

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

**Skripsi**



Oleh:

**Vito Vivaldi Antoxida**

**30101900200**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG**

**2023**

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

Yang di persiapkan dan di susun oleh

**Vito Vivaldi Antoxida**

**30101900200**


telah dipertahankan di depan Dewan Penguji pada tanggal 6 November 2023

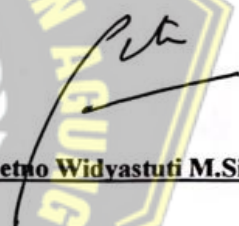
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I


Anggota Tim Penguji I


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

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

Pembimbing II

Anggota Tim Penguji II

  
dr. Rahayu M. Biomed.,SP.MK

  
dr. Meidona Nurul Milla MCE

Semarang, 21 Februari 2024

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung



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

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Vito Vivaldi Antoxida

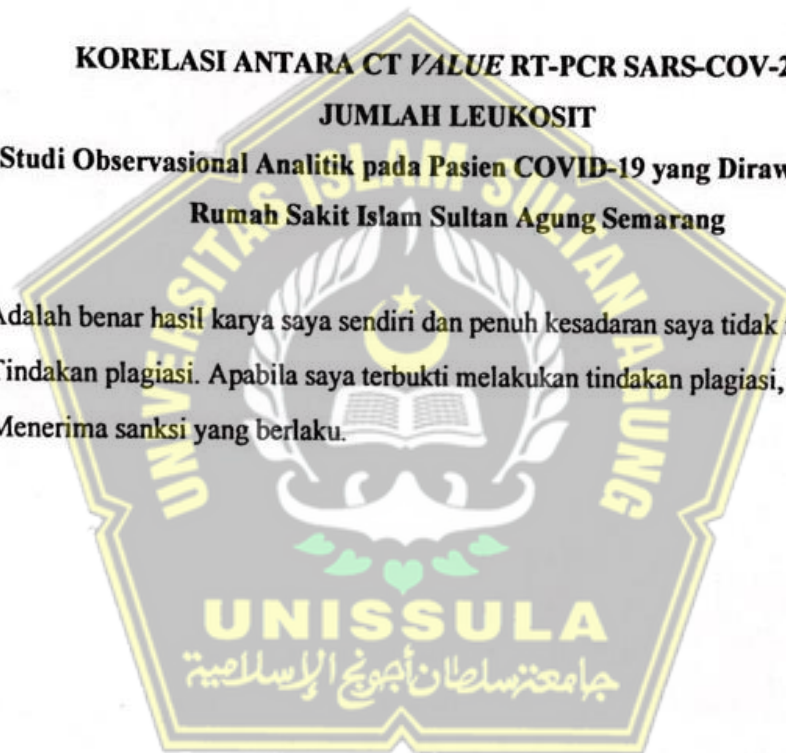
NIM : 30101900200

Dengan ini saya menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul :

### KORELASI ANTARA CT VALUE RT-PCR SARS-COV-2 DENGAN JUMLAH LEUKOSIT

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

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



Semarang, 21 Oktober 2023

(Vito Vivaldi Antoxida)

## PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji syukur kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya sehingga peneliti dapat menyelesaikan Skripsi dengan judul “Korelasi Antara CT *Value* RT-PCR SARS-COV-2 dengan Jumlah Leukosit Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang Dirawat Inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang”

Shalawat serta salam peneliti haturkan pada junjungan Nabi Muhammad Shalallahu Alaihi Wassalaam beserta keluarga, sahabat, dan para pengikutnya yang senantiasa menegakkan sunnahnya.

Tujuan dari penyusunan Skripsi ini adalah untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh program pendidikan sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung. Atas selesainya penyusunan Skripsi ini, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang
2. Dr. dr. Hj. Danis Pertiwi, M.Si.Med, Sp.PK, selaku dosen pembimbing I dan dr. Rahayu, Sp.MK., M. Biomed, selaku dosen pembimbing II yang telah sabar memberikan bimbingan dan pengarahan dalam menyelesaikan skripsi.
3. dr. Retno Widyastuti M. Si.Med., Sp.PD selaku penguji I dan dr. Meidona Nurul Milla. MCE selaku penguji II skripsi yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan dalam menyelesaikan skripsi ini.

4. Seluruh staf rekam medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang telah mengizinkan saya untuk membantu saya dalam pengambilan data sampel penelitian.
5. Kedua orang tua saya, Bapak Tamjianto dan Ibu Agustiah Nur Wachidah serta keluarga besar yang telah memberikan doa, semangat, dan dukungan dengan penuh kasih sayang dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, terimakasih atas bantuan dalam penyelesaian Skripsi ini.

Peneliti menyadari bahwa skripsi masih jauh dari kesempurnaan. Karena itu penulis sangat berterima kasih atas kritis dan saran yang bersifat membangun. Besar harapan saya dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di semua disiplin ilmu serta bermanfaat bagi pembaca.  
Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Semarang, 23 Agustus 2023

Vito Vivaldi Antoxida

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	<b>iError! Bookmark not defined.</b>
SURAT PERNYATAAN.....	<b>Error! Bookmark not defined.ii</b>
PRAKATA .....	<b>Error! Bookmark not defined.v</b>
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR .....	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
DAFTAR SINGKATAN .....	x
INTISARI.....	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. COVID-19.....	6
2.1.1. Gambaran Umum.....	6
2.1.2. Virologi.....	7
2.1.3. Patogenesis.....	8
2.1.4. Faktor Risiko.....	10
2.1.5. Diagnosis .....	11
2.2. CT Value RT-PCR SARS-CoV-2.....	12
2.2.1. Pengertian .....	12
2.2.2. Interpretasi CT Value RT-PCR SARS-CoV-2.....	13

2.2.3.	Faktor yang Mempengaruhi CT Value RT-PCR SARS-CoV-2	15
2.3.	Leukosit.....	16
2.3.1.	Pembentukan Leukosit.....	16
2.3.2.	Faktor yang Mempengaruhi Jumlah Leukosit .....	18
2.4.	Hubungan CT Value RT-PCR SARS-CoV-2 dengan Jumlah Leukosit Pasien COVID 19 .....	19
2.5.	Kerangka Teori .....	21
2.6.	Kerangka Konsep.....	21
2.7.	Hipotesis .....	22
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>		<b>23</b>
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian .....	23
3.2	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	23
3.2.1.	Variabel Penelitian.....	23
3.2.2.	Definisi Operasional .....	23
3.3	Populasi dan Sampel.....	24
3.3.1.	Populasi Penelitian.....	24
3.3.2.	Sampel Penelitian.....	25
3.4	Instrumen dan Bahan Penelitian .....	27
3.4.1.	Instrumen Penelitian.....	27
3.5	Cara Penelitian .....	27
3.6	Tempat dan Waktu Penelitian.....	27
3.6.1	Tempat .....	27
3.6.2	Waktu.....	27
3.7	Alur Penelitian .....	28
3.8	Analisis Data.....	28
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>38</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kerangka Teori.....	20
Gambar 2.2 Kerangka Konsep .....	20
Gambar 3.1. Alur Penelitian.....	21
Gambar 4. 1. Diagram Kelompok Leukosit .....	31
Gambar 4. 2. Diagram Kelompok CT-Value .....	31





## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	30
Tabel 4.2 Hasil Analisis Korelasi Jumlah Leukosit dengan CT Value.....	32



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil Analisis Deskriptif Data Pasien COVID-19 .....	43
Lampiran 2 Hasil Analisis CT Value RT-PCR SARS-CoV-2 dengan Jumlah Leukosit.....	46
Lampiran 3 Ethical Clearance.....	47
Lampiran 4 Surat Izin Melaksanakan Penelitian .....	47
Lampiran 5 Surat Izin Penelitian di Rekam Medis .....	47
Lampiran 6 Surat Selesai Penelitian .....	50
Lampiran 7 Foto Pengambilan Data di Instalasi Rekam Medis RS Islam Sultan Agung Semarang.....	51
Lampiran 8 Surat Undangan Ujian Seminar Hasil.....	52



## DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
APC	: <i>Antigen Presentation Cell</i>
ARB	: <i>Angiotensin II Receptor Blocker</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CD4+	: <i>Cluster of Differentiation 4</i>
CD8+	: <i>Cluster of Differentiation 8</i>
cDNA	: <i>complementary Deoxyribonucleic Acid</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CT Value	: <i>Cycle Threshold Value</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IFN $\gamma$	: <i>Interferon <math>\gamma</math></i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IP10	: <i>Inducible Protein 10</i>
Kemenkes	: <i>Kementerian Kesehatan Republik Indonesia</i>
MCP1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MIP1A	: <i>Makrofag Protein Inflamasi alfa 1</i>
NAAT	: <i>Nucleic Acid Amplification Tests</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NSPs	: <i>Nonstructural Proteins</i>
qPCR	: <i>quantitative Polymerase Chain Reaction</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>

TMPRSS2 : *Transmembrane Serine Protease-2*

TNF- $\alpha$  : *Tumor Necrosis Factor A*

WHO : *World Health Organization*



## INTISARI

*Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). *Gold Standart* pemeriksaan laboratorium untuk menegakan diagnosis COVID-19 adalah pemeriksaan berbasis molekuler menggunakan metode qRT-PCR. *Ct Value* PCR pasien COVID-19 berbanding terbalik dengan jumlah virus di dalam tubuh pasien. Seorang yang terinfeksi COVID-19 dapat mengalami kondisi respon imun yang tinggi dengan adanya kenaikan kadar sitokin proinflamasi yang dapat memicu respon inflamasi. Salah satu marker yang dapat diperiksa adalah jumlah leukosit. Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang merupakan rumah sakit rujukan pelayanan dan pengobatan COVID-19 selama pandemi berlangsung. Penelitian yang membahas korelasi *Ct Value* dengan jumlah leukosit pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang belum pernah dilakukan sebelumnya.

Jenis penelitian ini adalah observasional analitik yang menggunakan rancangan *cross sectional*. Sampel penelitian 93 pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung pada bulan November 2022 sampai Januari 2023. Analisis data menggunakan uji *Spearman* dengan aplikasi *SPSS Statistics 26*.

Hasil penelitian didapatkan rerata jumlah leukosit  $9,78 \pm 5,08$  dan pemeriksaan RT PCR SARS CoV-2 didapatkan rerata nilai *CT Value*  $22,42 \pm 5,24$ . Hasil analisis korelasi Spearman didapatkan nilai  $p = 0,007$  dan  $r = -0,277$ .

Kesimpulan penelitian adalah terdapat korelasi antara jumlah leukosit dengan *CT Value* RT-PCR SARS -CoV-2 pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang, dengan tingkat keeratan lemah.

**Kata kunci:** COVID-19, *CT Value*, Jumlah Leukosit

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Seorang yang terinfeksi SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) akan mengalami penyakit *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). COVID-19 dapat menyebabkan terinfeksi sistem tubuh yang secara signifikan mempengaruhi respon imun. Pasien COVID-19 mengalami perbedaan komponen leukosit dimulai dari monosit yang teraktivasi, neutrofil dan sel *Natural Killer* (NK) dengan jumlah yang rendah, ketidakmampuan sel T dan sel B untuk memproduksi antibodi (Wang *et al.*, 2020). Rerata jumlah leukosit pasien COVID-19 derajat berat adalah 11.960/ $\mu$ L, pasien COVID-19 derajat sedang adalah 10.580/ $\mu$ L dan 9.222/ $\mu$ L pasien COVID-19 derajat ringan (Zhao *et al.*, 2020). Pemeriksaan *quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (qRT-PCR) merupakan *gold standard* dalam menegakan diagnosis COVID-19 dan dapat mengetahui Nilai dari *Cycle threshold* (Ct) yang berbanding terbalik dengan banyaknya virus di dalam tubuh seseorang (Ghoshal *et al.*, 2021). Sejauh ini penelitian mengenai hubungan antara CT Value RT-PCR SARS-CoV-2 banyak berfokus pada tingkat keburukan COVID-19 sedangkan penelitian korelasi CT Value RT-PCR SARS-CoV-2 dengan jumlah leukosit masih terbatas.

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) banyaknya kasus COVID-19 terus mengalami peningkatan hingga pertengahan tahun 2022. Menurut data dari (WHO, 2022), Asia Tenggara menyumbang kasus positif COVID-19 dengan peringkat keempat sesuai pembagian regional WHO. Berdasarkan data dari (Liew, 2020) Indonesia memiliki peringkat kedua tertinggi kasus positif COVID-19 di Asia Tenggara. Provinsi Jawa Tengah menyumbang kasus positif COVID-19 dengan peringkat ketiga secara nasional dengan Kota Semarang merupakan kota kasus tertinggi di Jawa Tengah. Walaupun saat ini terjadi penurunan kasus COVID-19, WHO belum menyatakan bahwa COVID-19 sudah menjadi endemi. Penemuan beberapa varian coronavirus menunjukkan coronavirus masih bermutasi dan berpotensi menyebabkan gelombang berikutnya yang dapat menyebabkan tingkat kesakitan dan kematian akibat COVID-19 tidak dapat dikendalikan sehingga kerugian dari berbagai aspek akan semakin parah dalam tatanan suatu negara (Yoosefi *et al.*, 2021).

Pemeriksaan laboratorium untuk penegakan diagnosis COVID-19 adalah pemeriksaan berbasis molekuler yang masih menjadi *Gold Standart* dengan menggunakan metode qRT-PCR (Ghoshal *et al.*, 2021). *CT Value* PCR pasien COVID-19 apabila di bandingkan dengan banyaknya virus akan menghasilkan nilai yang berbanding terbalik. *CT Value* dengan jumlah yang rendah memiliki arti bahwa materi genetik virus didalam tubuh berada dalam jumlah yang tinggi. (Wijayanti *et al.*, 2022). *CT Value* memiliki sifat semi-kuantitatif yang dapat membedakan antara jumlah virus yang banyak dan

sedikit. Peningkatan 3 nilai pada CT *Value* memiliki arti terjadi penurunan jumlah materi genetik virus sebanyak 10 kali lipat. Seorang yang terinfeksi COVID-19 dapat mengalami kondisi respon imun yang tinggi dengan adanya kenaikan kadar sitokin proinflamasi atau biasa disebut dengan badai sitokin yang dapat memicu respon inflamasi. Salah satu marker yang dapat diperiksa adalah jumlah leukosit. Pasien dengan peningkatan jumlah leukosit mengalami tingkat kematian lebih tinggi yaitu 43 orang berbanding 10 orang pada pasien dengan nilai leukosit yang sedikit (Zhao *et al.*, 2020). 52 dari 619 pasien mengalami jumlah leukosit yang tinggi yang secara signifikan terjadi pada pasien dengan usia lansia, dan berpotensi terjadi demam serta penyakit kronis yang mendasarinya. Hal tersebut memberti makna bahwa pasien lansia dengan gangguan kronis cenderung mengalami leukositosis (Zhao *et al.*, 2020). Enam puluh orang pasien COVID-19 di Mexico menunjukkan bahwa ada hubungan antara jumlah leukosit yang meningkat dengan penurunan CT *Value*, dimana 39 orang pasien dengan peningkatan jumlah leukosit mengalami penurunan CT *Value* (Girón-Pérez *et al.*, 2021).

Rumah sakit rujukan dalam melakukan layanan dan pengobatan COVID-19 selama pandemi berlangsung di Semarang adalah Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Penelitian yang membahas hubungan CT *Value* dengan jumlah leukosit pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang masih terbatas.



## 1.2. Rumusan Masalah

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

## 1.3. Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Tujuan Umum

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

### 1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui persentase kelompok CT *Value* RT-PCR SARS-CoV-2 berdasarkan Q1, Q2, Q3, dan Q4 pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
2. Mengetahui persentase jumlah leukosit berdasar kelompok rendah, normal dan tinggi pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
3. Menganalisis keeratan hubungan antara CT *Value* dengan jumlah leukosit.

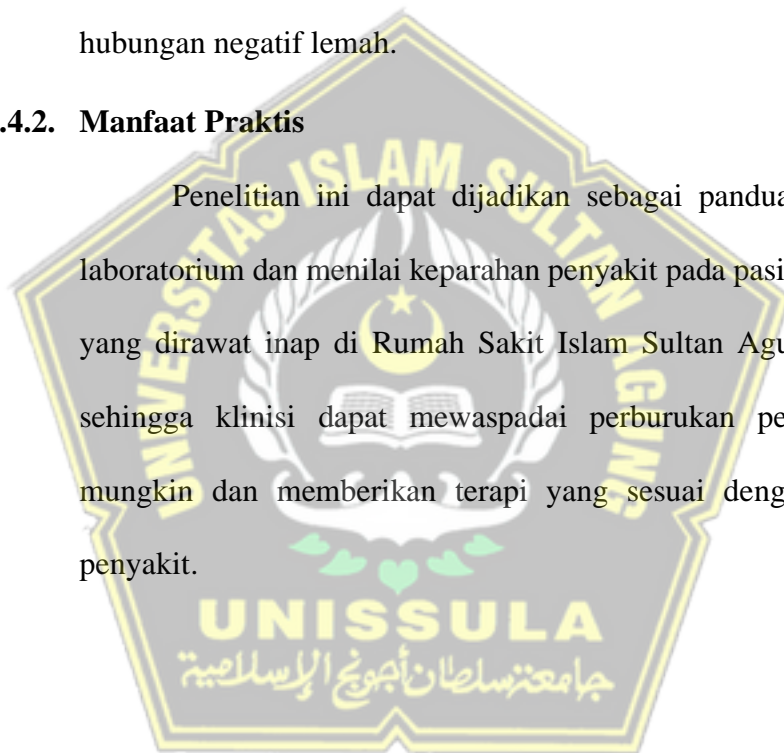
## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan kepastakaan bahwa terdapat korelasi antara *CT Value* RT-PCR SARS-CoV-2 dengan jumlah leukosit pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dengan kekuatan hubungan negatif lemah.

### **1.4.2. Manfaat Praktis**

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai panduan tatalaksana laboratorium dan menilai keparahan penyakit pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang sehingga klinisi dapat mewaspadai perburukan penyakit sedini mungkin dan memberikan terapi yang sesuai dengan keparahan penyakit.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. COVID-19**

##### **2.1.1. Gambaran Umum**

COVID-19 adalah istilah dari WHO untuk seorang yang terinfeksi virus corona 2019 yang berasal dari kota Wuhan, Cina pada tahun 2019 untuk pertama kali (WHO, 2020). Penyakit ini menyerang sistem pernafasan dan merupakan penyakit infeksi sistemik akut menular. Virus corona bisa menyebabkan beragam tingkatan gejala klinis, mulai dari asimtomatik, ringan, sedang, berat hingga kritis (Singhal, 2020).

Gejala klinis yang biasa ditemukan pada COVID-19 adalah kenaikan suhu tubuh, sesak nafas, batuk kering, kelelahan, sakit kepala, dan nyeri otot. Pada umumnya pasien COVID-19 akan mengalami dispneu dalam satu minggu. Pasien COVID-19 pada kasus berat terjadi syok septik, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), asidosis metabolik dan perdarahan atau tidak fungsinya sistem koagulasi dalam beberapa hari (Kumar *et al.*, 2020). Beberapa pasien ditemukan dalam kondisi tidak disertai demam dan gejala yang muncul cenderung ringan. Mayoritas dari pasien mengalami prognosis baik, meskipun ada beberapa yang berada dalam kondisi kritis bahkan mengalami kematian. Laporan-laporan terbaru dari pasien dan tenaga medis di berbagai belahan dunia yang secara

konsisten telah mengamati bahwa hilangnya kemampuan untuk mencium bau secara mendadak (anosmia) dan kehilangan kemampuan merasakan (ageusia) telah diidentifikasi sebagai gejala awal utama infeksi (Tsai *et al.*, 2021).

### 2.1.2. Virologi

SARS-CoV-2 merupakan penyakit yang terjadi karena adanya virus yang termasuk dalam *family coronavirus*. *Coronavirus* adalah jenis virus yang memiliki materi genetik *Ribonucleic Acid* (RNA) tunggal positif, dibungkus dengan kapsid, dan tidak memiliki segmen dengan morfologi berbentuk bola dengan beberapa pleomorfisme. *Coronavirus* memiliki ukuran berkisar 60-140 nm dan memiliki bentuk seperti mahkota dikarenakan ada *spike*/tonjolan sepanjang 9-12 nm yang melingkari permukaan virus (Zhu *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 memiliki 4 protein struktural yaitu *spike*/tonjolan (S), matriks (M), *small envelope* (E), dan nukleokapsid (N) (Gunardi, 2021).

Protein S pada SARS-CoV-2 berperan dalam mempermudah virus corona masuk ke dalam sel target. Virus memasuki sel dengan cara berikatan dengan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), yang merupakan reseptor di permukaan lapisan luar sel epitel. Masuknya virus juga bergantung pada proses aktivasi awal protein S oleh protease selular yang disebut dengan *Transmembran Protease Serin 2* (TMPRSS2) (Lechien *et al.*, 2020). Protein M merupakan protein struktural yang berperan dalam predomanan pada formasi amplop,

pemberi bentuk virus, dan terlibat dalam perakitan protein, pertunasan serta pembungkusan RNA (Mousavizadeh and Ghasemi, 2020; Udugama *et al.*, 2020). Protein M memiliki jumlah terbanyak. Sedangkan Protein E memiliki jumlah yang sedikit dengan ukuran yang kecil yaitu 8-12 kDa. Fungsi dari protein E adalah fasilitator dalam proses pembentukan dan pelepasan virus. Protein N mengandung materi genetik virus yaitu RNA yang berperan penting dalam melakukan replikasi. *Coronavirus* ini dapat menyebabkan penyakit pada hewan atau manusia. Terdapat 4 genus yaitu *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus*, dan *deltacoronavirus* (Kumar *et al.*, 2020).

### 2.1.3. Patogenesis

COVID-19 memiliki glikoprotein pada permukaan *spike* atau protein S yang akan berinteraksi dengan reseptor ACE2 di membran plasma sel tubuh manusia, termasuk di paru-paru, jantung, sistem renal dan saluran pencernaan (Gennaro *et al.*, 2020). Protein S pada SARS-CoV-2 identik pada *domain receptor-binding* yang memiliki bentuk tiga dimensi. ACE2 yang berikatan dengan Protein S akan dibantu oleh enzim *Transmembran Protease Serin 2* yang kemudian akan diekspresikan ke dalam sel inangnya (Xu *et al.*, 2020). Waktu inkubasi COVID-19 berkisar antara 3 hingga 14 hari. Pada masa awal periode inkubasi, virus akan mereplikasi materi genetik dan sintesis protein yang diperlukan, yang kemudian digunakan untuk membentuk

virion baru di permukaan sel. Setelah masuk ke dalam sel, genom RNA akan dilepaskan oleh virus menuju ke dalam sitoplasma sel dan golgi sel dan di translasikan membentuk dua lipoprotein dan protein struktural untuk bereplikasi. Pada akhirnya virus akan dilepaskan dan memperbanyak diri di dalam sel inangnya (Yuki *et al.*, 2020).

Infeksi dari *coronavirus* akan mengundang sel imun dari bawaan hingga adaptif (Wiersinga *et al.*, 2020). Respon imun dimulai dari datangnya makrofag, sitokin proinflamasi seperti IL6 dan IFN $\gamma$  dan menarik sel limfosit T dan B. Hal ini muncul ketika virus memulai menginfeksi dengan penghancuran sel epitel saluran pernafasan (Chimal- Eguia., 2021). Adanya antigen virus akan memicu respon sel T yang telah diinduksi oleh *Antigen Presenting Cell* (APC). Setelah makrofag dan sel dendritik berhasil memfagosit virus, maka akan terjadi perubahan menjadi sel penyaji antigen. Di dalam saluran limfe, sel ini akan melakukan presentasi antigen kepada sel T. Sel T CD8+ memiliki fungsi langsung dalam membunuh virus. Sedangkan sel T CD4+ akan menginduksi sel B dalam memproduksi antibodi spesifik untuk virus (Yuki *et al.*, 2020).

Respon sitokin/kemokin dari tubuh yang tidak teratur setelah infeksi SARS-CoV-2 akan mengakibatkan badai sitokin. Peningkatan sitokin antara lain yaitu IL-2, IL-7, IL-10, faktor rangsang sel koloni granulosit (G-CSF), *interferon  $\gamma$  – inducible protein 10* (IP10), *monocyte chemoattractant* (MCP1), *makrofag protein inflamasi alfa 1*

(MIP1A), dan faktor nekrosis tumor (TNF-  $\alpha$ ). Pada pasien COVID-19 yang parah akan terlihat penurunan limfosit perifer dan perubahan gambaran paru (Zhou *et al.*, 2020).

Pasien yang terinfeksi virus SARS-CoV-2 akan menghasilkan IL-8 di epitel paru paru mereka seperti *chemoattractant* untuk neutrophil dan sel T sebagai sel imun untuk menyerang pathogen. Selain membunuh virus, sel T terutama sel T sitotoksik juga berkaitan dengan cedera paru. Selain itu, neutrophil yang berperan dalam penyerangan patogen, juga dapat menyebabkan cedera paru. Adanya peradangan dari paru-paru selanjutnya akan menyebabkan kegagalan multiorgan (Wiersinga *et al.*, 2020)

#### 2.1.4. Faktor Risiko

COVID-19 memiliki gejala yang sangat beragam pada tiap orang dikarenakan adanya faktor risiko dan komorbiditas (Fitriani, 2020). Seorang dengan penyakit komorbid seperti hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan diabetes mellitus terdapat peningkatan pada reseptor ACE 2 dimana virus yang melekat pada ACE2 akan meningkat. ACE2 yang sudah dilekati virus akan terdegradasi dan angiotensin II yang bebas di peredaran akan menginduksi *acute lung injury*, sehingga akan terjadi peningkatan pengeluaran kalium melalui urin (Dariya and Nagaraju, 2020). Penggunaan *angiotensin receptor blocker* (ARB) memiliki risiko yang tinggi mengalami COVID-19 karena dapat meningkatkan ekspresi dari ACE2 di paru-paru (Arif

Gunawan *et al.*, 2020). Pasien dengan kanker lebih rentan terhadap infeksi COVID-19 karena keadaan immunosupresif sistemik mereka disebabkan kemoterapi dan pembedahan. Faktor risiko yang paling penting adalah kontak langsung dengan penderita COVID-19 (Erener, 2020).

#### 2.1.5. Diagnosis

Untuk mendiagnosis COVID-19 adalah dengan tes amplifikasi asam nukleat (NAAT), salah satunya *Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) (World Health Organization, 2020). RT-PCR dapat mendeteksi informasi genetik, terutama materi genetik SARS-CoV-2 (Wijayanti *et al.*, 2022). Pada tahap awal, *template* mRNA akan diubah menjadi DNA untai tunggal komplementer yang disebut dengan *complementary* DNA (cDNA) dengan bantuan enzim *reverse transcription*. Tahapan ini disebut transkripsi balik. Kemudian, dalam tahap berikutnya, enzim DNA polimerase akan mengubah cDNA untai tunggal menjadi DNA untai ganda. Molekul yang dihasilkan akan digunakan sebagai *template* untuk reaksi *Real Time* PCR (Bustin *et al.*, 2022).

Proses PCR konvensional hanya memperbanyak DNA target dan tidak dapat mengamplifikasi RNA sehingga deteksi materi genetik berupa RNA diperlukan tahapan tambahan sebelum proses PCR (Bustin, 2000). Pada proses RT-PCR, material genetik RNA diubah menjadi cDNA melalui proses *reverse transcription* (RT). Formasi



hibridisasi RNA akan membentuk untai pertama cDNA untuk kemudian akan diamplifikasi pada proses PCR. Teknik RT-PCR umumnya digunakan untuk mendeteksi RNA spesifik, antara lain, adalah diagnosis penyakit, baik maupun deteksi mRNA dalam studi ekspresi gen (Bustin, 2000).

*Real Time* PCR mendeteksi adanya RNA virus yang terdeteksi pada sampel pasien. Teknik ini bertujuan untuk memperjelas materi genetik pada SARS-CoV-2 seperti protein *Spike* (S), protein *Nucleic* (N) dan *Envelope* (E) dari virus. Hingga teknik ini membutuhkan marker *fluorescent* yang membantu mendeteksi virus. Jika nilai fluoresen ini mencapai level tertentu, maka dapat mengkonfirmasi presensi dari virus (Bustin *et al.*, 2022). Hasil positif maka menginterpretasikan pasien terinfeksi virus, sedangkan hasil negatif menginterpretasikan pasien tidak sedang terinfeksi oleh virus. Nilai fluoresen ini dikenal dengan nilai Ct (*Cycle threshold*) (Ramirez-Hinojosa *et al.*, 2021)

## 2.2. CT Value RT-PCR SARS-CoV-2

### 2.2.1. Pengertian

CT Value RT-PCR SARS-CoV-2 adalah ukuran *viral load* hasil pemeriksaan metode RT-PCR untuk mendiagnosis COVID-19 (Tonglolangi *et al.*, 2021). CT Value adalah jumlah siklus yang diperlukan dalam tahap RT-PCR agar sinyal fluoresen pada reaksi amplifikasi DNA melewati ambang batas tertentu, biasanya di atas level

latar belakang. *CT Value* ini digunakan sebagai indikator seberapa banyak DNA target yang ada dalam sample awal, dengan *CT Value* yang lebih rendah menunjukkan keberadaan DNA target yang lebih tinggi dalam sampel tersebut (Seeni *et al.*, 2021). Tinggi atau rendahnya *CT Value* sangat bergantung pada teknis pengerjaan, jumlah RNA di dalam sampel, metode pengambilan sampel, metode ekstraksi RNA yang digunakan, reagen dan primer yang digunakan dalam reaksi PCR (Algarf *et al.*, 2021). Secara tidak langsung *CT Value* dapat menunjukkan tingkat aktivitas replikasi virus yang mengarah ke tingkat infektivitas SARS-CoV-2 pada pasien. Namun, *CT Value* tidak dapat membedakan antara virus yang dapat menular atau tidak menular (Manurung and Sukohar, 2021).

### **2.2.2. Interpretasi *CT Value* RT-PCR SARS-CoV-2**

Kurva amplifikasi PCR yang memiliki pola sigmoid terdiri atas tiga tahap utama, yaitu tahap eksponensial, tahap linier, dan tahap plateau. Hasil akhir RT-PCR berupa nilai *CT* yang merupakan titik di mana kurva amplifikasi memotong garis ambang batas (*threshold*). Garis *threshold* merupakan garis yang ditempatkan di atas tingkat sinyal *fluoresen*, sehingga sinyal *fluoresen* yang terdeteksi di atas garis *threshold* ini digunakan untuk menentukan *CT Value* (Chen *et al.*, 2021). Teknik RT-PCR memiliki *CT Value* maksimum 40. *CT Value* tersebut ditetapkan untuk memastikan hasil yang spesifik. Hasil *CT Value* ini memiliki nilai yang sama dengan pasien bergejala maupun

tanpa gejala. Pada orang tanpa gejala, seringkali tidak diketahui kapan orang tersebut terinfeksi virus dan menyebabkan resiko infektivitasnya tinggi dibandingkan dengan orang yang bergejala (Manurung and Sukohar, 2021).

Interpretasi hasil pada pemeriksaan deteksi virus ditentukan berdasarkan nilai gen target. Gen target dari nilai Ct berupa ORF1ab, *E-gene* dan *N-gene*. Gen ORF1ab merupakan 1/3 bagian dari genom virus yang menyandikan 16 protein non-strutural (NSPs), kemudian sepertiga sisanya dari genom mengkodekan 4 protein struktural dan 6 protein pelengkap. Protein struktural berupa spike glikoprotein (S), protein matriks (M), protein amplop (E) dan protein nukleokapsid (N). Protein pelengkap berupa ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b dan ORF10 (Platten *et al.*, 2021).

Gen ORF1ab berperan penting dalam proses transkripsi dan replikasi virus. Sehingga daerah ORF1ab ini sering digunakan sebagai target untuk deteksi/konfirmasi virus SARS-CoV-2. Gen S bertugas dalam mengkode pembentukan protein *spike* pada permukaan sel *host*. Gen N mengkode pembentukan protein nukleokapsid dan merupakan gen target yang paling sensitif dibandingkan gen lainnya, hal ini dikarenakan gen N memiliki peluang yang sangat kecil untuk bermutasi. Gen E bertugas dalam mengkode pembentukan protein E (*Envelope*) yang merupakan protein selubung bagi virus yang berperan

penting dalam siklus kehidupan virus serta pathogenesis (Platten *et al.*, 2021).

Interpretasi CT *Value* dikategorikan menjadi rendah, sedang, dan tinggi. Standard batas ambang CT *Value* yaitu 40 (Kashyap *et al.*, 2020). Berdasarkan informasi yang dikeluarkan oleh (PAMKI, 2020), interpretasi dari CT *Value* dibagi menjadi positif kuat dengan CT *Value* <29 dimana diperoleh banyaknya asam nukleat target, hasil positif dengan CT *Value* 30-37 mengindikasikan bahwa jumlah asam nukleat target yang terdeteksi adalah sedang, dan positif lemah dengan CT *Value* antara 38-40 dimana diperoleh asam nukleat target yang terdeteksi adalah minim, dan ada kemungkinan kontaminasi dari lingkungan.

### **2.2.3. Faktor yang Mempengaruhi CT Value RT-PCR SARS-CoV-2**

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi CT *Value* yaitu spesimen dan teknik yang digunakan, metode pengumpulan sampel, dan waktu pengambilan sampel. Spesimen yang bervariasi baik dari metode dan peralatan yang digunakan, termasuk primer, gen target dan nilai ambang batas fluoresensi, dapat mempengaruhi CT *Value* yang didapatkan. Metode pengambilan sampel dapat mempengaruhi hasil CT *Value* sehingga memungkinkan didaparkannya CT *Value* yang bervariasi pada dua sampel yang berasal dari individu yang sama dan diambil pada hari yang sama (Shah *et al.*, 2021). Selain itu, waktu pengambilan sampel dapat mempengaruhi CT *Value*. Pengambilan

sampel yang dilakukan pada awal seseorang terinfeksi, CT *Value* yang diperoleh akan lebih rendah dibanding sampel yang dikumpulkan ketika sudah timbul gejala (Wölfel *et al.*, 2020).

## 2.3. Leukosit

### 2.3.1. Pembentukan Leukosit

Leukosit merupakan sel darah putih yang mempunyai berbagai macam ciri khas. Ukuran leukosit secara umum lebih besar dari eritrosit, tidak memiliki corak, dan dapat bergerak dengan adanya kaki semu (pseudopodia). Leukosit dapat hidup berkisar antara 13-20 hari. Pada orang dewasa leukosit memiliki nilai normal berkisar 4.000-10.000/mm<sup>3</sup> darah. Leukosit dapat dibagi menjadi 5 jenis yaitu neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, serta limfosit (Tigner *et al.*, 2021).

Leukosit dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan ada atau tidak adanya granula. Granula merupakan butiran-butiran yang terdapat di sitoplasma yang berasal dari lisosom. Granulosit adalah jenis sel yang memiliki granula dalam sitoplasmanya, dan kelompok ini terdiri dari tiga jenis utama, yaitu neutrofil, eosinofil, dan basofil. Sebaliknya, sel yang tidak memiliki granula adalah kelompok agranulosit yang terdiri dari monosit dan limfosit (Manurung *et al.*, 2021). Leukosit terbentuk dari sel-sel punca yang berlokasi di sumsum tulang. Mekanisme pembentukan leukosit disebut sebagai leukopoiesis (Mus *et al.*, 2021).

Leukopoiesis adalah proses pembentukan dan perkembangan sel darah putih (Rahman *et al.*, 2021). Pembentukan leukosit tergantung sesuai dengan kelompok leukositnya. Pembentukan sel dalam kelompok granulosit, yang dikenal sebagai granulopoiesis, dimulai dari fase mieloblas dengan proses waktu 7-11 hari dan hasil akhirnya menjadi sel matur yang terdiri dari eosinofil, basofil, dan neutrofil. Mieloblas akan membelah diri dan berproliferasi menjadi promielosit hingga mielosit. Selanjutnya sel mengalami pematangan melalui fase metamielosit, neutrofil batang dan neutrofil segmen. Sel-sel ini dapat menetap di sumsum tulang dengan kisaran waktu 10 hari yang memiliki fungsi sebagai cadangan apabila diperlukan. Pada kelompok agranulosit terdapat dua jenis sel yaitu monosit dan limfosit. Pembentukan limfosit (limfopoiesis) diawali dengan fase limfoblas. Setelah pematangan, limfosit masuk ke dalam pembuluh darah, beredar dengan interval waktu yang berbeda bergantung pada sifat sel dan kemudian berkumpul di kelenjar limfatik. Pembentukan monosit (monopoiesis) diawali fase monoblas yang kemudian akan terjadi pembelahan menjadi promonosit. Sebagian dari promonosit akan berproliferasi menghasilkan monosit yang masuk ke peredaran dan sebagian lainnya merupakan cadangan yang sangat lambat berkembang (Ullah *et al.*, 2015).

### 2.3.2. Faktor yang Mempengaruhi Jumlah Leukosit

#### 1. Genetik

Pada kasus pasien leukimia, risiko untuk menderita penyakit ini lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umum. Risiko ini dapat meningkat hingga sekitar 20% pada kembar monozigot. Perubahan dalam jumlah leukosit yang terjadi pada leukosit disebabkan oleh kelainan genetik dan kromosom yang dapat memengaruhi perkembangan sel darah putih (Edwards, 2016).

#### 2. Usia

Jumlah normal leukosit pada bayi usia 6 bulan hingga 1 tahun adalah 10.000 hingga 20.000 sel per mikroliter ( $\mu\text{L}$ ) darah, dan cenderung menurun seiring bertambahnya usia. Anak-anak dalam rentang usia 2 hingga 5 tahun memiliki kecenderungan peningkatan jumlah leukosit. Namun, pada usia yang lebih tua, jumlah leukosit akan mengalami penurunan (Mank *et al.*, 2022).

#### 3. Zat Kimia

Paparan zat kimia fenilbutazone dapat membuat kondisi neutropenia melalui *idiosyncratic reactions* karena reaksi zat idiopatik yang menyebabkan agranulocytosis (Lorenzo-Villalba *et al.*, 2020). Paparan zat kimia benzene yang berlebihan dapat mempengaruhi produksi leukosit yang abnormal di sumsum tulang (Snyder, 2012).

#### 2.4. Hubungan Pasien HIV/AIDS terhadap Jumlah Leukosit

*Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan virus yang mengganggu sistem kekebalan tubuh dengan menyerang dan merusak sel-sel leukosit. *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) adalah kelompok gejala dan infeksi yang muncul sebagai akibat dari infeksi virus HIV. Individu yang terkena HIV berisiko tinggi mengalami infeksi lain seperti infeksi oportunistik karena HIV dapat menyerang sistem imun bawaan maupun adaptif. HIV menyebabkan terganggunya fungsi dan peran dari sel leukosit seperti menyebabkan defek proses fagositosis, pensinyalan sel, dan produksi sitokin dari sel makrofag; HIV menurunkan regulasi reseptor CD4; neutropenia karena apoptosis oleh auto-antibodi (Huson *et al.*, 2015).

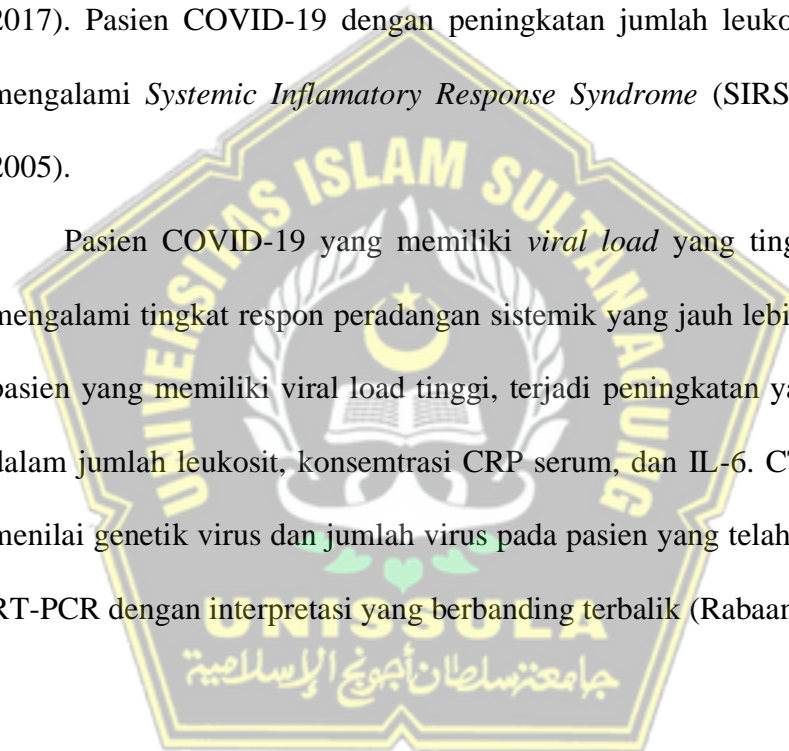
#### 2.5. Hubungan CT Value RT-PCR SARS-CoV-2 dengan Jumlah Leukosit Pasien COVID 19

SARS-CoV-2 dapat masuk ke dalam beberapa sel di saluran pernafasan yang melapisi alveoli manusia. Virus ini akan berinteraksi dengan reseptor-reseptor dan menciptakan jalur masuk ke dalam sel. Setelah interaksi awal, glikoprotein yang terdapat pada *envelope spike* virus akan berikatan dengan reseptor seluler yang memiliki bentuk ACE2 pada SARS-CoV-2. Virus yang telah masuk ke dalam sel akan memperbanyak materi genetik serta mensintesis beberapa protein penting. Virus akan membentuk virion baru yang muncul dipermukaan sel dan menyebabkan peningkatan *viral load*. *Viral load* yang tinggi sebagai dasar atas meningkatnya proses inflamasi yang dapat diketahui dengan nilai CT Value (Mus *et al.*, 2021).

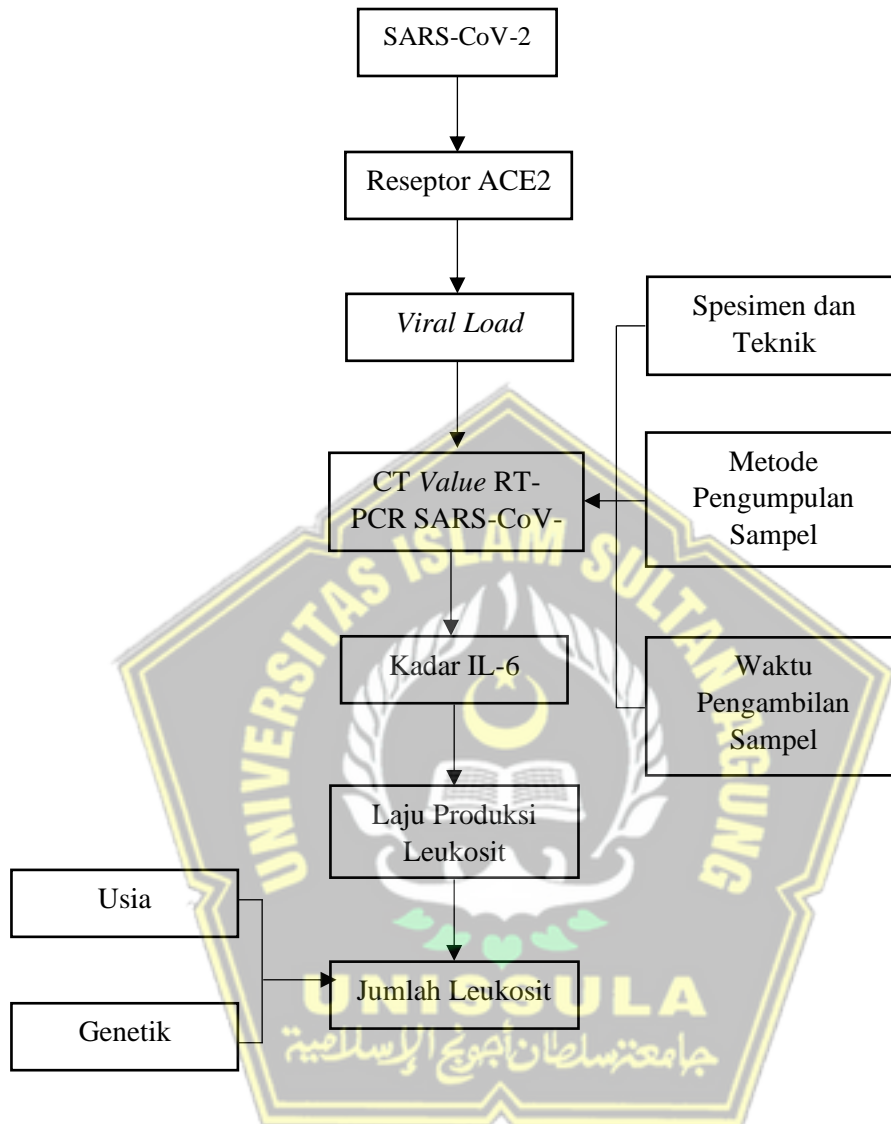


Ketika virus memasuki saluran pernafasan, leukosit akan berfungsi sebagai sistem pertahanan tubuh dengan melepaskan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, IL-1 $\beta$ , dan TNF $\alpha$  (Ruiz-Miyazawa *et al.*, 2017). Sitokin pro-inflamasi yang dilepaskan ke sistemik akan berfungsi sebagai sinyal yang menginformasikan sumsum tulang untuk meningkatkan produksi dan pelepasan satu jenis atau lebih leukosit ke dalam aliran darah (Lee *et al.*, 2017). Pasien COVID-19 dengan peningkatan jumlah leukosit cenderung mengalami *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) (Oda *et al.*, 2005).

Pasien COVID-19 yang memiliki *viral load* yang tinggi cenderung mengalami tingkat respon peradangan sistemik yang jauh lebih tinggi. Pada pasien yang memiliki viral load tinggi, terjadi peningkatan yang signifikan dalam jumlah leukosit, konsentrasi CRP serum, dan IL-6. CT-Value dapat menilai genetik virus dan jumlah virus pada pasien yang telah dilakukan tes RT-PCR dengan interpretasi yang berbanding terbalik (Rabaan *et al.*, 2021).

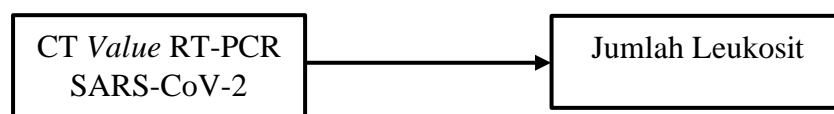


## 2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka Teori

## 2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka Konsep

## 2.8. Hipotesis

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



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian**

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

#### **3.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1. Variabel Penelitian**

###### **3.2.1.1. Variabel Bebas**

CT Value RT-PCR SARS-CoV-2.

###### **3.2.1.2. Variabel Tergantung**

Jumlah leukosit pasien COVID-19.

##### **3.2.2. Definisi Operasional**

###### **3.2.1. CT Value**

CT Value adalah jumlah siklus yang dibutuhkan untuk mencapai sinyal fluoresen yang dapat terdeteksi di atas ambang batas pada pemeriksaan RT-PCR terhadap SARS-CoV-2 saat pasien pertama kali datang ke Instalasi Gawat Darurat dan terkonfirmasi COVID-19. Data CT Value diambil dari rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Dikategorikan dalam 4 kelompok, yaitu Q1 ( $Ct < 22,9$ ), Q2

(Ct 23,0-27,3), Q3 (Ct 27,4-32,8) dan Q4 (Ct>32,9)  
(Choundhuri *et al.*, 2020).

Skala: Ordinal

### 3.2.2. Jumlah Leukosit

Jumlah Leukosit adalah banyaknya leukosit dalam darah yang dinyatakan dalam satuan sel/ $\mu$ L. Data jumlah leukosit diambil dari rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada hari pertama dirawat. Jumlah Leukosit dikelompokkan menjadi 3 yaitu (Girón-Pérez *et al.*, 2021):

<4.000 sel/ $\mu$ L : rendah

4.000 - 11.000 sel/ $\mu$ L : normal

>11.000 sel/ $\mu$ L : tinggi

Skala: Ordinal

## 3.3 Populasi dan Sampel

### 3.3.1. Populasi Penelitian

#### 3.3.1.1. Populasi Target

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

#### 3.3.1.2. Populasi Terjangkau

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

### 3.3.2. Sampel Penelitian

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

#### 3.3.2.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien terkonfirmasi positif COVID-19.
2. Usia 18-64 tahun.

#### 3.3.2.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan catatan medis tidak lengkap.
2. Pasien dengan HIV/AIDS.

#### 3.3.2.3 Besaran Sampel

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

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

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

$$n = 92,5$$

Keterangan:

$n$  = Jumlah total sampel yang dibutuhkan

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

$\alpha$  = Kesalahan tipe I (0,05 = 5%)

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

$\beta$  = Kesalahan tipe II (0,1 = 10%)

$\ln$  = Eksponensial atau log dari bilangan natural

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

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

### **3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian**

#### **3.4.1. Intrumen Penelitian**

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

### **3.5 Cara Penelitian**

1. Mengajukan surat izin penelitian dan *ethical clearance* ke Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang setelah proposal disetujui.
2. Mengambil data rekam medis pasien COVID-19 yang memiliki karakteristik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dari penelitian.
3. Mencatat CT *Value* PCR pasien COVID-19 dan jumlah leukosit pasien.
4. Menganalisis korelasi antara CT *Value* PCR pasien COVID-19 dengan jumlah leukosit pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

### **3.6 Tempat dan Waktu Penelitian**

#### **3.6.1 Tempat**

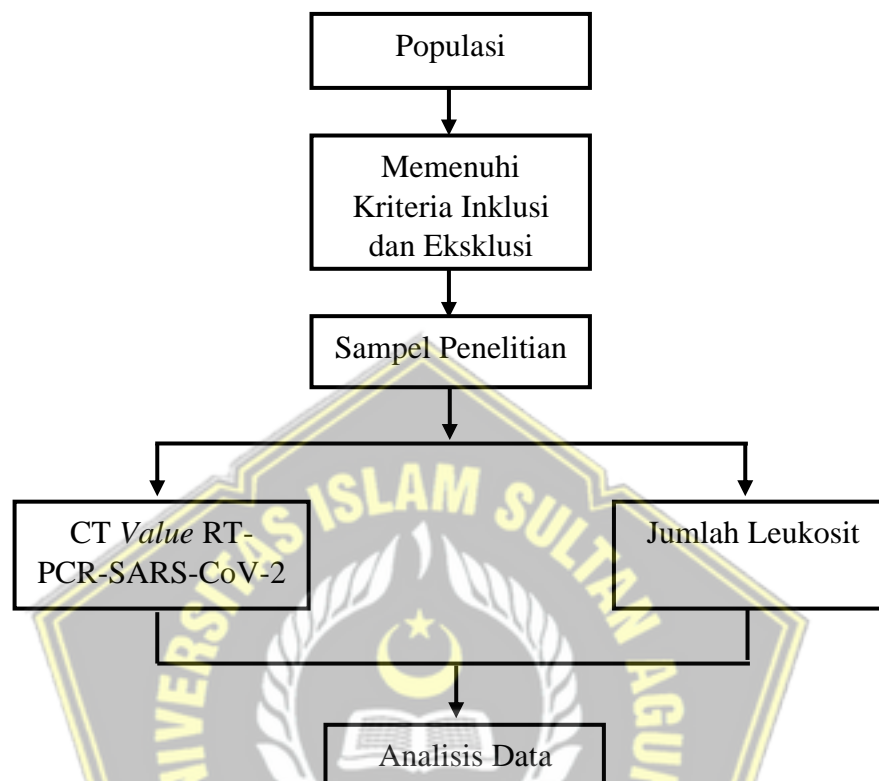
Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

#### **3.6.2 Waktu**

Penelitian dilaksanakan pada bulan November 2022 sampai dengan Januari 2023.



### 3.7 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

### 3.8 Analisis Data

Analisis data dilakukan dengan entri data ke dalam komputer dan dianalisis menggunakan software SPSS 26. Data dipastikan sudah sesuai dengan kriteria penelitian.

#### 3.8.1. Analisis Univariat

Pada analisis univariat dipaparkan karakteristik reponden berupa usia dan dipaparkan secara deskriptif gambaran variabel bebas yaitu CT

*Value* RT-PCR SARS-CoV-2 dan variabel terikat yaitu Jumlah Leukosit

### 3.8.2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat pada penelitian ini menganalisis hubungan antara variabel terikat yaitu jumlah leukosit dan variabel bebas yaitu *CT Value* RT-PCR SARS-CoV-2. Uji analisis data yang dipilih adalah uji Spearman dikarenakan kedua variabel disajikan dalam skala kategorik (ordinal dan ordinal) dan diolah dengan aplikasi *SPSS Statistics 26*. Hasil analisis dengan  $p < 0,05$  memberikan kesimpulan bahwa ada hubungan yang bermakna antar variabel dan sebaliknya.



**BAB IV**  
**HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN**

**4.1. Hasil Penelitian**

**4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian**

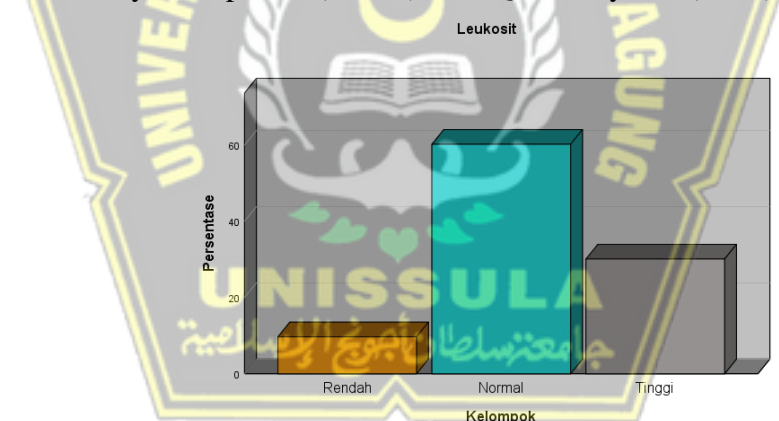
Penelitian ini dilakukan pada 93 orang subjek. Data penelitian diperoleh dari pencatatan data rekam medis. Karakteristik subjek penelitian disajikan dalam tabel 4.1 berikut.

Tabel 4. 1 Karakteristik Subjek Penelitian

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

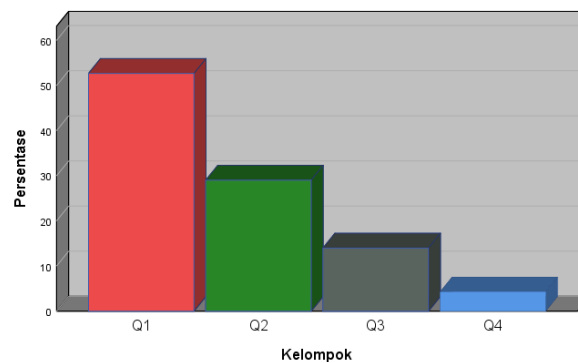
Pada tabel 4.1 di atas menunjukkan bahwa rata-rata umur pasien COVID-19 yaitu 48 tahun. Infeksi COVID-19 lebih banyak ditemukan pada pasien dengan jenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 52 pasien (55,9%) dibandingkan pasien jenis kelamin perempuan yang berjumlah 41 pasien (44,1%). Rata-rata lama rawat inap pasien pada penelitian ini

yaitu 11 hari. Gejala yang paling banyak diderita oleh pasien yaitu batuk 82,8%, sesak napas 72%, demam 71%, dan lemas 43%. Pasien dengan penyakit komorbid Hipertensi ditemukan sebesar 38,7%, DM 39,8%, CHF 8,6%, CKD 6,5%, dan obesitas 2,2%. Rata-rata onset gejala pada pasien rata-rata yaitu 5 hari sebelum pasien diperiksa dan terdiagnosis COVID-19. Gambar 4.1 menggambarkan hasil untuk jumlah leukosit pada kelompok rendah sebesar 10 pasien (10,7%), normal sebanyak 56 pasien (59,6%) dan tinggi sebanyak 28 pasien (29,8%). Gambar 4.2 menggambarkan nilai CT Value kelompok Q1 sebanyak 49 pasien (52,1%), Q2 sebanyak 27 pasien (28,7), Q3 sebanyak 13 pasien (13,8%), dan Q4 sebanyak 5 (5,4%).



Gambar 4. 1. Diagram Kelompok Leukosit

CTVALUE



Gambar 4. 3. Diagram Kelompok CT-Value

#### 4.1.2. Korelasi Antara Kadar Jumlah Leukosit dengan CT Value

Analisis korelasi antara CT Value dengan jumlah leukosit dilakukan dengan metode korelasi Uji Spearman. Metode ini dipilih karena penelitian merupakan penelitian analitik korelatif dengan skala kategorik. Uji hipotesis ini dilakukan di aplikasi SPSS versi 25.

Tabel 4. 2 Hasil Analisis Korelasi Jumlah Leukosit dengan CT Value

Variabel	p	r
CT Value qPCR	0,007	-0,277
Jumlah Leukosit		

Dari hasil uji korelasi Spearman didapatkan nilai  $p = 0,007$  dan  $r = -0,277$ , dari hasil tersebut dapat disimpulkan terdapat hubungan bermakna antara CT Value dengan kadar jumlah leukosit dengan arah dan kekuatan hubungan negatif lemah.

#### 4.2. Pembahasan

Penelitian ini dilakukan pada 93 subjek terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa karakteristik usia rata-rata subjek penelitian yaitu 48 tahun. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian yang dilaporkan oleh Elviani *et al.*, (2021) di Palembang, penelitian tersebut bertujuan untuk mengetahui gambaran usia pada pasien COVID-19. Hasil penelitian didapatkan kelompok usia terbanyak yang terinfeksi COVID-19 yaitu 35 - 55 tahun. Usia tersebut adalah usia produktif yang mempunyai mobilitas lebih tinggi daripada usia non produktif sehingga tingkat penularan SARS-CoV-2 tinggi yang menyebabkan risiko terinfeksi yang tinggi. Penelitian ini menunjukkan

bahwa infeksi SARS-CoV-2 cenderung terjadi pada laki-laki 55,9%. Hasil serupa ditemukan dalam penelitian yang dilakukan Magdalena *et al.*, 2021 di Malang terhadap 103 pasien COVID-19. Hasil penelitian tersebut didapatkan pasien laki-laki sebanyak 56,3% dibanding perempuan 43,7%. Paparan reseptor ACE2 lebih dominan pada laki-laki ras Asia, yang mengakibatkan tingkat prevalensi COVID-19 lebih tinggi pada laki-laki dibanding pasien perempuan dan individu dari ras lainnya (Tonglolangi *et al.*, 2021)

Gejala tersering yang dialami pasien pada penelitian ini antara lain batuk, sesak napas, demam, dan lemas. Hasil serupa ditemukan pada sebuah penelitian yang teliti oleh Magdalena *et al.*, 2021 di Malang. Penelitian tersebut bertujuan untuk memahami sifat klinis pada pasien COVID-19 yang dilakukan terhadap 103 pasien. Karakteristik gejala COVID-19 yaitu demam dengan presentase sebesar 83,03%, batuk sebesar 81,82%, sesak napas sebesar 80,30%, dan gejala lemas otot 3,8%. Studi yang dijalankan oleh (Colaneri *et al.*, 2020) di Italia juga menyatakan bahwa gejala paling banyak dialami oleh pasien COVID-19 adalah demam 90,9% dan sesak napas 59,09%

Pada penelitian ini didapatkan beberapa penyakit komorbid di antaranya hipertensi, DM, CKD, dan CHF. Studi sebelumnya oleh Colaneri *et al.*, (2020) terhadap 44 pasien COVID-19 mendapatkan hasil yang selaras dengan penelitian ini. Penelitian tersebut bertujuan untuk memahami ciri-ciri klinis dan penyakit komorbid pada pasien COVID-19 dan didapatkan pasien dengan hipertensi sebanyak 34,09%, diabetes 15,9%, penyakit kardiovaskular

25%. Pasien COVID-19 yang mengalami hipertensi dan DM yang tidak terkontrol, penyakit paru-paru, hati, ginjal, pasien yang menjalani kemoterapi, perokok memiliki risiko infeksi COVID-19 yang lebih parah (Magleby *et al.*, 2021). Pasien COVID-19 usia lanjut disertai penyakit komorbid seperti DM dan penyakit kardiovaskular dapat meningkatkan risiko infeksi yang parah serta risiko mengalami kematian juga meningkat (Guan *et al.*, 2020). Hubungan antara leukosit dan tekanan darah merupakan komponen penting dari regulasi kekebalan tubuh yang berkembang sebagai respons terhadap stres akut dan kronis. Disfungsi sel endotel dalam pembuluh darah dapat memicu evolusi tekanan darah tinggi. Disfungsi endotel akan menyebabkan respon inflamasi (Salas & Kelsey, 2023). Penyakit komorbid lain seperti diabetes mellitus tipe 2 adalah kelainan inflamasi kronis yang ditandai dengan hiperglikemia kronis dan gangguan sinyal insulin. Obesitas memainkan peran sentral dalam perkembangan DM tipe II. Peradangan yang berasal dari jaringan adiposa obesitas berkembang secara sistemik dan berkontribusi terhadap resistensi insulin, disfungsi sel beta, dan hiperglikemia. Proses inflamasi ini akan direspon oleh tubuh dengan meningkatkan leukosit (Pezhman *et al.*, 2021).

Rata-rata jumlah leukosit pada subjek penelitian sebesar  $9,78 \pm 5,08$  ribu/ $\mu$ L dengan pembagian pada kelompok rendah sebesar 10 pasien (10,7%), normal sebanyak 56 pasien (59,6%) dan tinggi sebanyak 28 pasien (29,8%). Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Pertiwi *et al.*, (2023) pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

Penelitian tersebut dilakukan untuk mengukur derajat mortalitas pasien COVID-19 dengan parameter hematologi dan biokimia seperti jumlah leukosit. Hasil penelitian tersebut didapatkan korelasi antara peningkatan jumlah leukosit dengan peningkatan derajat mortalitas pada pasien COVID-19 dengan rerata jumlah leukosit penelitian tersebut yaitu  $8814,7 \pm 4572,6$ .

Rata-rata CT Value Pada penelitian adalah 22,42 dengan pembagian nilai CT Value kelompok Q1 sebanyak 49 pasien (52,1%), Q2 sebanyak 27 pasien (28,7), Q3 sebanyak 13 pasien (13,8%), dan Q4 sebanyak 5 (5,4%). Penelitian yang dilakukan oleh Choudhuri *et al.*, (2020) mengkategorikan CT Value menjadi 4 kategori yaitu Q1 ( $<22,9$ ), Q2 (23,0-27,3), Q3 (27,4-32,8), Q4 ( $>32,9$ ). Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui adanya korelasi antara CT Value dengan keparahan infeksi COVID-19 dan mortalitas pasien. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan pasien dengan CT Value kategori Q1 memiliki keparahan infeksi yang tinggi dan angka mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan kategori lainnya.

Hasil analisis menunjukkan adanya korelasi antara jumlah leukosit dengan CT Value qPCR SARS-CoV-2 pasien yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang ( $p=0,007$ ,  $r = -0,277$ ). Nilai koefisien korelasi  $-0,277$  menunjukkan korelasi antara kedua variabel tersebut dalam kategori korelasi yang lemah. Hasil penelitian ini selaras oleh penelitian di China oleh Chen *et al.*, (2021) dengan jumlah sampel 38 orang. Penelitian tersebut mendapati adanya korelasi negatif antara jumlah leukosit dengan CT Value ( $p = 0,0393$ ,  $r = -0,1261$ ). Penelitian oleh Liu *et al.*, (2020) di China



juga mendapatkan hasil yang selaras dengan penelitian ini. Penelitian yang dilakukan terhadap 12 pasien COVID-19 tersebut bertujuan untuk mengetahui potensial biomarker sebagai prediktor keparahan penyakit pada pasien COVID-19 di rumah sakit. Penelitian tersebut mendapatkan adanya hubungan antara jumlah leukosit dengan CT Value dengan  $p = 0,03$ . Pasien dengan CT Value dibawah 35 secara signifikan berhubungan dengan jumlah leukosit yang mempunyai jumlah leukosit yang lebih tinggi, limfosit rendah, dan neutrofil yang tinggi.

Korelasi antara jumlah leukosit dengan CT Value pada penelitian ini lemah. Hal ini terjadi karena ada berbagai faktor seperti penyakit komorbid sehingga menjadi perancu dalam penelitian ini. Pasien COVID-19 dengan lesi pada paru yang semakin parah memiliki jumlah leukosit dan sitokin proinflamasi yang semakin meningkat (Yagci *et al.*, 2020)

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah data diambil dari rekam medis yang merupakan data sekunder sehingga informasi yang didapatkan terbatas untuk menganalisis variabel perancu dalam penelitian ini. Penelitian ini tidak mengeksklusi populasi dengan penyakit komorbid seperti hipertensi dan DM. Pasien dengan penyakit komorbid memiliki risiko keparahan infeksi yang lebih tinggi sehingga berpengaruh terhadap jumlah leukosit pasien.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

1. Terdapat korelasi antara jumlah leukosit dengan CT *Value* RT-PCR SARS-CoV-2 pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang ( $p = 0,007$ ).
2. Persentase CT *Value* PCR SARS-CoV-2 pada pasien dengan kelompok Q1 sebanyak 52,1%, Q2 sebanyak 28,7%, Q3 sebanyak 13,8%, dan Q4 sebanyak 4,3%
3. Persentase jumlah leukosit kelompok rendah adalah 9,6%, kelompok normal 59,6% dan kelompok tinggi 29,8%
4. Korelasi antara CT *Value* dengan jumlah leukosit adalah lemah ( $r = -0,277$ ).

#### 5.2. Saran

1. Penelitian selanjutnya disarankan agar mempertimbangkan penyakit komorbid yang dapat mempengaruhi jumlah leukosit.

## DAFTAR PUSTAKA

- Algarf, T.M., Youssef, M.A., Ismail, M.S., Hasswa, M.K. & Mousa, M.S. (2021) 'Radio-laboratory findings in COVID-19 anosmia patients: a single-center experience', *The Egyptian Journal of Otolaryngology*, 37(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/S43163-021-00133-6>.
- Arif Gunawan, Kartika Prahasanti, Muhamad Reza Utama, M.P.A. (2020) 'Pengaruh Komorbid Hipertensi Terhadapseverity Pasien Coronavirus Disease 2019', *Universitas Muhammadiyah Surabaya*, 1(2), pp. 136–151.
- Bustin, S.A., Shipley G.L., Kirvell, S., Mueller, R. & Nolan, T. (2022) 'RT-qPCR Detection of SARS-CoV-2: No Need for a Dedicated Reverse Transcription Step', *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms23031303>.
- Chen, W., Qinfeng, X., Fang, Z., Lv, X., Yao, M. & Deng, M. (2021) 'Correlation Analysis between the Viral Load and the Progression of COVID-19', *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1155/2021/9926249>.
- Choudhuri, J. (2020) 'SARS-CoV-2 PCR cycle threshold at hospital admission associated with patient mortality', *PLoS ONE*, 15(12 December). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244777>.
- Colaneri, M., Sacchi, P., Zuccaro, V., Biscarini, S. & Sachs, M. (2020) 'Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) early findings from a teaching hospital in Pavia, North Italy, 21 to 28 February 2020', *Eurosurveillance*, 25(16). Available at: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000460>.
- Dariya, B. and Nagaraju, G.P. (2020) 'Understanding novel COVID-19: Its impact on organ failure and risk assessment for diabetic and cancer patients', *Cytokine and Growth Factor Reviews* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.001>.
- Edwards, H., Dombkowski, A.A., Caldwell, J.T., and Chu, R. (2016) 'Gene Signature of High White Blood Cell Count in B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia', *PLoS ONE*, 11(8), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161539>.
- Elviani, R. (2001) *gambaran usia pada kejadian COVID-19*
- Erener, S. (2020) 'Diabetes, infection risk and COVID-19', *Molecular Metabolism* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101044>.
- Fitriani, N.I. (2020) 'Tinjauan Pustaka Covid-19: Virologi, Patogenesis, Dan Manifestasi Klinis', *Jurnal Medika Malahayati*, 4(3), pp. 1–9.

- Gennaro, F. Di (2020) 'Fasting as a Way to Boost Your Immune System | Universitas Gadjah Mada', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(2690), pp. 1–11.
- Ghoshal, U. (2021) 'Assessing a chip based rapid RTPCR test for SARS CoV-2 detection (TrueNat assay): A diagnostic accuracy study', *PLoS ONE*, 16(10 October), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257834>.
- Girón-Pérez, D.A., Benitez-Trinidad, A.B., Ruiz-Manzano, R.A., Toledo-Ibarra, G.A., Ventura-Ramón, G.H., Covantes-Rosales, C.E., Ojeda-Durán, A.J., Díaz-Reséndiz, K.J.G., *et al.* (2021) 'Correlation of hematological parameters and cycle threshold in ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection', *International Journal of Laboratory Hematology*, 43(4), pp. 873–880. Available at: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13606>.
- Guan, W.J. (2020) 'Cardiovascular comorbidity and its impact on patients with COVID-19', *European Respiratory Journal*, 55(6), pp. 1069–1076. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.01227-2020>.
- Gunardi, W.D. (2021) 'Pemeriksaan diagnosis laboratorium COVID-19: keterbatasan dan tantangannya saat ini laboratory diagnostic tests for COVID-19: current limitations and challenges', *Jurnal Kedokteran Meditek*, 27(2), pp. 173–182.
- Huson, M.A.M., Grobusch, M.P. and van der Poll, T. (2015) 'The effect of HIV infection on the host response to bacterial sepsis', *The Lancet Infectious Diseases*, 15(1), pp. 95–108. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70917-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70917-X).
- Karahasan Yagci, A. (2020) 'Relationship of the cycle threshold values of SARS-CoV-2 polymerase chain reaction and total severity score of computerized tomography in patients with COVID 19', *International Journal of Infectious Diseases*, 101, pp. 160–166. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1449>.
- Kumar, S. (2020) 'Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)', 2, pp. 23–31. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7\\_3](https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_3).
- Lechien, J.R. (2020) 'Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study', *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(2), p. 13. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.

- Lee, J.H. (2017) 'Elderly patients exhibit stronger inflammatory responses during gout attacks', *Journal of Korean Medical Science*, 32(12), pp. 1967–1973. Available at: <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.12.1967>.
- Liew, L.R.& B.S. (2020) 'Coronavirus Disease Coronavirus Disease ( COVID-19 ) Spreads', *Who*, 75(2), pp. 95–97.
- Liu, Y. (2020) 'Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury', *Science China Life Sciences*, 63(3), pp. 364–374. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>.
- Lorenzo-Villalba, N. (2020) 'Idiosyncratic drug-induced neutropenia and agranulocytosis in elderly patients', *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm9061808>.
- Magdalena (2021) *RESPIROLOGI INDONESIA SUSUNAN REDAKSI*, *J Respir Indo*. Available at: <http://www.jurnalrespirologi.org>.
- Magleby, R. (2021) 'Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019', *Clinical Infectious Diseases*, 73(11), pp. E4197–E4205. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa851>.
- Mank, V. and Brown, K. (2022) 'Leukocytosis.', in. Treasure Island (FL).
- Manurung, J.J. and Sukohar, A. (2021) 'Hubungan Antara CT Value pada Test RT-PCR Terhadap Parameter Klinis Pasien COVID-19 Relationship Between CT Value on RT-PCR Test and Clinical Parameters of COVID-19 Patients', *Medula*, 11(April), pp. 119–124.
- Mousavizadeh, L. and Ghasemi, S. (2020) 'Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis', *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>.
- Mus, R. (2021) 'Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID-19', *Jurnal Kesehatan Vokasional*, 5(4), p. 242. Available at: <https://doi.org/10.22146/jkesvo.58741>.
- Pertiwi, D., Nisa, M., Aulia, A.P. and 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). Available at: <https://doi.org/10.4314/ejhs.v33i2.3>.
- Pezhman, L., Tahrani, A., & Chimen, M. (2021). Dysregulation of Leukocyte Trafficking in Type 2 Diabetes: Mechanisms and Potential Therapeutic Avenues. In *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 9). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.624184>

- Platten, M. (2021) 'Drawn from Side Observations', *Viruses*, 13(8), pp. 1–6.
- Rabaan, A.A. (2021) 'Viral dynamics and real-time rt-pcr ct values correlation with disease severity in covid-19', *Diagnostics*, 11(6). Available at: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11061091>.
- Rahman, F.A. (2021) 'Hubungan Jumlah Leukosit Dengan Severitas Klinis Pasien Covid-19 Pada Dua Rumah Sakit Rujukan Covid-19 Di Kota Ambon Tahun 2020', *Molucca Medica*, 14(2), pp. 1–23.
- Ramirez-Hinojosa, J.P. (2021) 'Association between cycle threshold (Ct) values and clinical and laboratory data in inpatients with COVID-19 and asymptomatic health workers', *Journal of Medical Virology*, 93(10), pp. 5969–5976. Available at: <https://doi.org/10.1002/jmv.27170>.
- Ruiz-Miyazawa, K.W. (2017) 'Quercetin inhibits gout arthritis in mice: induction of an opioid-dependent regulation of inflammasome', *Inflammopharmacology*, 25(5), pp. 555–570. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0356-x>.
- Salas, L. A., & Kelsey, K. T. (2023). Hypertension Impacts Peripheral Blood Leukocyte Composition. In *Hypertension* (Vol. 80, Issue 1, pp. 54–56). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20422>
- Seeni, R. (2021) 'Using COVID-19 cycle threshold and other lab values as predictors of hospitalization need', *Journal of Medical Virology*, 93(5), pp. 3007–3014. Available at: <https://doi.org/10.1002/jmv.26835>.
- Shareef, R.H., Zwain, Z.D. and Mahbuba, W.A. (2021) 'Superiority of lymphocyte ratio over total leukocyte count in detecting the severity of COVID-19 pneumonia', *Heliyon*, 7(11), pp. 4–7. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08412>.
- Singhal, T. (2020) 'A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)', *Indian Journal of Pediatrics*, 87(4), pp. 281–286. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>.
- Snyder, R. (2012) 'Leukemia and benzene.', *International journal of environmental research and public health*, 9(8), pp. 2875–2893. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph9082875>.
- Tigner, A., Ibrahim, S.A. and Murray, I. (2021) 'Histology, White Blood Cell', *StatPearls*, 2(6).
- Tonglolangi, O.S., Pratiningrum, M. and Yadi, Y. (2021) 'Hubungan Nilai Ct Pada Pemeriksaan Real-Time Rt-Pcr Sars-Cov-2 Dengan Gejala Klinis', *Jurnal*

- Kedokteran Mulawarman*, 8(3), p. 89. Available at: <https://doi.org/10.30872/j.ked.mulawarman.v8i3.6559>.
- Tsai, P.H. (2021) 'Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection', *Journal of the Chinese Medical Association*, 84(1), pp. 3–8. Available at: <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000463>.
- Udugama, B. (2020) 'Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection', *ACS nano* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02624>.
- Ullah, I., Subbarao, R.B. and Rho, G.J. (2015) 'Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective.', *Bioscience reports*, 35(2). Available at: <https://doi.org/10.1042/BSR20150025>.
- Wang, J. (2020) 'Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts', *Journal of Leukocyte Biology*, 108(1), pp. 17–41. Available at: <https://doi.org/10.1002/JLB.3COVR0520-272R>.
- WHO (2020) *Coronavirus disease (COVID-19): Herd immunity, lockdowns and COVID-19*.
- WHO (2022) 'COVID-19 weekly epidemiological update', *World Health Organization*, (58), pp. 1–23.
- Wijayanti, L.E., Aryani, D. and Wahyu, S. (2022) 'Hubungan Nilai Ct Pada Pasien Terkonfirmasi Covid-19 Dengan Hasil Pemeriksaan D-Dimer', *Jurnal Kesehatan Tambusai*, 3(1), pp. 96–103.
- World Health Organization (2020) 'Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases', (March), pp. 1–7.
- Yoosefi Lebni, J. (2021) 'How the COVID-19 pandemic effected economic, social, political, and cultural factors: A lesson from Iran', *International Journal of Social Psychiatry*, 67(3), pp. 298–300. Available at: <https://doi.org/10.1177/0020764020939984>.
- Zhao, K. (2020) 'Clinical features in 52 patients with COVID-19 who have increased leukocyte count: a retrospective analysis', *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 39(12), pp. 2279–2287. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03976-8>.
- Zhu, N. (2020) 'A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019', *New England Journal of Medicine*, 382(8), pp. 727–733. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>.