score* sebagai nilai dari gambaran foto toraks pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan Absolute Lymphocyte Count dengan Brixia Score pada pasien *COVID-19* di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk menganalisis hubungan Absolute Lymphocyte Count dengan Brixia Score pada pasien *COVID-19*

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Untuk mengetahui jumlah Absolute Lymphocyte Count pada pasien *COVID-19*

1.3.2.2. Untuk mengetahui nilai dari Brixia Score pada pasien *COVID-19*

1.3.2.3. Untuk mencari hubungan Absolute Lymphocyte Count dengan Brixia Score pada pasien *COVID-19*

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

1.4.1.1. Hasil penelitian ini dapat memberikan sumbangan pemikiran data bahwa *Absolute Lymphocyte Count* dapat menunjukkan prognosis dari keparahan *COVID-19* melalui keterlibatan paru.

1.4.1.2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai landasan penelitian selanjutnya.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu memperkirakan derajat keparahan pada pasien *COVID-19* melalui Brixia Score sehingga dapat melakukan penanganan lebih lanjut.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Brixia Score*

Brixia score merupakan skor penilaian secara semi kuantitatif untuk keterkaitan pada paru paru pasien terkonfirmasi COVID-19. Penilaian *Brixia Score* dapat digunakan karena merupakan sistem yang sederhana, jelas, dan bersifat apa adanya (Borghesi and Maroldi, 2020). RT-PCR merupakan pemeriksaan *gold standard* yang dilakukan saat ini untuk mendiagnosis COVID-19. Pemeriksaan RT-PCR tidak dapat membedakan dimana virus yang sudah mati ataupun masih aktif dan membutuhkan waktu yang lama serta diperlukan tes berulang. Diagnosis COVID-19 dapat didukung oleh temuan laboratorium dan pencitraan paru paru (Wiersinga *et al.*, 2020; Misra *et al.*, 2020). Pemeriksaan laboratorium hematologi yang dapat dilakukan yaitu jumlah sel darah putih, jumlah trombosit, jumlah absolut neutrofil, dan jumlah absolut limfosit. Pemeriksaan ini dapat membantu menentukan keparahan dan juga prognosis penyakit (Araya *et al.*, 2021).

CT scan dan foto thoraks merupakan pemeriksaan radiologi yang dapat digunakan untuk mendeteksi adanya penyakit pada paru paru. Pemeriksaan foto thoraks cukup umum dipakai untuk melihat kelainan paru-paru secara cepat dengan ketersediannya yang banyak tersebar di rumah sakit. Sehingga, pemeriksaan foto thoraks dapat membantu untuk skrining

awal diagnosis serta dapat menjadi follow up pasien COVID-19 pada saat pandemi (Araya *et al.*, 2021; Rousan *et al.*, 2020).

2.1.1. Infiltrat Pada Foto Toraks

Infiltrat adalah gambaran bercak putih yang terlihat pada paru – paru yang mengalami proses peradangan dapat dilihat menggunakan pemeriksaan foto rontgen dada (Yuwono *et al.*, 2021). Keparahan penyakit dan prognosis yang buruk dari COVID-19 berhubungan dengan ditemukannya peningkatan dari neutrofil (Li *et al.*, 2020). Neutrofil merupakan sistem imun sebagai respon tubuh yang dikeluarkan ketika tubuh melawan patogen dan akan datang ditempat infeksi dalam jumlah banyak. Neutrofil akan melakukan proses degranulasi, fagositosis dan membentuk *neutrophil extracellular traps* (NETs). Pembentukan NETs dimulai akibat rangsangan dari mikroba atau antibodi spesifik. Kromatin dari sel neutrofil yang berfungsi sebagai antimikroba akan dilepaskan dalam bentuk NETs. (Bardoel *et al.*, 2014). NETs berasal dari turunan neutrofil yang terdiri dari histon, DNA, protein granul. Patogen ekstraseluler akan dijebak sekaligus dibunuh oleh NETs (Godement *et al.*, 2021). NETs dapat ditemukan di beberapa tempat yaitu pada jalan napas, bagian interstitial dan vaskular dari paru paru dan juga area yang dituju oleh makrofag dan neutrofil pada saat terjadi inflamasi (Radermecker *et al.*, 2020).

2.1.2. Penilaian Foto Thoraks Pasien COVID-19

Pemeriksaan foto thoraks dengan pencitraan sinar-X dapat membantu untuk skrining awal pasien terduga covid-19 di saat pandemi (Wong *et al.*, 2020). Pemeriksaan foto thoraks lebih umum digunakan dan sebagai evaluasi pasien apabila memiliki gejala yaitu demam, batuk, dan sesak napas (Salvatore *et al.*, 2021). Gambaran foto thoraks akan terlihat densitas paru yang meningkat sesuai progresifitas dari keparahan pasien. *Ground glass opacity* akan terjadi apabila keputihan telah menutupi sebagian paru – paru sehingga terlihat perubahan seperti tampaknya garis putih horizontal. Pasien yang memiliki tingkat keparahan yang tinggi akan terbentuk konsolidasi dimana paru paru akan tertutup oleh keputihan pada pemeriksaan foto thoraks (Cleverley, Piper and Jones, 2020).

Berikut adalah beberapa penilaian untuk menilai gambaran foto thoraks pada pasien COVID-19 :

1. *Brixia Score*

Penilaian Brixia Score memiliki 2 tahap untuk menganalisis gambaran paru - paru dari pasien COVID-19. Tahap pertama, gambaran paru-paru akan dibagi menjadi 6 zona dalam proyeksi dada secara frontal. Awalnya, paru - paru akan dibagi menjadi 3 zona terlebih dahulu yaitu bagian atas, tengah, dan bawah. Masing - masing bagian akan dibagi lagi 2 zona (menggunakan huruf) sehingga menjadi zona atas kanan (A), atas kiri (B),

tengah kanan (C), tengah kiri (D), bawah kanan (E), dan bawah kiri (F). Tahap selanjutnya, adalah memberikan skor 0 hingga 18. Dari setiap zona akan mendapatkan skor 0 (jika tidak terdapat abnormalitas paru - paru), 1 (jika infiltrat bagian interstitial), 2 (jika infiltrat bagian interstitial dan alveolar, predominan interstitial), 3 (jika infiltrat bagian interstitial dan alveolar, predominan alveolar) (Borghesi and Maroldi, 2020).



Gambar 2.1. Brixia Score

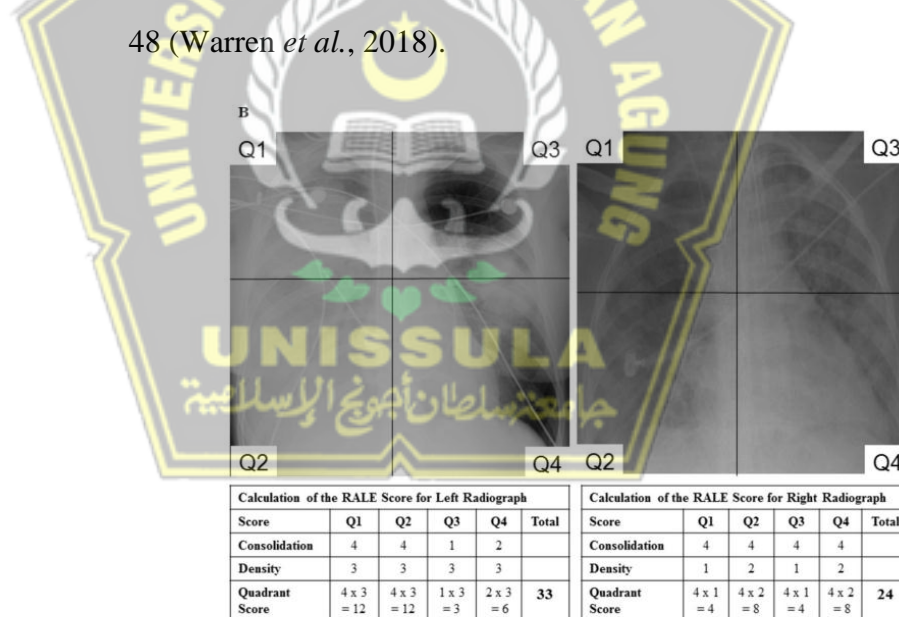
Sumber : Borghesi and Maroldi, 2020

Skor Brixia akan dibagi berdasarkan tingkatan keparahannya, yaitu dikatakan ringan apabila skornya 0 hingga 6, dikatakan sedang apabila skornya 7 hingga 12, dan dikatakan parah apabila skor yang didapat 13 hingga 18 (Abo-Hedibah, Tharwat and Elmokadem, 2021).

2. RALE Score

Penilaian *The Radiographic Assessment of Lung Oedem* (RALE) dikaitkan dengan parahnya kejadian *Acute Respiratory*

Distress Syndrome (ARDS) dan kematian. Gambar foto thoraks pasien akan dibagi menjadi 4 kuadran. Kuadran ini dibagi garis pada columna vertebralis (sebagai vertikal) dan cabang pertama bronkus sebelah kiri (sebagai horizontal). Setiap kuadran akan diberi nilai untuk konsolidasi dan densitas paru. Konsolidasi diklasifikasikan sesuai persentase konsolidasi paru yaitu 0 (tidak ada), 1 (<25%), 2 (25 - 50%), 3 (50 - 75%), dan 4 (>75%). Sedangkan untuk densitas akan diklasifikasikan sesuai kepadatannya yaitu 1 (kabur), 2 (sedang), dan 3 (padat). Sehingga, hasil skor penilaian ini akan berkisar antara 0 hingga 48 (Warren *et al.*, 2018).



Gambar 2.2. RALE Score

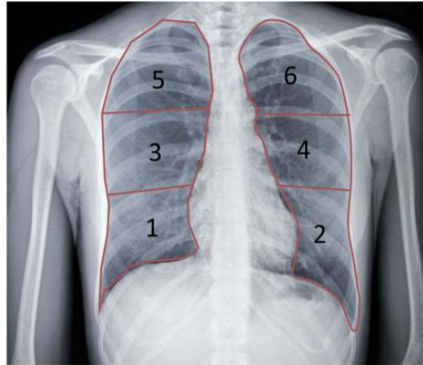
Sumber : Warren *et al.*, 2018

3. *Geographic Extent and Opacity Score*

Penilaian menggunakan *Geographic Extent and Opacity Score* dilakukan berdasarkan 2 parameter yaitu keterlibatan paru - paru dan derajat opasitasnya. Gambaran foto thoraks dari pasien akan dilihat secara menyeluruh dari paru - paru kanan dan kiri. Parameter keterlibatan paru akan dibagi menjadi 0 (tidak ada keterlibatan), 1 (keterlibatan <25%), 2 (keterlibatan 25-50%), 3 (keterlibatan 50-75%), dan 4 (keterlibatan >75%) dan memiliki nilai 0 hingga 8. Parameter opasitas akan diberi skor 0 (tidak ada), 1 (*ground glass opacity*), 2 (konsolidasi), dan 3 (*white-out*) dan memiliki nilai 0 hingga 6 (Cohen *et al.*, 2020).

4. *The Modified Chest X-Ray Scoring System*

Penilaian menggunakan *The Modified Chest X-Ray Scoring System* akan membagi gambaran foto thoraks menjadi 6 bagian sehingga setiap paru memiliki 3 bagian. Masing masing bagian akan memiliki nilai 0-2. Nilai diambil dari apakah ada keterlibatan paru atau tidak yaitu 0 (tidak ada), 1 (<50%), dan 2 (>50%) dan selanjutnya akan diklasifikasikan kembali berdasarkan tingkat keparahannya yaitu ringan jika skor 1-4, sedang jika skor 5-8, dan parah jika skor 9-12 (Setiawati *et al.*, 2021).



Gambar 2.3. The Modified Chest X-Ray Scoring Sytem
Sumber : Setiawati *et al.*, 2021

Dari keempat penilaian yang telah dibahas, peneliti menggunakan *Brixia Score* untuk menilai gambaran foto thoraks pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

2.2. *Absolute Lymphocyte Count*

2.2.1. **Limfopenia**

Inflamasi yang disebabkan oleh infeksi virus banyak memanggil sel sel imun khususnya limfosit (Koyasu and Moro, 2012). Parameter dari pemeriksaan hematologi yang paling umum ditemukan adalah limfopenia yaitu apabila ALC kurang dari $1,0 \times 10^9/L$ (Fan *et al.*, 2020). Penurunan limfosit dapat sangat terlihat pada pasien covid-19 dengan tingkat keparahan yang tinggi. SARS-CoV-2 akan menyebabkan sel limfosit terinfeksi hingga akhirnya terbunuh. Apoptosis limfosit juga akan meningkat akibat respon tubuh yang ditimbulkan dari inflamasi akibat infeksi virus

(Wiersinga *et al.*, 2020). Respon sel T akan diaktivasi karena adanya badai faktor inflamasi. Sel T CD4+ akan mengalami kerusakan akibat infeksi SARS-CoV-2. Peningkatan aktivasi yang terus menerus akan menyebabkan kelelahan pada sel T CD8+ pada tahap selanjutnya. Gangguan sel T ini akan mengurangi imunitas kekebalan antivirus pada host (Zheng *et al.*, 2020).

Limfosit yang mengalami penurunan disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 secara langsung. SARS-CoV-2 akan menempel pada reseptor *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE-2) yang berada pada limfosit sehingga memudahkan virus memasuki sel limfosit dan menghancurkannya (Yang *et al.*, 2020). Virus juga dapat menyerang organ limfatik yang lama kelamaan akan menginduksi limfopenia pada pasien COVID-19. Proliferasi limfosit akan tertekan akibat peningkatan dari kadar asam laktat yang berasal dari molekul metabolisme karena adanya gangguan metabolisme pasien COVID-19 dengan keparahan yang tinggi. (Tan *et al.*, 2020). Keparahan pada pasien COVID-19 ditunjukkan adanya peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti TNF, IL-6, dan IL-10 yang dapat menyebabkan kelelahan dari populasi sel T sehingga bisa mengurangi jumlah limfosit dalam *host* (Bleas *et al.*, 2020).

2.2.2. Pembagian ALC

Leukosit sebagai sel imunitas akan bekerja apabila tubuh terinfeksi oleh patogen terutama limfosit sebagai pertahanan terhadap infeksi virus. Penurunan limfosit berkaitan dengan adanya hiperinflamasi yang menyebabkan cedera jaringan sehingga menunjukkan adanya keparahan pada pasien COVID-19. Pemeriksaan laboratorium jumlah limfosit dapat membantu melihat perkembangan penyakit dan melihat prognosis buruk dari COVID-19 (Jesenak *et al.*, 2020).

Tabel 2.1. Klasifikasi ALC

Kelompok	<i>Absolute Lymphocyte Count</i> (sel/mm ³)	Tingkat Keparahan
I	<500	<i>Severe</i>
II	500 – 1000	<i>Mild to Moderate</i>
III	>1000	<i>No Lymphopenia</i>

Sumber : (Lee *et al.*, 2021)

2.3. ALC dengan Brixia Score Pasien COVID-19

Coronavirus disease (COVID19) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Pasien dengan gejala khas pneumonia ditemukan di Wuhan, China pada awal Desember 2019. Penyebaran virus sangat cepat dengan melalui kontak langsung, droplet yang berasal dari saluran pernapasan, tinja, bahkan melalui aerosol (Ong *et al.*, 2020; World Health

Organization (WHO), 2020). Sehingga, penyakit ini menyebabkan pandemi diseluruh dunia (Cardone *et al.*, 2020).

Virus SARS-CoV-2 memiliki ukuran berkisar 60-140 nm. Bagian menonjol dari virus ini adalah protein S yang memberikan penampilan virus menyerupai korona atau mahkota. Transmembran seperti pada protein M yang bersifat hidrofobik serta glikoprotein E (Mihaescu *et al.*, 2020). Protein S pada virus akan berikatan dengan reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) dengan tujuan memasuki dari sel inang. Reseptor ACE2 memiliki banyak tempat untuk singgah dan teridentifikasi tinggi pada sel alveolar tipe II organ paru - paru, saluran pencernaan seperti esofagus, usus halus hingga usus besar, otot jantung, sel tubulus proksimal ginjal, dan sel urothelial pada vesica urinaria. Infeksi akan dimulai ketika adanya ikatan antara ACE2 dengan Protein S dibantu oleh enzim transmembrane serin protease (TMPRSS2) dan selanjutnya akan diekspresikan ke dalam sel inangnya (Xu *et al.*, 2020; Wiersinga *et al.*, 2020) .

Siklus hidup virus dimulai dari perlekatan, penetrasi, biosintesis, pematangan, dan pelepasan. Virus dapat memasuki host dengan cara fusi pada membran atau menggunakan endositosis. RNA virus akan dilepaskan ketika virus telah berhasil masuk dalam host. Hasil replikasi RNA virus akan digunakan untuk membentuk protein virus dan dibuat matur agar terbentuk virus berikutnya. Pada akhirnya virus akan dilepaskan dan memperbanyak diri di dalam sel inangnya (Yuki, Fujiogi and Koutsogiannaki, 2020).

Setelah masuk dan bereplikasi dengan cepat, selanjutnya virus SARS-CoV-2 akan memulai menginfeksi sel inangnya hingga menuju sel endotel kapiler paru. Virus akan menyerang bagian yang memiliki banyak pengekspresian dari ACE2 yaitu pada bagian apikal dari paru - paru sel epitel di ruang alveolar. Infeksi dari virus akan mengundang sel imun dari bawaan hingga adaptif (Wiersinga *et al.*, 2020; Yuki, Fujiogi and Koutsogiannaki, 2020).

Respon imun dimulai dari datangnya makrofag, sitokin proinflamasi seperti IL6 dan IFN γ serta menarik sel limfosit T dan B. Respon tubuh muncul apabila virus memulai infeksi dengan penghancuran sel epitel saluran pernafasan (Chimal-Eguia, 2021). Virus dapat menghambat induksi produksi IFN tipe I dan III sebagai respon pertahanan awal tubuh. ACE yang tersebar luas di jaringan tubuh menyebabkan penyebaran virus akan semakin banyak (García, 2020).

Antigen virus akan memunculkan respon sel T yang telah diinduksi oleh *Antigen Presenting Cell* (APC). Setelah makrofag dan sel dendritik berhasil memfagosit virus, kemudian akan berubah menjadi sel penyaji antigen. Sel ini akan bergerak menuju saluran limfe melakukan presentasi antigen kepada sel T. Sel T CD8+ akan berperan langsung membunuh virus sedangkan sel T CD4+ akan menginduksi sel B untuk memproduksi antibodi spesifik untuk virus (Yuki, Fujiogi and Koutsogiannaki, 2020).

Badai sitokin terjadi akibat respon sitokin/kemokin dari tubuh tidak teratur setelah infeksi SARS-CoV-2. Peningkatan sitokin antara lain yaitu

interleukin (IL) 2, 7, dan 10, faktor rangsang sel koloni granulosit (G-CSF), interferon γ -inducible protein 10 (IP10), monocyte chemoattractant (MCP1), makrofag protein inflamasi alfa 1 (MIP1A), dan faktor nekrosis tumor (TNF- α). Pada pasien COVID-19 yang mengalami keparahan juga akan terlihat perubahan gambaran paru dan penurunan limfosit perifer (Zhou *et al.*, 2020).

Epitel paru yang terinfeksi virus SARS-CoV-2 akan menghasilkan sitokin IL-8. IL-8 adalah *chemoattractant* untuk neutrofil dan sel T sebagai sel imun untuk menyerang pathogen. Sel T terutama sel T sitotoksik tidak hanya membunuh virus namun juga berkaitan dengan cedera paru. Neutrofil yang berperan dalam penyerangan patogen juga dapat menyebabkan cedera paru. Infiltrasi sel imun akan nampak pada paru paru pasien COVID-19 yang parah sehingga menyebabkan kekeruhan yang akan nampak pada pemeriksaan radiologi. Peradangan dari paru paru selanjutnya akan menyebabkan kegagalan multiorgan (Wiersinga *et al.*, 2020; Yuki, Fujiogi and Koutsogiannaki, 2020).

Limfopenia akan berpengaruh pada sistem kekebalan tubuh pasien COVID-19. Penurunan sistem imun nantinya akan mengakibatkan munculnya banyak infeksi yang akan terjadi (Yang *et al.*, 2017). Penurunan dari jumlah limfosit dapat dikaitkan dengan peningkatan neutrofil. *Host* akan mudah terinfeksi oleh mikroba apabila terjadi penurunan limfosit sehingga dapat memicu perekrutan neutrofil pada jaringan (Yang *et al.*, 2020). Peningkatan neutrofil akan terlihat sebagai infiltrat dalam paru – paru

(Radermecker *et al.*, 2020). Infiltrat akan dilihat melalui pemeriksaan radiologi foto thoraks dan menggunakan sistem skoring Brixia.

2.4. Faktor yang Berkaitan dengan ALC dan *Brixia Score*

2.4.1. Faktor yang mempengaruhi *Brixia Score*

2.4.1.1. Tuberkulosis Paru

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* menyebabkan penyakit tuberkulosis (TB). Diagnosis penyakit TB ditegakkan dari adanya gejala, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Tuberkulosis yang terjadi pada orang dewasa banyak terjadi akibat pengulangan infeksi yang didapatkan pada masa anak-anak. Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* akan menginvasi bagian apikal dan posterior pada lobus atas dari paru - paru serta lobus bawah bagian depan. Pemeriksaan radiologi foto thoraks dapat melihat prognosis yang buruk apabila terbentuk efusi pada pleura. Terdapat nodul paru yang bersatu dengan lesi bulat disertai bayangan di sekitar lesi yang disebut dengan lesi satelit (William Herring, 2012).

2.4.1.2. Penyakit Paru Obstruktif Kronis

Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) adalah penyakit paru akibat adanya sumbatan pada saluran pernapasan dan rusaknya alveolus yang menyebabkan

kurangnya aliran udara. Etiologi penyakit PPOK bisa berasal dari lingkungan maupun genetik (Jung and Vij, 2021). Gambaran foto thoraks bagi pasien PPOK akan terlihat adanya bula tergantung pada lokasinya, adanya *air trapping*, dilatasi bronkus, dan penebalan dinding. (Sheikh, Coxson and Parraga, 2016).

2.4.1.3. Pneumothoraks

Pneumothoraks merupakan kegawat daruratan dimana terjadi apabila udara masuk terlalu banyak ke dalam rongga pleura. Pada gambaran foto thoraks akan terlihat pleura bagian viseral yang menjadi tipis sehingga hanya terlihat sebagai garis putih saja yang disebut *simply the visceral pleural line*. Tanda lain juga bisa terlihat apabila tidak ditemukan adanya garis paru distal ke pleura viseral dan tampak adanya udara dan cairan pada rongga pleura (William Herring, 2012).

2.4.1.4. Efusi Pleura

Efusi pleura merupakan kondisi ketika cairan terakumulasi pada rongga pleura. Cairan pleura yang berlebihan ini dipengaruhi dari posisi pasien, gravitasi, jumlah cairan, dan derajat elastisitas paru. Akumulasi cairan dapat terjadi karena 3 hal, yaitu adanya pembentukan cairan yang berlebih, berkurangnya absorpsi cairan pada

rongga pleura, dan berpindahnya cairan peritoneal ke dalam pleura (William Herring, 2012).

2.4.1.5. Keganasan paru

Keganasan pada paru dapat dibedakan berdasarkan letak anatomisnya dan pada gambaran histopatologinya. Klasifikasi sesuai letak anatomisnya, yaitu keganasan sentral dan keganasan perifer. Klasifikasi sesuai gambaran histopatologi yaitu kanker paru-paru sel kecil dan kanker paru-paru non sel kecil termasuk karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma, dan karsinoma sel besar. Gambaran konsolidasi dengan kavitas dapat ditemukan pemeriksaan foto thoraks dengan kecurigaan keganasan paru (Panunzio and Sartori, 2020).

2.4.1.6. Edema paru

Edema paru dikarenakan adanya 2 penyebab yaitu berasal dari kardiogenik dan non-kardiogenik. Edema paru kardiogenik melibatkan adanya hemodinamik paru disertai tekanan kapiler yang tinggi, keadaan ini dapat terjadi ketika adanya gagal jantung akut (Dobbe *et al.*, 2019). Etiologi edema paru nonkardiogenik dapat disebabkan akibat proses inflamasi seperti sepsis, pankreatitis, aspirasi lambung, transfusi darah, trauma dada, dan overdosis dari obat (Soos., 2021). Penyakit lain seperti *chronic kidney disease*

(CKD) dapat memunculkan kelainan pada paru yaitu edema paru karena sistem pernapasan akan mengkompensasi kerusakan asam basa dari ginjal (Pertiwi *et al.*, 2015). Gambaran khas dari edema paru pada pemeriksaan radiologi didapatkan adanya penebalan septum interlobaris, gambaran *cuffing* pada peribronchial, efusi pleura, dan terdapat cairan pada celah (William Herring, 2012).

2.4.1.7. Ateletaksis

Atelektasis merupakan salah satu penyakit paru-paru yang disebabkan karena tidak adanya udara dalam paru-paru (Wijaya, 2021). Kelainan paru-paru ini akan menyebabkan perubahan pada gambaran foto thoraks. Radiografi pemeriksaan pada atelektasis akan terlihat penurunan transmisi cahaya dan terlihat adanya konsolidasi dengan kepadatan tinggi (Zhou *et al.*, 2022).

2.4.2. Faktor yang mempengaruhi Absolute Lymphocyte Count

Penurunan limfosit pada peredaran darah dapat terjadi karena adanya perpindahan sel yang masuk dalam jaringan. Penurunan limfosit juga bisa menjadi penanda buruknya dari penyakit seperti infeksi virus influenza, penyakit paru obstruktif kronis, penyakit jantung, dan keganasan. Limfosit meningkat atau limfositosis terjadi jika adanya kewajiban tubuh dalam merespon adanya kerusakan yang terjadi. Peningkatan ini dapat terjadi apabila seseorang terjadi

infeksi mononukleus, infeksi virus, dan leukemia limfatik (Niu *et al.*, 2022; Widyastuti *et al.*, 2014).

Terdapat beberapa penyakit yang berkaitan dengan *Absolute Lymphocyte Count*, yaitu :

2.4.2.1. HIV

Human Immunodeficiency Virus merupakan virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh khususnya limfosit (Prawansa Amran, 2019). Apabila seseorang terinfeksi oleh virus HIV maka lama kelamaan akan mengalami penurunan limfosit CD4+. Penurunan CD4+ menunjukkan adanya tingkat keparahan yang tinggi atau menunjukkan tingginya *viral load* pada pada pengidap HIV (Yasirin *et al.*, 2014).

2.4.2.2. Keganasan darah

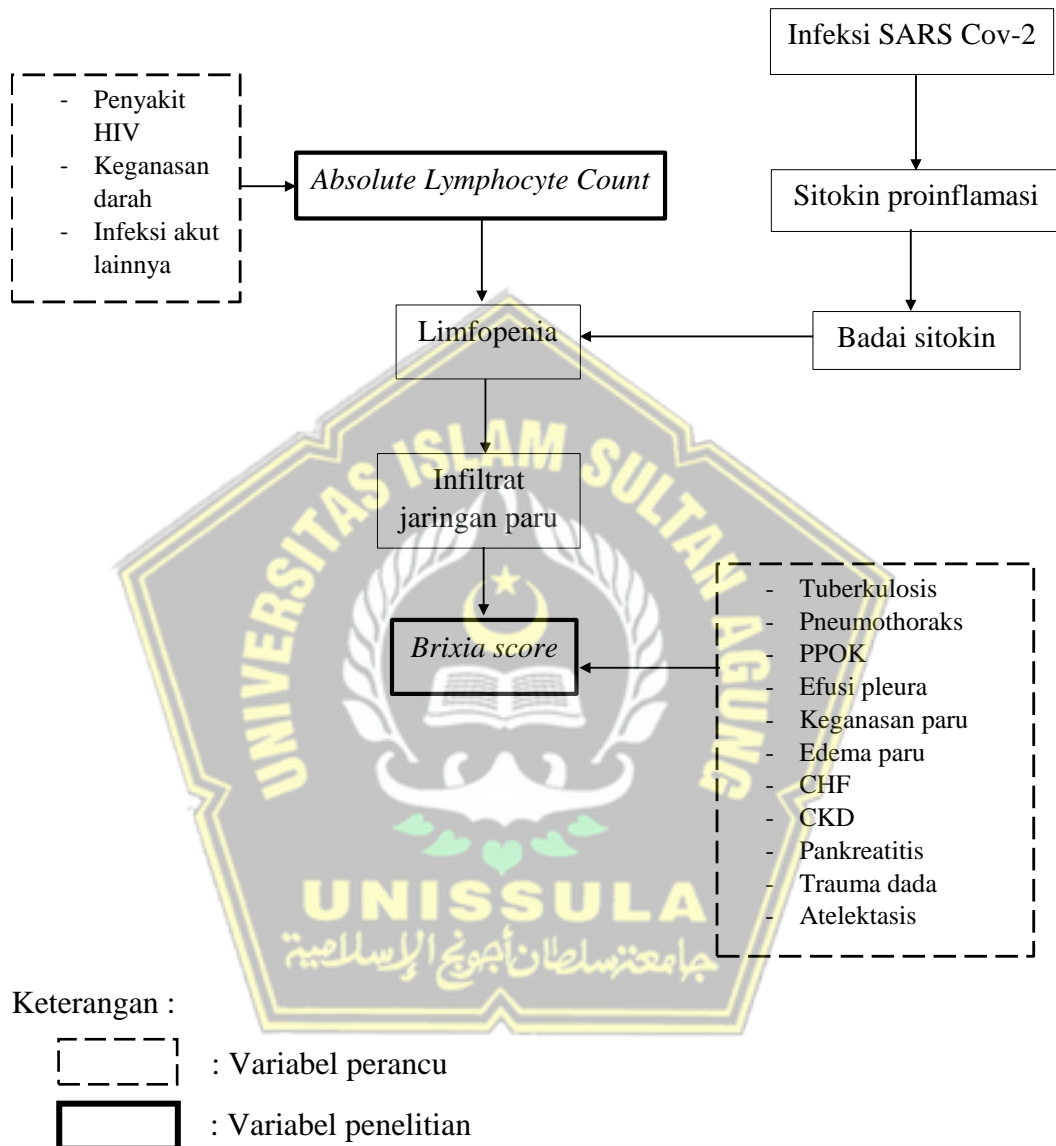
Sebagian besar dari penyakit keganasan akan menyebabkan peningkatan dari limfosit atau yang disebut juga dengan limfositosis. Terlihat pada penyakit keganasan seperti *chronic lymphoid leukaemias*, *acute lymphoblastic leukaemia*, dan *non-hodgkin lymphoma*. Penurunan limfosit atau limfopenia juga dapat terjadi pada keganasan yaitu *hodgkin lymphoma* (Hoffbrand, 2016).

2.4.2.3. Infeksi

Peningkatan jumlah limfosit dapat terjadi jika seseorang terkena infeksi baik akut maupun kronik. Infeksi bakteri akut yang menyebabkan limfositosis termasuk pada penyakit pertussis sedangkan untuk infeksi virus akut yang menyebabkan limfositosis termasuk rubella, mumps, cytomegalovirus, herpes simpleks atau herpes zooster. Pada infeksi kronik dapat terjadi limfositosis pada tuberculosis, sifilis, dan toxoplasmosis (Hoffbrand, 2016).



2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.4. Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.5. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Terdapat hubungan antara *Absolute Lymphocyte Count* dengan *Brixia Score* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian observasional analitik dan menggunakan rancangan penelitian *cross sectional*.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1 Variabel bebas

Absolute Lymphocyte Count

3.2.1.2 Variabel terikat

Brixia Score pasien COVID-19

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. *Absolute Lymphocyte Count*

Absolute Lymphocyte Count merupakan parameter

keparahan COVID-19. Peneliti akan mengambil data sekunder yang diambil dari data rekam medis pasien terkonfirmasi positif COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang lalu memasukkan data *Absolute Lymphocyte Count*.

Absolute Lymphocyte Count akan dibagi dalam 3 kelompok yaitu :

>1000 sel/mm ³	: Normal
500-1000 sel/mm ³	: Ringan hingga sedang
<500 sel/mm ³	: Berat

(Lee *et al.*, 2021)

Skala yang digunakan adalah skala data ordinal

3.2.2.2. *Brixia Score*

Brixia score adalah penilaian secara semi kuantitatif untuk keterkaitan pada paru paru pasien terkonfirmasi positif COVID-19. Penilaian foto thoraks akan dibaca oleh 1 orang dokter spesialis radiologi. Skoring *Brixia* didapatkan dari gambaran paru – paru pada foto toraks yang akan dibagi 6 zona, zona atas (A dan D), zona tengah (B dan E), dan zona bawah (C dan F). Setiap zona akan dinilai berdasarkan keterlibatan paru yaitu :

Ditemukan infiltrat di intersitial : 1

Ditemukan infiltrat di interstitial dan alveolar : 2

Ditemukan infiltrat di infiltrat dan alveolar (dominan alveolar) : 3

Brixia score akan mendapat nilai dari mulai 0 hingga 18.

Penilaian akan terbagi atas keparahannya yaitu (Abo-Hedibah, Tharwat and Elmokadem, 2021):

Ringan : 0 hingga 6

Sedang : 7 hingga 12

Parah : 13 hingga 18

(Abo-Hedibah, Tharwat and Elmokadem, 2021)

Skala data yang digunakan adalah skala data ordinal.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

3.3.1.1 Populasi Target

Pasien COVID-19

3.3.1.2 Populasi Terjangkau

Pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang tahun 2020 – 2021.

3.3.2. Sampel

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang berusia lebih dari 18 tahun.
2. Pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang sudah melakukan pemeriksaan radiologi foto toraks.
3. Pasien COVID-19 dengan data rekam medis yang terdapat data ALC.

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang memiliki riwayat penyakit tuberkulosis, pneumothoraks, penyakit paru obstruktif kronis, efusi pleura, keganasan

paru, edema paru, *cardiac heart failure*, *chronic kidney disease*, pankreatitis, trauma dada, dan atelektasis berdasarkan *resume* medis pasien.

2. Pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang memiliki riwayat penyakit HIV, pasien dengan keganasan darah, dan infeksi akut lainnya berdasarkan *resume* medis pasien.

3.3.2.3. Besar Sampel

Untuk pengambilan sampel, penelitian ini menggunakan *purposive sampling* dengan sampel adalah pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusif. Penelitian ini adalah penelitian korelasi dengan skala ordinal-ordinal yang menggunakan rumus untuk besar sampel (Dahlan, 2012) :

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

Keterangan :

Z_{α} = Deviat baku dari kesalah tipe 1

Z_{β} = Deviat baku dari kesalahn tipe 2

\ln =Eksponensial atau log dari bilangan natural

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna. Nilainya ditetapkan peneliti.

Dengan menggunakan rumus tersebut maka dapat diperoleh jumlah sampel :

$$n = \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})}{0,5 \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right]^2 + 3 = \left[\frac{(1,960 + 0,842)}{0,5 \ln \left(\frac{1+0,4}{1-0,4} \right)} \right]^2 + 3 = 47$$

Keterangan :

n = Jumlah subjek

Z_{α} = 1,960

Z_{β} = 0,842

r = 0,4

3.4. Data Penelitian

Dalam penelitian ini, diperoleh dari rekam medis pasien yang dimiliki oleh rumah sakit, yaitu :

- a. Identitas pasien
- b. Hasil pemeriksaan laboratorium yaitu *Absolute Lymphocyte Count*
- c. Hasil pemeriksaan radiologi foto thoraks pasien COVID-19

3.5. Instrumen Penelitian

Rekam medis pasien dan rontgen foto thoraks pasien.

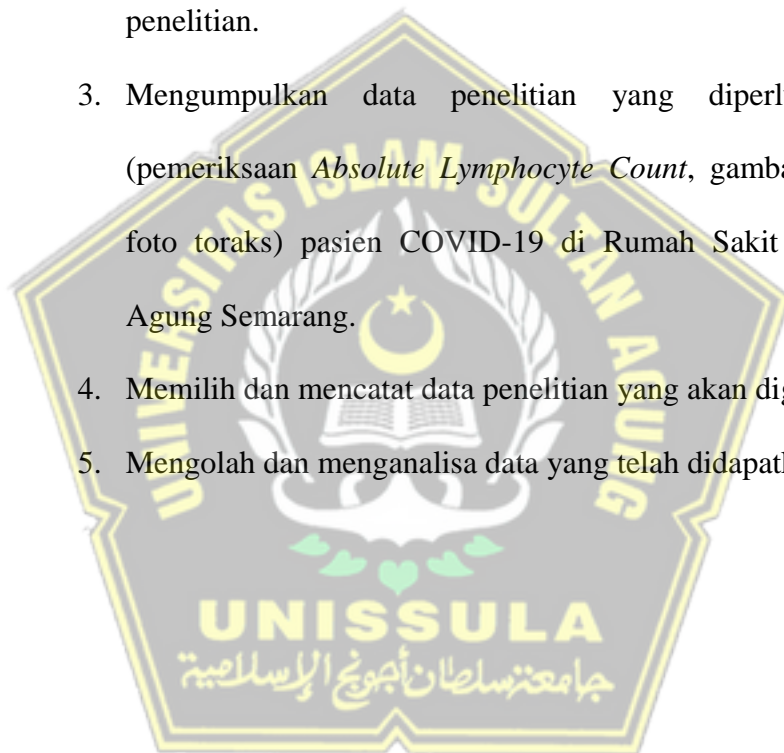
3.6. Cara Penelitian

3.6.1. Perencanaan Penelitian

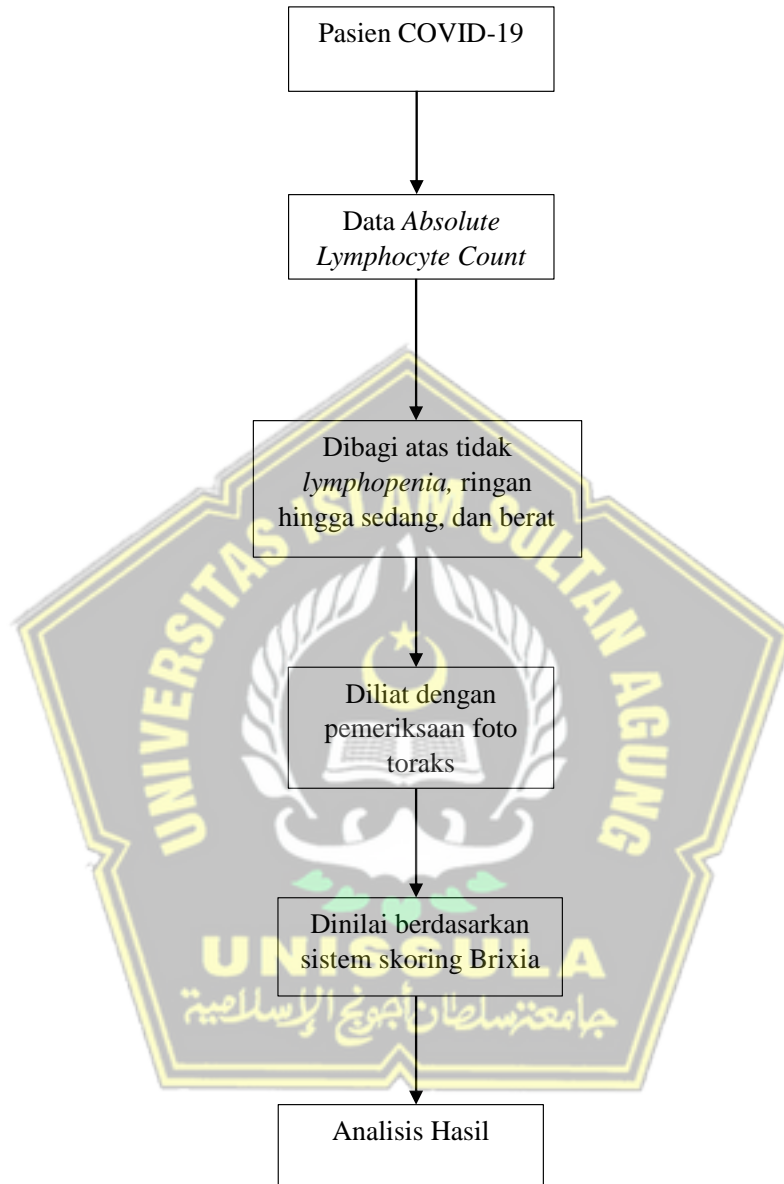
Terdapat beberapa hal yang harus ditentukan terlebih dahulu sebelum penelitian dilaksanakan, yaitu merumuskan masalah, studi pendahuluan, penentuan populasi, sampel, dan metode penelitian.

3.6.2. Pelaksanaan Penelitian

1. Membuat surat perjanjian dengan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang terkait dengan pelaksanaan penelitian.
2. Membuat surat perizinan kepada Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang terkait dengan tempat dilaksanakannya penelitian.
3. Mengumpulkan data penelitian yang diperlukan seperti (pemeriksaan *Absolute Lymphocyte Count*, gambaran radiologi foto toraks) pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
4. Memilih dan mencatat data penelitian yang akan digunakan
5. Mengolah dan menganalisa data yang telah didapatkan.



3.7. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.8. Tempat dan Waktu Penelitian

a. Tempat Penelitian

Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

b. Waktu penelitian

Juli – September 2022.

3.9. Pengolahan Data

Terdapat 4 tahap dalam pengelolaan data pada penelitian ini, yaitu :

3.9.1. Editing

Pada tahap ini akan dilakukan pemeriksaan kembali data yang didapatkan dari rekam medis.

3.9.2. Coding

Untuk mempermudah memasukkan data yang sudah didapatkan maka dilakukan pemberian kode yang akan merubah data dalam bentuk angka.

3.9.3. Processing

Data yang diperoleh dimasukkan ke dalam sistem yang terdapat pada komputer supaya data dapat diproses dan dianalisis.

3.9.4. Cleaning

Data-data yang telah diproses dan dianalisa dapat dilakukan pengecekan kembali agar meminimalisir kesalahan yang terjadi.

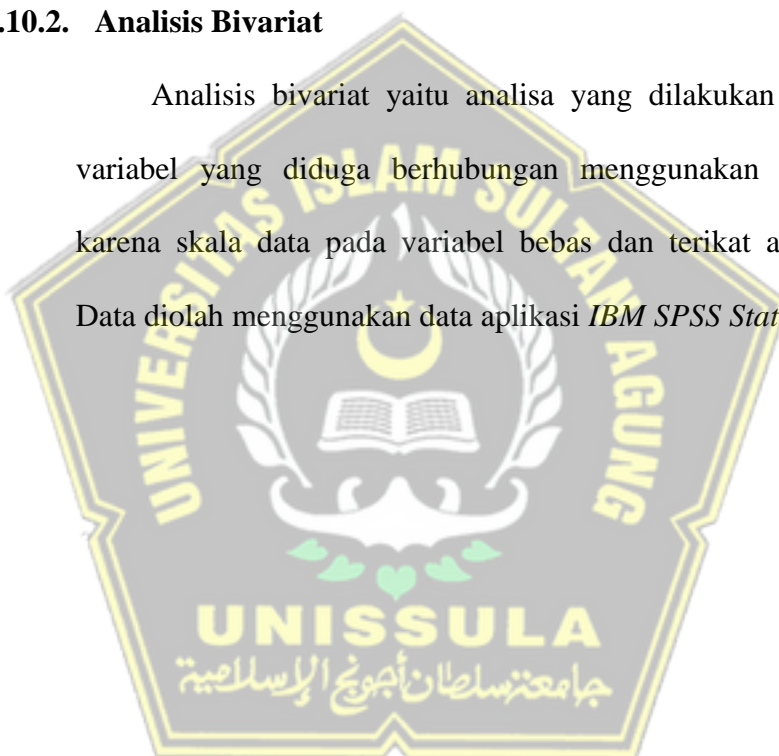
3.10. Analisis Hasil

3.10.1. Analisis Univariat

Analisis Univariat adalah gambaran distribusi frekuensi dari masing-masing variabel bebas dan terikat yaitu *Absolute Lymphocyte Count* dan *Brixia Score*.

3.10.2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat yaitu analisa yang dilakukan terhadap dua variabel yang diduga berhubungan menggunakan uji Spearman karena skala data pada variabel bebas dan terikat adalah ordinal. Data diolah menggunakan data aplikasi *IBM SPSS Statistics 25*.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Sampel penelitian ini didapatkan dari bagian rekam medis dan instalasi radiologi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Juni 2020 hingga bulan September 2021. Pengambilan sampel yang digunakan adalah dengan teknik *purposive sampling* dengan mempertimbangkan kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dilakukan analisis. Berdasarkan data tersebut, pasien terkonfirmasi COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berjumlah 60 pasien.

4.1.1. Analisis Univariat

Tabel 4.1. Distribusi Frekuensi Usia

Kelompok Usia (tahun)	Jumlah	Persentase (%)
<50	38	63,3%
≥50	22	36,7%

Sumber: Data diolah, 2022.

Sampel penelitian diambil dari pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang berusia >18 tahun. Tabel 4.1 menunjukkan bahwa sampel pada penelitian ini membagi kelompok usia menjadi dua, yaitu <50 tahun dan ≥50 tahun (Biswas *et al.*, 2021). Pasien pada penelitian ini memiliki usia ≥50 tahun dengan jumlah 38 pasien (63,3%) dan pasien yang berusia <50 tahun berjumlah 22 (36,6%).

Tabel 4.2. Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah	Persentase (%)
Pria	25	41,7
Wanita	35	58,3

Sumber : Data diolah, 2022.

Distribusi frekuensi jenis kelamin pada Tabel 4.2 terlihat bahwa jenis kelamin terbanyak pada sampel penelitian ini adalah wanita yang berjumlah 35 pasien (58,3%) dan untuk jenis kelamin pria berjumlah 25 pasien (41,6%) dengan total 60 pasien.

Tabel 4.3. Distribusi Frekuensi Absolute Lymphocyte Count

Absolute Lymphocyte Count	Jumlah	Persentase (%)
Normal	45	75
Ringan hingga sedang	14	23,2
Berat	1	1,7

Sumber : Data diolah, 2022.

Berdasarkan Tabel 4.3 terlihat bahwa distribusi *Absolute Lymphocyte Count* pada klasifikasi normal mendapatkan sampel sebanyak 45 pasien dengan persentase 75%. *Absolute Lymphocyte Count* dengan tingkatan ringan hingga sedang mendapatkan 14 pasien dengan persentase 23,2% dan untuk klasifikasi berat hanya mendapatkan 1 pasien dengan persentase 1,7%.

Tabel 4.4. Distribusi dan Frekuensi Brixia score

Brixia Score	Jumlah	Persentase (%)
Ringan	29	48,3
Sedang	24	40
Parah	7	11,7

Distribusi skor brixia terbanyak terdapat pada klasifikasi ringan yaitu sebanyak 29 pasien dengan persentase 48,3%. Klasifikasi sedang *brixia score* mendapatkan sampel 24 pasien dengan persentase 40% dan data paling sedikit yaitu pada klasifikasi parah didapatkan 7 pasien dengan persentase 11,7 %.

4.1.2. Analisis Bivariat

Hasil Analisis bivariat bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan dan berapa besar keeratan dari *Absolute Lymphocyte Count* dengan *Brixia Score* pada pasien terkonfirmasi COVID-19. Uji yang digunakan dalam analisis ini adalah uji spearman.

Tabel 4.5. Hasil Tabulasi Silang ALC dengan Skor Brixia

		ALC				<i>P-value</i>	Koefisien Korelasi
		Normal	Ringan hingga Sedang	Berat	Total		
Brixia Score	Ringan	27 93.1%	2 6.9%	0 0.0%	29 100.0%	.000***	.462
	Sedang	16 66.7%	7 29.2%	1 4.2%	24 100.0%		
	Parah	2 28.6%	5 71.4%	1 1.7%	7 100.0%		

***. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed). Test with Spearman rho correlation.*

Berdasarkan hasil uji analisis bivariat menggunakan korelasi spearman mendapatkan koefisien korelasi bersifat positif

yang berarti kedua variabel berkorelasi secara searah dengan hasil ($r=0.462$) bermakna keeratan korelasi derajat sedang yang dibuktikan dengan uji analisis spearman mendapat ($p\text{-value}<0.05$), sehingga dapat disimpulkan adanya korelasi antara *Absolute Lymphocyte Count* dengan *Brixia Score* pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

4.2. Pembahasan

Penelitian ini terdiri dari 60 pasien terkonfirmasi positif COVID-19 pada bulan Juni 2020 hingga bulan September 2021 dan sudah memenuhi dari kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. COVID-19 memiliki beberapa faktor resiko yang dapat memengaruhi antara lain usia, jenis kelamin, dan penyakit komorbid. Pasien COVID-19 yang memiliki usia tua akan beresiko menjadi lebih parah karena adanya penurunan produksi sel B dan sel T (Kang and Jung, 2020). Kelompok usia yang paling banyak dalam penelitian ini adalah usia <50 tahun yaitu sebanyak 38 dari 60 pasien. Hal ini tidak selaras dengan penelitian Biswas *et al.*, 2021 yang membagi pasien berdasarkan 2 kelompok dan didapatkan terbanyak adalah usia ≥ 50 tahun. Studi sebelumnya juga menghubungkan mortalitas dengan usia ≥ 50 tahun. Penyakit komorbiditas seperti diabetes melitus, penyakit pernafasan, penyakit jantung, penyakit ginjal, dan kanker menjadikan adanya perbedaan hasil pada penelitian karena kriteria eksklusi dalam penelitian ini. Usia tua adalah populasi yang sangat rentan terkena infeksi hingga menjadi parah

bahkan mencapai kematian karena sangat dikaitkan dengan adanya kondisi kesehatan seperti penyakit komorbiditas (Sanyaolu *et al.*, 2020).

Jenis kelamin juga termasuk dalam faktor resiko terpaparnya COVID-19. Jenis kelamin pria juga menunjukkan adanya progresivitas keparahan yang lebih buruk dibandingkan wanita karena adanya reseptor ACE2 pada sel testis dibandingkan pada sel ovarium (The Lancet, 2020). Sebagian besar sampel penelitian ini adalah berjenis kelamin wanita yang terpapar COVID-19 dengan jumlah 35 pasien (58,3%). Hal ini tidak sesuai dengan literatur yang ada bahwa pria lebih berpotensi terpapar COVID-19 (Ernawati, 2021) karena pada penelitian ini jumlah distribusi sampel antara pria dan wanita tidak seimbang.

Pemeriksaan darah rutin ALC dapat digunakan sebagai penilaian keparahan dari COVID-19. ALC yang rendah berbanding lurus dengan sistem imun. Penurunan dari limfosit didasari karena penghancuran sel limfosit secara langsung maupun tidak langsung oleh SARS-Cov2 (Yang *et al.*, 2020). Pasien COVID-19 dikatakan mengalami perburukan apabila memiliki jumlah ALC <500 sel/mm³ (Lee *et al.*, 2021). ALC akan menurun secara progresif sesuai perburukan pasien sehingga ALC dapat dijadikan indikator perkembangan penyakit (Jin *et al.*, 2020).

Hasil penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung menunjukkan bahwa ALC sebagian besar termasuk dalam klasifikasi normal. Penelitian oleh Lee *et al.*, 2021 menyatakan *lymphopenia* dapat digunakan sebagai prediktor *outcome* COVID-19. Penelitian tersebut

dengan sampel golongan *lymphopenia* berat sebanyak 2,7% mengambil sampel yang juga memiliki penyakit komorbid seperti penyakit ginjal kronik, diabetes melitus, penyakit autoimun, dan penyakit jantung kronik sedangkan pada penelitian di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang mengeksklusikan beberapa penyakit yang mungkin dapat mengubah hasil ALC selain karena COVID-19.

Modalitas utama dalam evaluasi COVID-19 dengan mudah dan cepat dapat menggunakan pemeriksaan foto thoraks. Perubahan gambaran foto thoraks pasien COVID-19 dimulai dari adanya bayangan pada bagian interstitial dan kemudian berkembang menjadi kekeruhan hingga terbentuk infiltrat. Konsolidasi paru akan terlihat pada kasus yang parah (Wang Zhou, 2020). Salah satu penilaian foto thoraks adalah dengan menggunakan *brixia score* untuk menilai seberapa banyak dan tersebar infiltrat (Latif, 2022). Penelitian yang dilakukan oleh Maroldi *et al.*, 2021 menunjukkan bahwa adanya korelasi yang kuat untuk menilai keparahan penyakit dan prognosis COVID-19 menggunakan *brixia score*. Prediksi kematian dari COVID-19 dapat juga dinilai menggunakan *brixia score* sesuai dengan penelitian yang dilakukan dengan didapatkan ($p=0.000$) di Rumah Sakit Al Islam Bandung (Setiapriagung, Tresnasari and Yulianto, 2022).

Pemeriksaan foto thoraks dapat dipakai sebagai skrining awal adanya COVID-19 sekaligus melihat derajat keparahan yang terjadi. Jumlah ALC rendah dapat dikaitkan dengan banyaknya infiltrat pada foto thoraks yang dapat dinilai menggunakan *brixia score*. Hasil penelitian yang dilakukan di

Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang mendapatkan hasil $p = 0,000$ dengan $r = 0,462$ yang menunjukkan adanya korelasi antara *Absolute Lymphocyte Count* dan *Brixia score* dengan keeratan korelasi dalam tingkatan sedang. Sesuai literatur yang ada bahwa penurunan limfosit atau terjadi perburukan dari pasien COVID-19 memungkinkan adanya perubahan pada pemeriksaan foto thoraks paru-paru pasien COVID-19 (Kwiecień *et al.*, 2020). Sejauh ini penelitian yang mengaitkan ALC dan Brixia Score masih sangat terbatas.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yaitu data yang digunakan adalah data sekunder berupa rekam medis sehingga informasi yang didapatkan hanya terbatas dalam menganalisa variabel perancu yang mungkin dapat mempengaruhi dari hasil penelitian. Penelitian ini menggunakan pengambilan sample dengan teknik *purposive sampling* dimana pengambilan sampel sesuai dengan karakteristik yang diinginkan oleh peneliti sehingga kurang dapat digeneralisasikan untuk masyarakat secara luas. Desain penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* dimana pengukuran hanya dilakukan sekali dan tidak diadakan adanya follow-up pada sampel penelitian sehingga tidak menggambarkan dari perjalanan penyakit yaitu COVID-19.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian observasional analitik Hubungan *Absolute Lymphocyte Count* dengan *Brixia Score* pada pasien terkonfirmasi positif COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang, dapat disimpulkan beberapa hal yaitu sebagai berikut :

- 5.1.1 Terdapat hubungan *Absolute Lymphocyte Count* dengan *Brixia score* pada pasien terkonfirmasi COVID-19 dibuktikan dengan uji analisis Spearman mendapatkan ($p\text{-value}=0.000$) dan hasil koefisien korelasi ($r=0.462$) bermakna keeratan korelasi sedang.
- 5.1.2 Jumlah *Absolute Lymphocyte Count* di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang terbanyak pada klasifikasi normal yaitu sebanyak 45 pasien dari total 60 pasien. Klasifikasi ringan hingga sedang berjumlah 14 pasien dan hanya terdapat 1 orang yang termasuk dalam klasifikasi berat.
- 5.1.3 Penilaian Skor Brixia penelitian ini mendapatkan jumlah terbanyak pada klasifikasi ringan yaitu sebanyak 29 pasien dan paling sedikit yaitu klasifikasi parah dengan jumlah 7 pasien dari total 60 sampel penelitian.

5.2. Saran

- 5.2.1. Penelitian selanjutnya dapat menggunakan total sampling agar meminimalisir timbulnya dari bias pada penelitian.
- 5.2.2. Penelitian selanjutnya yang mengangkat tema hubungan antara *Absolute Lymphocyte Count* dan *Brixia Score* dapat menggunakan kohort prospektif agar dapat meneliti kepada pasien secara langsung dan mendapatkan data yang lebih lengkap.



DAFTAR PUSTAKA

- Abo-Hedibah, S. A., Tharwat, N. and Elmokadem, A. H. (2021) 'Is chest x-ray severity scoring for covid-19 pneumonia reliable?', *Polish Journal of Radiology*, 86(1), pp. e432–e439. doi: 10.5114/pjr.2021.108172.
- Ambar, N. S. (2021) 'Diagnosis Laboratorium pada COVID-19', *Fkums*, pp. 13–25.
- Araya, S. *et al.* (2021) 'The magnitude of hematological abnormalities among covid-19 patients in Addis Ababa, Ethiopia', *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 14, pp. 545–554. doi: 10.2147/JMDH.S295432.
- Bardoel, B. W. *et al.* (2014) 'The balancing act of neutrophils', *Cell Host and Microbe*, 15(5), pp. 526–536. doi: 10.1016/j.chom.2014.04.011.
- Biswas, M. *et al.* (2021) 'Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Intervirolgy*, 64(1), pp. 36–47. doi: 10.1159/000512592.
- Blears, E. *et al.* (2020) 'In brief', *Current Problems in Surgery*, 57(6), p. 2020. doi: 10.1016/j.cpsurg.2020.100781.
- Borghesi, A. and Maroldi, R. (2020) 'COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression', *Radiologia Medica*, 125(5), pp. 509–513. doi: 10.1007/s11547-020-01200-3.
- Cardone, M. *et al.* (2020) 'Lessons Learned to Date on COVID-19 Hyperinflammatory Syndrome: Considerations for Interventions to Mitigate SARS-CoV-2 Viral Infection and Detrimental Hyperinflammation', *Frontiers in Immunology*, 11(December 2019). doi: 10.3389/fimmu.2020.01131.
- Chimal-Eguia, J. C. (2021) 'Mathematical model of antiviral immune response against the covid-19 virus', *Mathematics*, 9(12). doi: 10.3390/math9121356.
- Cleverley, J., Piper, J. and Jones, M. M. (2020) 'The role of chest radiography in confirming covid-19 pneumonia', *The BMJ*, 370. doi: 10.1136/bmj.m2426.
- Cohen, J. P. *et al.* (2020) 'Predicting COVID-19 Pneumonia Severity on Chest X-ray With Deep Learning', *Cureus*, 12(7). doi: 10.7759/cureus.9448.
- Dahlan, M. S. (2012) *Langkah - langkah membuat proposal penelitian bidang kedokteran dan kesehatan*. Jakarta: Sagung Seto.
- Dobbe, L. *et al.* (2019) 'Cardiogenic Pulmonary Edema', *American Journal of the Medical Sciences*, 358(6), pp. 389–397. doi: 10.1016/j.amjms.2019.09.011.

- Ernawati, A. (2021) 'Tinjauan Kasus COVID-19 Berdasarkan Jenis Kelamin, Golongan Usia, dan Kepadatan Penduduk di Kabupaten Pati', *Jurnal Litbang: Media Informasi Penelitian, Pengembangan dan IPTEK*, 17(2), pp. 131–146. doi: 10.33658/jl.v17i2.280.
- Fan, B. E. *et al.* (2020) 'Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection', *American Journal of Hematology*, 95(6), pp. E131–E134. doi: 10.1002/ajh.25774.
- García, L. F. (2020) 'Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19', *Frontiers in Immunology*, 11(June), pp. 4–8. doi: 10.3389/fimmu.2020.01441.
- Godement, M. *et al.* (2021) 'Neutrophil Extracellular Traps in SARS-CoV2 Related Pneumonia in ICU Patients: The NETCOV2 Study', *Frontiers in Medicine*, 8(February), pp. 1–9. doi: 10.3389/fmed.2021.615984.
- 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.
- Hoffbrand, A. V. (2016) *Hoffbrand's Essential Haematology*. 7th edn. John Wiley & Sons Limited.
- Hu, L. and Wang, C. (2020) 'Radiological role in the detection, diagnosis and monitoring for the coronavirus disease 2019 (COVID-19)', *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(8), pp. 4523–4528. doi: 10.26355/eurrev_202004_21035.
- Ibrahim, T. M., Rambert, G. and Berhimon, S. (2021) 'Gambaran ALC dan NLR pada Wanita Hamil Trimester 3 yang Terkonfirmasi Positif SARS-CoV-2 di RSUP Prof. R. D. Kandou Periode Juli – September 2020', *Jurnal e-Biomedik*, 9(1), pp. 107–111. doi: 10.35790/ebm.v9i1.31859.
- Jesenak, M. *et al.* (2020) 'Immune Parameters and COVID-19 Infection – Associations With Clinical Severity and Disease Prognosis', 10(June), pp. 1–10. doi: 10.3389/fcimb.2020.00364.
- Jin, A. *et al.* (2020) 'Clinical characteristics of patients diagnosed with COVID-19 in Beijing', *Biosafety and Health*, 2(2), pp. 104–111. doi: 10.1016/j.bsheal.2020.05.003.
- Jung, T. and Vij, N. (2021) 'Early diagnosis and real-time monitoring of regional lung function changes to prevent chronic obstructive pulmonary disease progression to severe emphysema', *Journal of Clinical Medicine*, 10(24). doi: 10.3390/jcm10245811.

- Kang, S. J. and Jung, S. I. (2020) 'Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19', *Infection and Chemotherapy*, 52(2), pp. 154–164. doi: 10.3947/ic.2020.52.2.154.
- Koyasu, S. and Moro, K. (2012) 'Role of innate lymphocytes in infection and inflammation', *Frontiers in Immunology*, 3(MAY), pp. 1–13. doi: 10.3389/fimmu.2012.00101.
- Kwiecień, I. *et al.* (2020) 'Maturation of T and B Lymphocytes in the Assessment of the Immune Status in COVID-19 Patients', *Cells*, 9(12). doi: 10.3390/cells9122615.
- Latif, O. S. (2022) 'Sistem Skoring Foto X-Ray Toraks untuk Menentukan Tingkat Keparahan Pneumonia COVID-19', *Cermin Dunia Kedokteran*, 49(2), p. 112. doi: 10.55175/cdk.v49i2.1734.
- 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.
- Li, S. *et al.* (2020) 'Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19', *JCI Insight*, 5(12). doi: 10.1172/jci.insight.138070.
- Lippi, G. and Plebani, M. (2020) 'The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(7), pp. 1063–1069. doi: 10.1515/cclm-2020-0240.
- Maroldi, R. *et al.* (2021) 'Which role for chest x-ray score in predicting the outcome in COVID-19 pneumonia?', *European Radiology*, 31(6), pp. 4016–4022. doi: 10.1007/s00330-020-07504-2.
- Mihaescu, G. *et al.* (2020) 'SARS-CoV-2: From structure to pathology, host immune response and therapeutic management', *Microorganisms*, 8(10), pp. 1–28. doi: 10.3390/microorganisms8101468.
- Mus, R. *et al.* (2021) 'Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID-19', *Jurnal Kesehatan Vokasional*, 5(4), p. 242. doi: 10.22146/jkesvo.58741.
- Niu, J. *et al.* (2022) 'Lymphopenia as a Predictor for Adverse Clinical Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19: A Single Center Retrospective Study of 4485 Cases'.
- Ong, S. W. X. *et al.* (2020) 'Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a Symptomatic Patient', *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(16), pp. 1610–1612. doi: 10.1001/jama.2020.3227.

- Panunzio, A. and Sartori, P. (2020) 'Lung Cancer and Radiological Imaging', *Current Radiopharmaceuticals*, 13(3), pp. 238–242. doi: 10.2174/1874471013666200523161849.
- PDPI *et al.* (2020) *Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020, Pedoman Tatalaksana COVID-19*. Available at: <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>.
- Pertiwi, A. *et al.* (2015) 'Dampak Hemodialisis terhadap Fungsi Paru Penderita Penyakit Ginjal Kronik dengan Hemodialisis Rutin di RS H . Adam Malik dan', 2(1).
- Prakash, A. *et al.* (2020) 'The Syndromic Spectrum of COVID-19 and Correlates of Admission Parameters with Severity-outcome Gradients : A Retrospective Study', (November).
- Prawansa Amran, A. W. A. Q. (2019) 'Analisis Jumlah Pemeriksaan Limfosit Pada Penderita HIV', 10(1), pp. 28–34.
- Radermecker, C. *et al.* (2020) 'Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway , interstitial , and vascular compartments in severe COVID-19', 217(12).
- Salvatore, C. *et al.* (2021) 'Artificial intelligence applied to chest x-ray for differential diagnosis of covid-19 pneumonia', *Diagnostics*, 11(3). doi: 10.3390/diagnostics11030530.
- Sanyaolu, A. *et al.* (2020) 'Comorbilidad y su impacto en pacientes con COVID-19', *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2, pp. 1069–1076. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314621/?report=reader>.
- SATGAS PENANGANAN COVID-19 (2022) *Analisis Data COVID-19 Mingguan Satuan Tugas per 06 Maret 2022*.
- Setiapriagung, D., Tresnasari, C. and Yulianto, F. A. (2022) 'Brixia Score for Predicting Mortality and Length of Stay in COVID-19 Confirmed Patients at the Hospital in Bandung', *Global Medical & Health Communication (GMHC)*, 10(1), pp. 49–55. doi: 10.29313/gmhc.v10i1.8893.
- Setiawati, R. *et al.* (2021) 'Modified chest X-ray scoring system in evaluating severity of COVID-19 patient in dr. Soetomo general hospital Surabaya, Indonesia', *International Journal of General Medicine*, 14, pp. 2407–2412. doi: 10.2147/IJGM.S310577.
- Sheikh, K., Coxson, H. O. and Parraga, G. (2016) 'This is what COPD looks like', *Respirology*, 21(2), pp. 224–236. doi: 10.1111/resp.12611.
- Soos., S. B. C. M. P. (2021) *Noncardiogenic Pulmonary Edema*. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542230/>.

Tan, L. *et al.* (2020) 'Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study', *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), pp. 16–18. doi: 10.1038/s41392-020-0148-4.

The Lancet (2020) 'The gendered dimensions of COVID-19', *The Lancet*, 395(10231), p. 1168. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30823-0.

Wagner, J. *et al.* (2020) 'Absolute lymphocyte count is a prognostic marker in Covid-19: A retrospective cohort review', *International Journal of Laboratory Hematology*, 42(6), pp. 761–765. doi: 10.1111/ijlh.13288.

Wang Zhou, M. (2020) *Wang_Zhou_Nanshan_Zhong_Qiang_Wang_KeHu_ZaiqiZhang-Coronavirus_PreventionHandbook_101_Science-Based_Tips_That_Could_Save_Your_Life-Skyhorse.pdf*, *Science Based Tips That Could Save Your Life*.

Warren, M. A. *et al.* (2018) 'Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS', *Thorax*, 73(9), pp. 840–846. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211280.

WHO (2022) 'COVID-19 weekly epidemiological update', *World Health Organization*, (58), pp. 1–23. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>.

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.

Wijaya, 2017 (2021) 'Assistancy in Nursing Care of Medical Surgical Nursing for Patients with Respiratory System Disorder (Asthma) in Mawar Room , General Hospital of Dr . Soekardjo Tasikmalaya', *Assistancy in Nursing Care of Medical Surgical Nursing for Patients with Respiratory System Disorder (Asthma) in Mawar Room, General Hospital of Dr. Soekardjo Tasikmalaya*, 002, No. 0(October 2021), pp. 6–26.

William Herring, M. (2012) *Learning Radiology Recognizing the Basics 3 Edition, Learning Radiology*.

Wong, H. Y. F. *et al.* (2020) 'Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19', *Radiology*, 296(2), pp. E72–E78. doi: 10.1148/radiol.2020201160.

World Health Organization (WHO) (2020) 'Modes of transmission of virus causing

- COVID-19: implications for IPC precaution recommendations', *Geneva: World Health Organization*, Available(March), pp. 1–10. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.5.
- Xu, H. *et al.* (2020) 'High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa', *International Journal of Oral Science*, 12(1), pp. 1–5. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
- Yang, L. *et al.* (2017) 'Immune characteristics predict outcome of severity and critical COVID-19 patients'.
- Yang, L. *et al.* (2020) 'COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics', *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), pp. 1–8. doi: 10.1038/s41392-020-00243-2.
- Yanti, B. and Hayatun, U. (2020) 'Peran pemeriksaan radiologis pada diagnosis Coronavirus disease 2019', *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 20(1), pp. 53–57. doi: 10.24815/jks.v20i1.18300.
- Yasirin, A. *et al.* (2014) 'Latihan Senam Aerobik Dan Peningkatan Limfosit Cd4 (Kekebalan Tubuh) Pada Penderita Hiv', *Journal of Sport Sciences and Fitness*, 3(3), pp. 1–6.
- Yuki, K., Fujiogi, M. and Koutsogiannaki, S. (2020) 'Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information ', (January).
- Yuwono, B. *et al.* (2021) 'Content Based Image Retrieval Using Euclidean Distance to Detect Pneumonia in X-Ray Thorax Image Content based image retrieval menggunakan Euclidean Distance Untuk mendeteksi Penyakit Pneumonia Pada Citra X-Ray Thorax', pp. 13–2021.
- Zheng, H. Y. *et al.* (2020) 'Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients', *Cellular and Molecular Immunology*, 17(5), pp. 541–543. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3.
- Zhou, F. *et al.* (2022) 'Effect of manual hyperinflation on recurrent atelectasis in a ventilator-dependent C3 complete spinal cord injury patient: A case report', *Heart and Lung*, 52, pp. 194–196. doi: 10.1016/j.hrtlng.2022.01.014.
- Zhou, Y. *et al.* (2020) 'Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients', *National Science Review*, 7(6), pp. 998–1002. doi: 10.1093/nsr/nwaa041.