

**PERBEDAAN NILAI LIMFOSIT ABSOLUT BERDASARKAN
GAMBARAN KLINIS PADA PASIEN COVID-19 DI RSUD DR. H. ABDUL
MOELOEK BANDAR LAMPUNG**

(Skripsi)

**Oleh:
NOERIL ASY SYIFA ZAHARA
1718011031**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2021**

ABSTRAK

PERBEDAAN NILAI LIMFOSIT ABSOLUT BERDASARKAN GAMBARAN KLINIS PADA PASIEN COVID-19 DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG

Oleh

Noeril Asy Syifa Zahara

Latar Belakang: Infeksi COVID-19 dapat menimbulkan tingkat keparahan gambaran klinis yang berbeda-beda sesuai dengan respon imun tubuh penderita. Salah satu indikator yang dapat dilihat adalah adanya perubahan nilai limfosit. Sel T ditampilkan menjadi lebih terpengaruh oleh SARS-CoV-2. Hal tersebut dikarenakan jumlah sel T lebih terganggu pada pasien dengan gambaran klinis yang parah dibandingkan dengan pasien dengan gambaran klinis pasien yang tidak parah. Sebagian besar pasien yang terinfeksi menunjukkan limfopenia yaitu penurunan jumlah limfosit absolut.

Metode: Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan belah lintang (*crosssectional*). Penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien dari sebanyak 80 sampel pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSAM Bandar Lampung dengan hasil pemeriksaan laboratorium nilai limfosit absolut.

Hasil: Pada penelitian ini, pasien terkonfirmasi COVID-19 paling banyak terjadi pada usia dewasa (82,5 %) dan berjenis kelamin perempuan (62,5%). Pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan gambaran klinis sedang lebih banyak (46,6%) daripada gambaran klinis ringan (25 %), berat (22,5 %) dan kritis (6,3%). Nilai limfosit absolut menunjukkan perbedaan dalam setiap kelompok. Hubungan antara nilai limfosit absolut dan gambaran klinis menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$).

Kesimpulan: Semakin berat gambaran klinis pasien COVID-19 maka semakin menurun pula nilai limfosit absolut pada pasien COVID-19 di RSAM Bandar Lampung.

Kata kunci: COVID-19, SARS-CoV-2, limfosit absolut, gambaran klinis

ABSTRACT

ABSOLUT LYMPHOCYTE DIFFERENCES AMONG COVID-19 PATIENTS BASED ON CLINICAL FEATURES IN RSUD DR H.ABDOEL MOELOEK BANDAR LAMPUNG

By

Noeril Asy Syifa Zahara

Background: According to the patient's immune response. COVID-19 infection can cause different levels of clinical feature severity. Those can be seen from the changes of lymphocyte value. T cells were shown to be more affected by SARS-CoV-2. It because T cell counts were more impaired in patients with severe clinical features compared with patients with non-severe clinical features. Most of the infected patients show lymphopenia, the decrease in the number of absolute lymphocytes.

Methods: The study used observational analytic with a cross-sectional approach as the design. The samples used are secondary data of medical records from 80 patients with confirmed COVID-19 at RSAM Bandar Lampung .

Results: In this study, the most confirmed patients with COVID-19 were adults (82.5%) and female (62.5%). There are more confirmed COVID-19 patients (46.6%) than mild (25%), severe (22.5%) and critical (6.3%). The absolute lymphocyte values showed differences in each group. The relationship between absolute lymphocyte values and clinical features showed a significant difference ($p < 0.05$).

Conclusion: The more severe the clinical picture of COVID-19 patients, the lower the absolute lymphocyte values in COVID-19 patients at RSAM Bandar Lampung.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, absolute lymphocytes, clinical features

**PERBEDAAN NILAI LIMFOSIT ABSOLUT BERDASARKAN
GAMBARAN KLINIS PADA PASIEN COVID-19 DI RSUD DR. H. ABDUL
MOELOEK BANDAR LAMPUNG**

Oleh :

**NOERIL ASY SYIFA ZAHARA
1718011031**

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2021**

Judul Skripsi : **PERBEDAAN NILAI LIMFOSIT ABSOLUT BERDASARKAN GAMBARAN KLINIS PADA PASIEN COVID-19 DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG**

Nama Mahasiswa : **Noeril Asy Syifa Zahara**

Nomor Pokok Mahasiswa : 1718011031

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran




dr. Putu Ristyning Ayu S, M.Kes., Sp.PK.
NIP 231401760222201


Selvi Rahmawati, S.Si., M.Sc.
NIP 19920729 201903 2 020

2. Dekan Fakultas Kedokteran


Prof. Dr. Dyah Wulan S.R. Wardani, SKM., M.Kes.
NIP 19720628 199702 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim penguji

Ketua

: **dr. Putu Ristyning Ayu S, M.Kes., Sp.PK.**



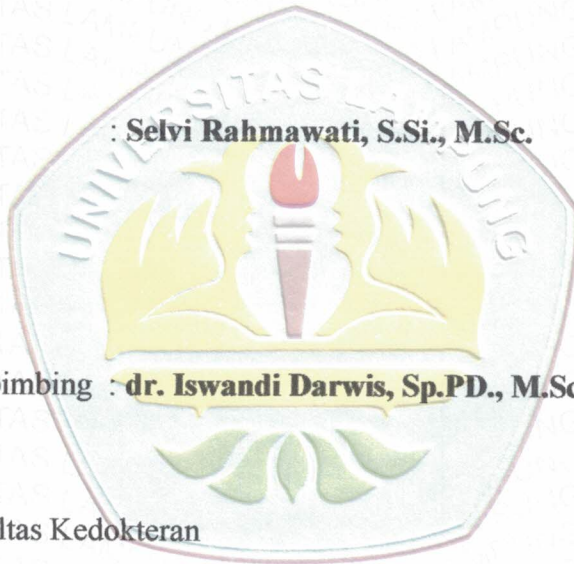
Sekretaris

: **Selvi Rahmawati, S.Si., M.Sc.**

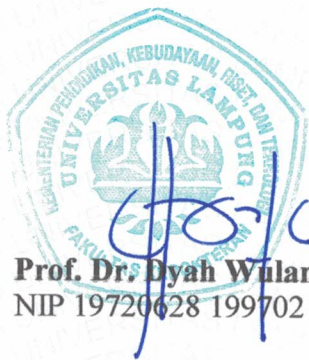


Penguji

bukan pembimbing : **dr. Iswandi Darwis, Sp.PD., M.Sc.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. Dyah Wilan SRW, SKM., M.Kes.
NIP 19720628 199702 2 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **12 Agustus 2021**

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul “Perbedaan Nilai Limfosit Absolut Berdasarkan Gambaran Klinis Pada Pasien COVID-19 Di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung” adalah hasil karya sendiri dan tidak ada melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai dengan etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan terhadap saya.

Bandar Lampung, 12 Agustus 2021
Pembuat pernyataan



Noeril Asy Syifa Zahara
NPM 1718011031

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Kotabumi pada 19 April 1999, anak kedua dari tiga bersaudara pasangan Bapak Julmarwan dan Ibu Sri Hastuti. Seorang kakak perempuan, Innayah Zahara dan seorang adik laki-laki, Afif Naufal Mubbarok, menjadi saudara yang dimiliki penulis. Pendidikan formal pertama ditempuh di bangku Taman Kanak-kanak (TK) pada tahun 2003 di TK Al-Muhajirin, dilanjutkan di Sekolah Dasar (SD) yang diselesaikan pada tahun 2011 di SD Negeri Way Lunik, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan pada tahun 2014 di SMP Negeri 1 Abung Semuli, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan pada tahun 2017 di SMA Negeri 2 Kotabumi.

Pada tahun 2017, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif dalam berbagai organisasi internal sebagai Sekretaris Kaderisasi Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina 2018-2019 dan sebagai *Executive Apperentice* (EA) Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) 2017-2018. Selain itu, penulis juga aktif menjadi Asisten Dosen Biokimia, Biomolekuler, dan Fisiologi (BBF) pada tahun 2018-2020 dan mendapatkan Beasiswa Unggulan yang diselenggarakan oleh Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan (Kemendikbud) pada tahun 2018-2021.

**“Karena sesungguhnya, sesudah kesulitan itu ada kemudahan,
Sesungguhnya, sesudah kesulitan itu ada kemudahan”**

Q.S Al - Insyirah: 5 - 6

Karya sederhana ini didedikasikan untuk kedua orang tua tercinta, kakak, adik,
saudara, seluruh rekan, dan sahabat tersayang

SANWACANA

Puji dan syukur dipanjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan segala rahmat dan ridha-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan, serta solawat dan salam bagi Rasulullah SAW, keluarganya, sahabatnya, dan seluruh pengikutnya. Skripsi ini berjudul “Perbedaan Nilai Limfosit Absolut Berdasarkan Gambaran Klinis Pasien COVID-19 Di RSUD Dr. H. Abdoel Moeloek Bandar Lampung” merupakan salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung. Selama proses penyusunan skripsi ini, penulis mendapat banyak arahan, bimbingan, bantuan, dukungan, saran, dan doa dari berbagai pihak sehingga pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT yang selalu menuntun penulis dalam setiap langkah yang penulis lalui sehingga semuanya dapat dijalani dengan sungguh-sungguh untuk mencapai hasil yang dituju sehingga penulis membuktikan bahwa hipotesa usaha berbanding lurus dengan hasil adalah benar adanya apabila berserah diri, tawakkal, dan tetap memanjatkan doa.
2. Prof. Dr. Karomani, M. Si., selaku Rektor Universitas Lampung
3. Prof. Dr. Dyah Wulan S. R. W., SKM., M. Si., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

4. Prof. Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA. (Alm), selaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktunya untuk membimbing, memberikan masukan, memberikan dukungan dan motivasi kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini. Segala ketulusan yang diberikan akan selalu dikenang. Terima kasih banyak atas waktu, kesabaran, dan ilmu yang telah diberikan selama proses penyusunan skripsi ini.
5. dr. Putu Ristyaning Ayu Sangging, S.Ked, M.Kes, Sp.PK., selaku pembimbing utama yang telah membimbing, mengarahkan, dan mengajari penulis dengan sebaik-baiknya meskipun dilakukan secara daring namun proses bimbingan tetap berjalan sesuai kebutuhan penulis, terima kasih banyak atas waktu, kesabaran, dan ilmunya yang diberikan hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
6. Selvi Rahmawati, S.Si, M.Sc., selaku pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk melakukan bimbingan secara daring, mengajari berbagai teknik penulisan yang penulis tidak mengerti, menuntun, dan memberikan saran terkait penelitian, penyusunan skripsi, dan banyak hal lainnya, termasuk motivasi, hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan lebih baik lagi.
7. dr. Iswandi Darwis, S. Ked., M.Sc., Sp.PD., selaku pembahas yang juga membimbing dan mengarahkan penelitian penulis, mengajarkan banyak hal yang penulis belum pahami, menuturkan banyak penjabaran yang penulis

belum ketahui, dan menelaah secara saksama skripsi ini sehingga berbagai saran dan masukan yang membangun dapat penulis terima.

8. Orang tua tercinta, Rahimahallah Ibuku tersayang, yang selalu mendoakan, menyalurkan cinta, memberikan semangat dan ketenangan kepada penulis, terima kasih atas segala pengorbanan yang telah diberikan, terimakasih karena telah bertahan dan tetap berjuang dengan kesabaran yang luar biasa dalam menjalani lika-liku hidup hingga menghembuskan napas terakhirnya, semoga Ibu selalu dalam naungan-Nya.
9. Saudara kandung tersayang, Mbak In, yang selalu memberikan motivasi, semangat dan kasih sayang, terimakasih selalu meletakkan kami adik-adiknya diatas kepentingannya dan atas kesabarannya untuk tetap bertahan dan berjuang bersama menjalani berbagai permasalahan hidup di masa-masa sulit ini; Dek Afif, Adik laki-laki penulis, Anak sholih, baik, cerdas, ganteng dan kuat hatinya, terimakasih sudah hadir di dunia ini dan memberikan harapan, keceriaan dan kekuatan.
10. Nenek penulis, Mbah Santoso, yang masih bertahan untuk melihat kebahagiaan cucunya, terima kasih selalu memanjatkan doa terbaiknya.
11. Sahabat-sahabat terbaik penulis, G4 Sejawat, Julaeha, Neneng dan Tika, yang senantiasa saling mendoakan kebahagiaan dan kesuksesan hingga saat ini, semoga persahabatan ini tetap terjaga sampai kelak kita berada disisi-Nya; Depik, Hasna, Jul, Ninaiki, dan Tesya yang telah kebersamai penulis

dengan segala keluh kesahnya menghadapi remeh-temeh masalah duniawi dan berbagi kebahagiaan dengan segala keindahannya.

12. Teman-teman DPA Cremaster 13, terima kasih telah mengenalkan penulis terhadap dunia perkuliahan dan membuat semuanya terasa ringan sejak pertama kali duduk di bangku perkuliahan hingga saat ini.
13. Seluruh Civitas Akademika FK Unila, atas pelajaran dan pengalaman yang diberikan selama perkuliahan.
14. Teman-teman seperjuangan V17REOUS yang telah berbagi rasa, suka, duka, cinta, kasih, dan sayang selama 3,5 tahun, terima kasih untuk segala bantuan yang diberikan dan bersama-sama melewati setiap masalah yang ada.
15. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki kekurangan dan kesalahan baik yang disengaja maupun tidak disengaja. Oleh karena itu, penulis dengan lapang dada menerima segala kritik dan saran yang bersifat membangun. Penulis berharap semoga skripsi ini memberikan manfaat bagi setiap yang membacanya.

Bandar Lampung, 12 Agustus 2021
Penulis,

Noeril Asy Syifa Zahara

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN DEPAN	i
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.4 Manfaat Penelitian	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 Definisi Infeksi COVID-19.....	9
2.2 Sejarah dan Etiologi	10
2.3 Epidemiologi	13
2.4 Mekanisme Transmisi SARS-COV	14
2.5 Patogenesis	17
2.6 Manifestasi Klinis	20
2.7 Respon Imun	24
2.7.1 Respon Imun dengan Gejala ringan	25
2.7.2 Respon Imun dengan Gejala berat	25
2.8 Pemeriksaan Diagnostik.....	27
2.8.1 <i>Rapid Test Diagnostic</i>	27
2.8.2 Pemeriksaan Molekuler.....	30
2.9 Kerangka Teori.....	32
2.10 Kerangka Konsep.....	33
2.11 Hipotesis.....	34

BAB III METODE PENELITIAN	35
3.1 Desain Penelitian.....	35
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	36
3.2.1 Tempat Penelitian.....	36
3.2.2 Waktu Penelitian	36
3.3 Variabel Penelitian	36
3.3.1 Variabel Bebas/Independen.....	36
3.3.2 Variabel Terikat/Dependen	36
3.4 Subjek Penelitian.....	36
3.4.1 Populasi	36
3.4.2 Sampel.....	37
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	39
3.4.1 Kriteria Inklusi	39
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	40
3.6 Definisi Operasional.....	40
3.7 Alat dan Bahan Penelitian	41
3.8 Metode Pengumpulan Data	41
3.9 Cara Kerja Penelitian.....	42
3.9.1 Alur Penelitian.....	42
3.9.2 Cara Kerja	42
3.10 Pengolahan dan Analisis Data.....	43
3.10.1 Pengumpulan Data	43
3.10.2 Pengolahan Data.....	43
3.10.3 Analisis Data	44
3.10 Etika Penelitian	46
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	47
4.1 Gambaran Umum Penelitian	47
4.1.1 Gambaran Sampel berdasarkan Usia.....	48
4.1.2 Gambaran Sampel berdasarkan Jenis Kelamin	48
4.2 Hasil Penelitian	49
4.2.1 Analisis Univariat.....	49
4.2.2 Analisis Bivariat.....	50
4.2.2.1 Uji Normalitas.....	50
4.2.2.2 Uji Homogenitas	51
4.2.2.3 Uji Hipotesis.....	52
4.3 Pembahasan.....	55

BAB V SIMPULAN DAN SARAN	63
5.1 Simpulan	63
5.2 Saran.....	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN.....	70

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Definisi Operasioal.....	40
2. Gambaran Sampel Penelitian Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin	48
3. Karakteristik Sampel Penelitian Berdasarkan Nilai Limfosit Absolut	49
4. Karakteristik Sampel Penelitian Berdasarkan Gambaran Klinis	50
5. Hasil Uji Normalitas menggunakan <i>Kormogorov-Smirnov</i>	51
6. Hasil Uji Homogenitas menggunakan Uji <i>Lavene</i>	51
7. Analisis Deskriptif Nilai Limfosit Absolut Tiap Kelompok Gambaran Klinis....	52
8. Uji Hipotesis Numerik Nilai Limfosit Absolut terhadap Kategorik Gambaran Klinis.....	53
9. Analisis <i>Post-Hoc</i> Perbedaan Nilai Limfosit Absolut terhadap Gambaran Klinis.....	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Siklus Transmisi SARS-CoV-2.....	13
2. Mekanisme Transmisi SARS-CoV-2.....	16
3. Replikasi SARS-CoV-2	18
4. Derajat Keparahan COVID-19.....	22
5. Kerangka Teori.....	32
6. Kerangka Konsep.....	33
7. Desain Penelitian.....	35
8. Alur Penelitian	42

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Coronavirus yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk ke dalam genus *betacoronavirus* (Zhu *et al*, 2019). Terdapat 6 jenis *coronavirus* yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus* 229E, *alphacoronavirus* NL63, *betacoronavirus* OC43, *betacoronavirus* HKU1, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus* (SARS-CoV), dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) (Riedel, 2019).

COVID-19 pertama dilaporkan di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020 sejumlah dua kasus (Kemenkes, 2020). Jumlah keseluruhan kasus COVID-19 di Provinsi Lampung per 18 Desember 2020 yaitu 5125 kasus terkonfirmasi positif dengan 233 kasus kematian. Sedangkan, jumlah penduduk Provinsi Lampung sebanyak 7.608.405 jiwa yang mencakup mereka yang bertempat tinggal di daerah perkotaan sebanyak 1.955.225 jiwa (25,7%) dan di daerah perdesaan sebanyak 5.653.180 jiwa (74,3%). Hal ini menunjukkan tingkat morbiditas sebesar 0,067%

data tingkat mortalitas sebesar 4,0%. Angka ini lebih tinggi dibanding rata-rata tingkat mortalitas nasional (BPS, 2021).

Penyebaran SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia menjadi sumber transmisi utama sehingga penyebaran menjadi lebih agresif. Transmisi SARS-CoV-2 dari pasien simptomatik terjadi melalui droplet yang keluar saat batuk atau bersin (Han dan Yang, 2020). Selain itu, telah diteliti bahwa SARS-CoV-2 dapat viabel pada aerosol (dihasilkan melalui *nebulizer*) selama setidaknya 3 jam (Van *et al*, 2020). Beberapa faktor risiko lain yang ditetapkan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) adalah kontak erat, termasuk tinggal satu rumah dengan pasien COVID-19 atau adanya riwayat perjalanan ke area terjangkit. Berada dalam satu lingkungan namun tanpa kontak dekat (dalam radius 2 meter) dianggap sebagai risiko rendah. Tenaga medis merupakan salah satu populasi yang berisiko tinggi tertular. Di Italia, sekitar 9% kasus COVID-19 ditemukan pada tenaga medis. Di China, lebih dari 3.300 tenaga medis yang terinfeksi, dengan mortalitas sebesar 0,6% (Wang, Zhou dan Liu, 2020).

Manifestasi klinis pasien COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, *Acute Respiratory Distress Syndrom* (ARDS), sepsis, hingga syok sepsis. Sekitar 80% kasus tergolong ringan atau sedang, 13,8% mengalami sakit berat, dan sebanyak 6,1% pasien berada dalam keadaan kritis. Berapa besar proporsi infeksi

asimtomatik belum diketahui. Viremia dan *viral load* yang tinggi dari *swab* nasofaring pada pasien yang asimptomatik telah dilaporkan (Kam *et al*, 2020). Pasien dengan gejala ringan pada COVID-19 didefinisikan sebagai pasien dengan infeksi akut saluran napas atas tanpa komplikasi, bisa disertai dengan demam, *fatigue*, batuk (dengan atau tanpa sputum), anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, atau sakit kepala. Pasien tidak membutuhkan suplementasi oksigen. Pada beberapa kasus pasien juga mengeluhkan diare dan muntah (Huang *et al*, 2020 dan Chen *et al*, 2020).

Pasien COVID-19 dengan pneumonia berat ditandai dengan demam, ditambah salah satu dari gejala: (1) frekuensi pernapasan >30x/menit (2) distres pernapasan berat, atau (3) saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen. Pada pasien geriatri dapat muncul gejala-gejala yang atipikal (WHO, 2020). Sebagian besar pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan gejala-gejala pada sistem pernapasan seperti demam, batuk, bersin, dan sesak napas (Rothan dan Byrareddy, 2020). Berdasarkan data 55.924 kasus, gejala tersering adalah demam, batuk kering, dan *fatigue*. Gejala lain yang dapat ditemukan adalah batuk produktif, sesak napas, sakit tenggorokan, nyeri kepala, mialgia/artralgia, menggigil, mual/muntah, kongesti nasal, diare, nyeri abdomen, hemoptisis, dan kongesti konjungtiva. Lebih dari 40% demam pada pasien COVID-19 memiliki suhu puncak antara 38,1-39°C, sementara 34% mengalami demam suhu lebih dari 39°C (Huang *et al*, 2020).

Perjalanan penyakit dimulai dengan masa inkubasi yang lamanya sekitar 3-14 hari (median 5 hari). Pada masa ini leukosit dan limfosit masih normal atau sedikit menurun dan pasien tidak bergejala. Pada fase berikutnya (gejala awal), virus menyebar melalui aliran darah, diduga terutama pada jaringan yang mengekspresi ACE-2 seperti paru-paru, saluran cerna dan jantung. Gejala pada fase ini umumnya ringan. Serangan kedua terjadi empat hingga tujuh hari setelah timbul gejala awal. Pada saat ini pasien masih demam dan mulai sesak, lesi di paru memburuk, limfosit menurun. Penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika tidak teratasi, selanjutnya inflamasi akan semakin tak terkontrol, kemudian akan terjadi badai sitokin yang mengakibatkan ARDS, sepsis, dan komplikasi lainnya (Huang *et al*, 2020).

Respons imun yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 juga belum sepenuhnya dipahami. Meskipun demikian, mekanisme tersebut dapat dipelajari dari mekanisme yang ditemukan pada SARS-CoV dan MERS-CoV. Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke *antigen presentation cells* (APC). Presentasi antigen virus terutama bergantung pada molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I dan beberapa MHC kelas II. Presentasi antigen selanjutnya akan menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus (Li *et al*, 2020). Pada respons imun humoral, akan terbentuk *Immunoglobulin M* (IgM) dan *Immunoglobulin G* (IgG) terhadap SARS-CoV. IgM terhadap SARS-CoV hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan jangka panjang.

Hasil penelitian sebelumnya terhadap pasien yang telah sembuh dari SARS menunjukkan setelah 4 tahun dapat ditemukan sel T CD4+ dan CD8+ memori yang spesifik terhadap SARS-CoV, tetapi jumlahnya menurun secara bertahap tanpa adanya antigen (Fan *et al*, 2009).

Limfosit seperti sel T dan sel Natural Killer (NK) umumnya menurun pada penderita COVID-19, yang berada di bawah tingkat normal, dan sel B dalam tingkat yang lebih rendah dari kisaran normal. Sel T ditampilkan menjadi lebih terpengaruh oleh SARS-CoV-2 karena jumlah sel T hampir setengah dari nilai batas normal terendah pada referensi dan cenderung lebih terganggu dalam pasien dengan gambaran klinis yang parah ketika dibandingkan dengan gambaran klinis pasien yang tidak parah. Sebagian besar pasien yang terinfeksi menunjukkan limfopenia yaitu penurunan jumlah limfosit dan peningkatan tingkat *biomarker* terkait infeksi. Selain itu, ditemukan juga jumlah neutrophil yang lebih tinggi dan jumlah limfosit yang lebih rendah, yaitu peningkatan *Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio* (NLR), NLR ditemukan pada kelompok pasien dengan gambaran klinis yang lebih parah dengan COVID-19 dibandingkan dengan kelompok gambaran klinis ringan. NLR telah dipelajari sebagai penanda peradangan dan infeksi sistemik sebagai prediktor infeksi bakteri, termasuk pneumonia. Hal ini menunjukkan gangguan serius di lingkungan internal dan kondisi kritis potensial di kasus terinfeksi yang parah (Curbelo *et al*, 2017).

Berdasarkan uraian di atas, diketahui bahwa terdapat sistem kekebalan yang tidak teregulasi pada pasien dengan hasil laboratorium terkonfirmasi COVID-19. Adanya peningkatan NLR, dan limfopenia T adalah umum di antara pasien dengan COVID-19, dan lebih terbukti pada kasus yang parah, tetapi tidak ada perubahan signifikan pada jumlah sel CD8 dan Sel B. Berdasarkan data ini, didapatkan bahwa COVID-19 dapat merusak limfosit, terutama limfosit T, dan sistem kekebalan telah rusak selama periode penyakit (Qin *et al*, 2020). Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Perbedaan Nilai Limfosit Absolut Berdasarkan Gambaran Klinis Pada Pasien COVID-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.”

1.2. Rumusan Masalah

Infeksi COVID-19 dapat menimbulkan gambaran klinis yang berbeda-beda sesuai dengan respon imun tubuh penderita. Salah satu indikator yang dapat dilihat adalah adanya perubahan nilai limfosit absolut, yaitu penurunan limfosit (limfopenia). sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan rumusan masalah sebagai berikut, “Apakah terdapat perbedaan nilai limfosit absolut pada setiap derajat gambaran klinis pada pasien COVID-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan nilai limfosit absolut berdasarkan gambaran klinis pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19.

1.3.1 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui rata-rata kelompok gambaran klinis yang terjadi pada pasien terkonfirmasi COVID-19.
2. Mengetahui rata-rata nilai limfosit absolut pada pasien terkonfirmasi COVID-19.
3. Menganalisis perbedaan nilai limfosit absolut dengan gambaran klinis pada pasien COVID-19.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk meningkatkan pengetahuan dan pengalaman belajar peneliti mengenai perbedaan nilai limfosit berdasarkan gambaran klinis pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19.

1.4.2 Manfaat bagi masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan pengetahuan dan informasi mengenai gambaran klinis yang ringan maupun berat infeksi COVID-19 pada masyarakat luas serta meningkatkan perhatian masyarakat mengenai bahaya COVID-19.

1.4.3 Manfaat bagi institusi

Penelitian ini sebagai perwujudan salah satu pedoman *Tri Dharma* Perguruan tinggi, yakni penelitian dan pengembangan dalam bidang ilmu pengetahuan sehingga dapat menambah bahan kepustakaan dalam lingkungan akademik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Infeksi COVID-19

Berdasarkan Panduan Surveilans Global *World Health Organization* (WHO) untuk *novel Corona-virus* 2019 (COVID-19) per 20 Maret 2020, definisi infeksi COVID-19 ini dapat diklasifikasikan sebagai berikut: (WHO, 2020).

1. Kasus Terduga (*suspect case*)
 - a. Pasien dengan gangguan napas akut (demam dan setidaknya satu tanda/gejala penyakit pernapasan, seperti batuk, sesak napas) dan memiliki riwayat perjalanan atau tinggal di daerah yang melaporkan penularan di komunitas dari penyakit COVID-19 selama 14 hari sebelum onset gejala; atau
 - b. Pasien dengan gangguan napas akut dan mempunyai kontak dengan kasus terkonfirmasi atau *probable* COVID-19 dalam 14 hari terakhir sebelum onset; atau
 - c. Pasien dengan gejala pernapasan berat (demam dan setidaknya satu tanda/gejala penyakit pernapasan, seperti batuk, sesak napas dan

memerlukan rawat inap) dan tidak terdapat alternatif diagnosis lain yang secara lengkap dapat menjelaskan presentasi klinis tersebut.

2. Kasus *probable* (*probable case*)
 - a Kasus terduga yang hasil tes dari COVID-19 inkonklusif; atau
 - b Kasus terduga yang hasil tesnya tidak dapat dikerjakan karena alasan apapun.
3. Kasus terkonfirmasi yaitu pasien dengan hasil pemeriksaan laboratorium infeksi COVID-19 positif, terlepas dari ada atau tidaknya gejala dan tanda klinis.

Kontak adalah orang yang mengalami satu dari kejadian di bawah ini selama 2 hari sebelum dan 14 hari setelah onset gejala dari kasus *probable* atau kasus terkonfirmasi.

1. Kontak tatap muka dengan kasus *probable* atau terkonfirmasi dalam radius 1 meter dan lebih dari 15 menit;
2. Kontak fisik langsung dengan kasus *probable* atau terkonfirmasi;
3. Merawat langsung pasien *probable* atau terkonfirmasi penyakit COVID-19 tanpa menggunakan alat pelindung diri yang sesuai; atau
4. Situasi lain sesuai indikasi penilaian lokasi lokal.

2.2. Sejarah dan Etiologi

Pada akhir Desember 2019 dilaporkan sekelompok pasien dirawat di rumah sakit dengan diagnosis awal pneumonia dengan etiologi yang tidak diketahui. Sumber

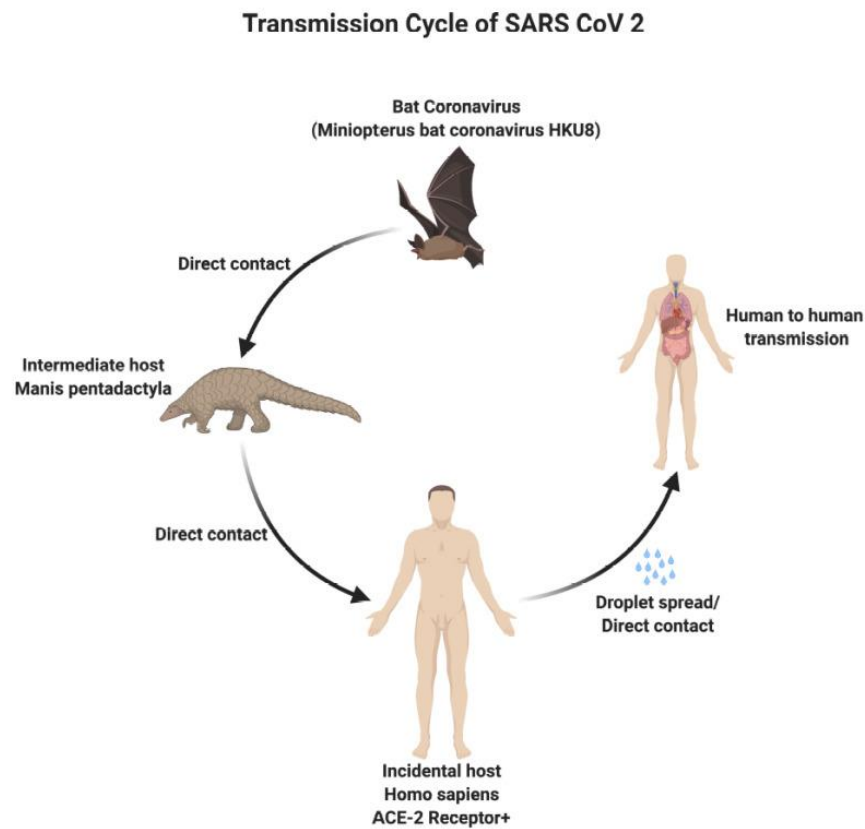
penularan kasus ini dikaitkan dengan pasar ikan di Wuhan karena pasien-pasien ini secara epidemiologis terkait dengan makanan laut dan hewan basah pasar ikan grosir di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina (Bogogh, 2020; Lu *et al*, 2020). Tidak sampai satu bulan, penyakit ini telah menyebar di berbagai provinsi lain di China, Thailand, Jepang, dan Korea Selatan (Huang *et al*, 2019).

Sampel yang diteliti menunjukkan etiologi *coronavirus* baru (Ren, 2020). Wabah virus korona (CoV) sebelumnya termasuk *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS)-CoV dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS)-CoV merupakan ancaman kesehatan masyarakat yang besar. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *coronavirus* yang menyebabkan wabah SARS pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus* (Zhu *et al*, 2019). Awalnya, penyakit ini dinamakan sementara sebagai 2019 *novel coronavirus* (2019-nCoV), kemudian *World Health Organization* (WHO) mengumumkan nama baru pada 11 Februari 2020 yaitu *Coronavirus Disease* (COVID-19) yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) (WHO, 2020).

Coronavirus adalah virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm. Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. Sebelum terjadinya wabah COVID-19, ada 6 jenis *coronavirus* yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus* 229E, *alphacoronavirus* NL63, *betacoronavirus* OC43, *betacoronavirus* HKU1, *Severe Acute Respiratory*

Illness Coronavirus (SARS-CoV), dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) (Riedel *et al*, 2019).

Coronavirus yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus *betacoronavirus*. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *coronavirus* yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Illness* (SARS) pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*. Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-2 (Zhu *et al*, 2020). Struktur genom virus ini memiliki pola seperti *coronavirus* pada umumnya. Sekuens SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan *coronavirus* yang diisolasi pada kelelawar, sehingga muncul hipotesis bahwa SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar yang kemudian bermutasi dan menginfeksi manusia (Zhou *et al*, 2020). Mamalia dan burung diduga sebagai reservoir perantara. Pada kasus COVID-19, trenggiling diduga merupakan hewan yang berperan sebagai reservoir perantara. Strain *coronavirus* pada trenggiling adalah yang mirip genomnya dengan *coronavirus* kelelawar (90,5%) dan SARS-CoV-2 (91%). Genom SARS-CoV-2 sendiri memiliki homologi 89% terhadap *coronavirus* kelelawar ZXC21 dan 82% terhadap SARS-CoV (Chan *et al*, 2020).



Gambar 1. Siklus Transmisi SARS-CoV-2
(Sumber: Cascella *et al*, 2020)

2.3. Epidemiologi

Kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya pertama kali dilaporkan di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada Desember 2019. Penyakit ini berkembang sangat pesat dan telah menyebar ke berbagai provinsi lain di Cina, bahkan menyebar hingga ke Thailand dan Korea Selatan dalam kurun waktu kurang dari satu bulan. Pada 11 Februari 2020, WHO mengumumkan nama penyakit ini sebagai Virus *CoronaDisease* (COVID-19) yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2, yang sebelumnya disebut 2019-nCoV, dan dinyatakan sebagai pandemik pada tanggal 12 Maret 2020 (Susilo *et al*, 2020).

Berdasarkan laporan WHO, pada tanggal 30 Agustus 2020, terdapat 24.854.140 kasus konfirmasi COVID-19 di seluruh dunia dengan 838.924 kematian (CFR 3,4%). Wilayah Amerika memiliki kasus terkonfirmasi terbanyak, yaitu 13.138.912 kasus. Selanjutnya wilayah Eropa dengan 4.205.708 kasus, wilayah Asia Tenggara dengan 4.073.148 kasus, wilayah Mediterania Timur dengan 1.903.547 kasus, wilayah Afrika dengan 1.044.513 kasus, dan wilayah Pasifik Barat dengan 487.571 kasus (WHO, 2020). COVID-19 pertama dilaporkan di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020 sejumlah dua kasus (Kemenkes, 2020).

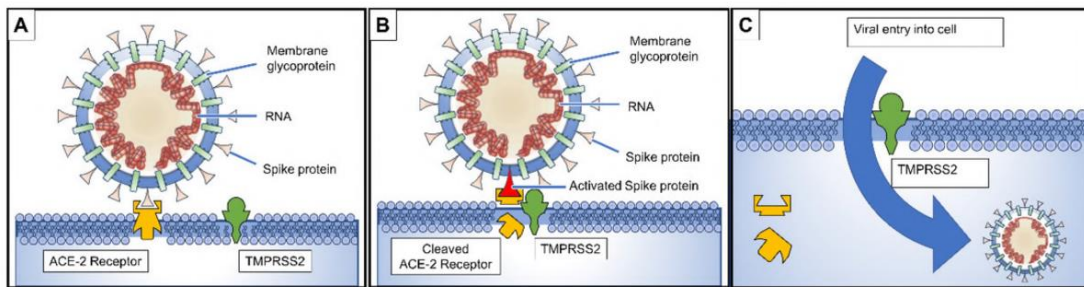
Data 17 Desember 2020 menunjukkan kasus yang terkonfirmasi berjumlah 643.508 kasus dan 19.390 kasus kematian (Kemenkes, 2020). Tingkat mortalitas COVID-19 di Indonesia sebesar 3.0%, angka ini merupakan yang tertinggi di Asia Tenggara. Per 17 Desember 2020, terdapat 72.851.747 kasus dan 1.643.339 kematian di seluruh dunia. Amerika Serikat menduduki peringkat pertama dengan kasus COVID-19 terbanyak dengan penambahan kasus baru sebanyak 16.446.844 kasus pada tanggal 17 Desember 2020 disusul oleh India dengan 9.956.557 kasus. Italia memiliki tingkat mortalitas paling tinggi di dunia, yaitu 11,3% (Kemenkes, 2020).

2.4. Mekanisme Transmisi SARS-CoV-2

Jalan masuk virus ke dalam sel merupakan hal yang esensial untuk transmisi. Virus dapat melewati membran mukosa, terutama mukosa nasal dan laring. Kemudian virus akan memasuki paru-paru melalui traktus respiratorius dan

selanjutnya menuju organ target (Gennaro *et al*, 2020). Seluruh virus *Corona* mengkode glikoprotein permukaan, yaitu protein *spike* (protein S), yang akan berikatan dengan reseptor inang dan menjadi jalan masuk virus ke dalam sel. Untuk genus *betacoronavirus*, terdapat domain *receptor binding* pada protein S yang memediasi interaksi antara reseptor pada sel inang dan virus. Setelah ikatan itu terjadi, *protease* pada inang akan memecah protein S virus yang selanjutnya akan menyebabkan terjadinya fusi peptida *spike* dan memfasilitasi masuknya virus ke dalam tubuh inang (Letko *et al*, 2020).

Mekanisme virulensi virus *Corona* berhubungan dengan fungsi protein non-struktural dan protein struktural. Penelitian sebelumnya telah menekankan bahwa protein nonstruktural mampu untuk memblok respon imun *innate* pada inang. Protein E pada virus memiliki peran krusial pada patogenitas virus. Protein E akan memicu pengumpulan dan pelepasan virus (Gennaro *et al*, 2020). Penyebaran SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia menjadi sumber transmisi utama sehingga penyebaran menjadi lebih agresif. Transmisi SARS-CoV-2 dari pasien simptomatik terjadi melalui *droplet* yang keluar saat batuk atau bersin (Han dan Yang, 2020). Selain itu, telah diteliti bahwa SARS-CoV-2 dapat viabel pada aerosol (dihasilkan melalui *nebulizer*) selama setidaknya 3 jam (Van *et al*, 2020).



Gambar 2. Mekanisme Transmisi SARS-CoV-2
(Sumber: *Rabi et al*, 2020)

- (A) *Spike proteins* (Protein S) pada permukaan virus mengikat reseptor ACE-2 di permukaan sel target.
- (B) *Transmembrane serine protease* tipe 2 (TMPRSS2) menempel dan kemudian memotong reseptor ACE-2. Pada proses ini protein S teraktivasi.
- (C) Reseptor ACE-2 yang terpotong dan protein S yang aktif memfasilitasi virus masuk, ekspresi TMPRSS2 meningkatkan pengambilan sel oleh *coronavirus* (*Rabi et al*, 2019).

Kasus-kasus terkait transmisi dari karier asimtomatis umumnya memiliki riwayat kontak erat dengan pasien COVID-19 (*Bai et al*, 2020). Beberapa peneliti melaporkan infeksi SARS-CoV-2 pada neonatus. Namun, transmisi secara vertikal dari ibu hamil kepada janin belum terbukti pasti dapat terjadi. Bila memang dapat terjadi, data menunjukkan peluang transmisi vertikal tergolong kecil. Pemeriksaan virologi cairan amnion, darah tali pusat, dan air susu ibu pada ibu yang positif COVID-19 ditemukan negatif (*Chen et al*, 2020).

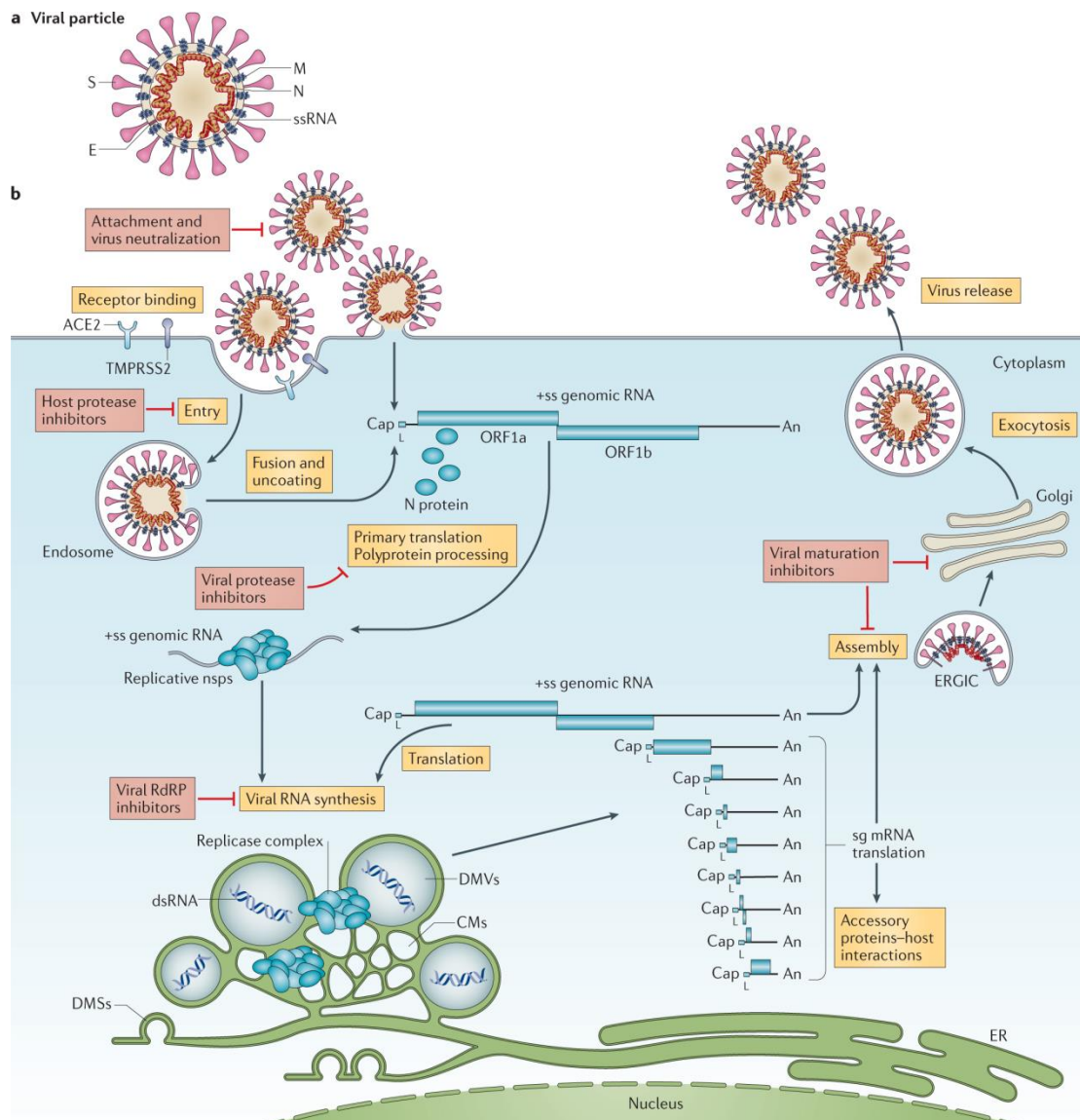
Stabilitas SARS-CoV-2 pada benda mati tidak berbeda jauh dibandingkan SARS-CoV. Pada suatu eksperimen menunjukkan SARS-CoV-2 lebih stabil pada bahan plastik dan *stainless steel* (>72 jam) dibandingkan tembaga (4 jam) dan kardus (24 jam). Studi lain di Singapura menemukan pencemaran lingkungan yang ekstensif pada kamar dan toilet pasien COVID-19 dengan gejala ringan. Virus dapat dideteksi di gagang pintu, dudukan toilet, tombol lampu, jendela, lemari, hingga kipas ventilasi, namun tidak pada sampel udara (Ong *et al*, 2020)

Beberapa faktor risiko lain yang ditetapkan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) adalah kontak erat, termasuk tinggal satu rumah dengan pasien COVID-19 dan riwayat perjalanan ke area terjangkit. Berada dalam satu lingkungan namun tidak kontak dekat (dalam radius 2 meter) dianggap sebagai risiko rendah. Tenaga medis merupakan salah satu populasi yang berisiko tinggi tertular. Di Italia, sekitar 9% kasus COVID-19 adalah tenaga medis. Di China, lebih dari 3.300 tenaga medis juga terinfeksi, dengan mortalitas sebesar 0,6% (Wang, Zhou dan Liu, 2020).

2.5. Patogenesis

Patogenesis SARS-CoV-2 masih belum banyak diketahui, tetapi diduga tidak jauh berbeda dengan SARS-CoV yang sudah lebih banyak diketahui (Li *et al*, 2020). Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang terdapat pada

envelope spike virus akan berikatan dengan reseptor selular berupa ACE-2 pada SARS-CoV-2. Di dalam sel, SARS-CoV-2 melakukan duplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan, kemudian membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel (Zhang, Penninger, Zhong dan Slutsky, 2020).



Gambar 3. Replikasi SARS-CoV-2
(Sumber: V'kovski *et al*, 2020)

Diperkirakan perjalanan penyakit pada SARS-CoV-2 sama dengan SARS-CoV, setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom virus akan mulai untuk bereplikasi. Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam membran retikulum endoplasma atau Golgi sel. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan Golgi sel. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru. Pada SARS-CoV, Protein S dilaporkan sebagai determinan yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu (de, van, Falzarano, dan Munster, 2016).

Telah diketahui bahwa masuknya SARS-CoV ke dalam sel dimulai dengan fusi antara membran virus dengan plasma membran dari sel (Simmons *et al*, 2006). Pada proses ini, protein S2' berperan penting dalam proses pembelahan proteolitik yang memediasi terjadinya proses fusi membran. Selain fusi membran, terdapat juga *clathrin-independent* dan *clathrin-independent endocytosis* yang memediasi masuknya SARS-CoV ke dalam sel pejamu (Wang *et al*, 2008). Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi SARS-CoV. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi (Qin *et al*, 2020). Disregulasi sistem imun kemudian berperan

dalam kerusakan jaringan pada infeksi SARS-CoV-2. Respons imun yang tidak adekuat menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Di sisi lain, respons imun yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Li *et al*, 2020).

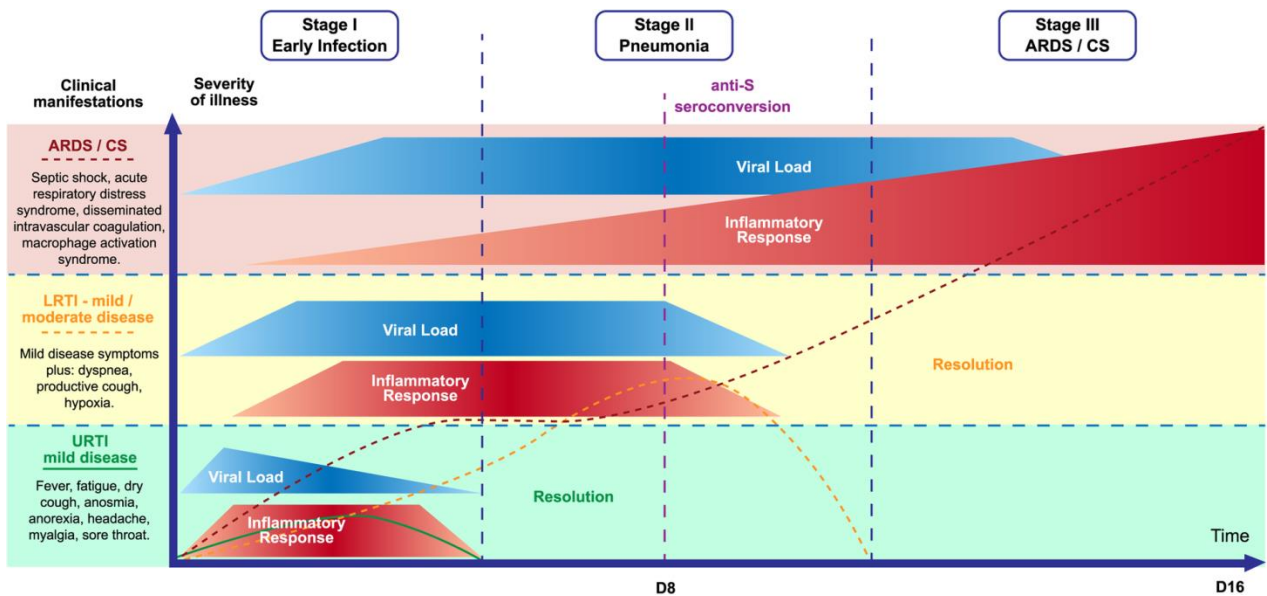
2.6. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis pasien COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari tanpa gejala (asintomatik), gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, ARDS, sepsis, hingga syok sepsis. Sekitar 80% kasus tergolong ringan atau sedang, 13,8% mengalami sakit berat, dan sebanyak 6,1% pasien jatuh ke dalam keadaan kritis. Berapa besar proporsi infeksi asintomatik belum diketahui (WHO, 2020). Viremia dan viral load yang tinggi dari *swab* nasofaring pada pasien yang asintomatik telah dilaporkan (Kam *et al*, 2020). Gejala ringan didefinisikan sebagai pasien dengan infeksi akut saluran napas atas tanpa komplikasi, bisa disertai dengan demam, *fatigue*, batuk (dengan atau tanpa sputum), anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, atau sakit kepala. Pasien tidak membutuhkan suplementasi oksigen. Pada beberapa kasus pasien juga mengeluhkan diare dan muntah (Chen *et al*, 2020).

Pasien COVID-19 dengan pneumonia berat ditandai dengan demam, ditambah salah satu dari gejala: (1) frekuensi pernapasan >30x/menit (2) distres pernapasan berat, atau (3) saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen. Pada pasien geriatri dapat muncul gejala-gejala yang atipikal (WHO, 2020). Sebagian besar pasien

yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan gejala-gejala pada sistem pernapasan seperti demam, batuk, bersin, dan sesak napas (Rothan dan Byrareddy, 2020). Berdasarkan data 55.924 kasus, gejala tersering adalah demam, batuk kering, dan *fatigue*. Gejala lain yang dapat ditemukan adalah batuk produktif, sesak napas, sakit tenggorokan, nyeri kepala, mialgia/artralgia, menggigil, mual/muntah, kongesti nasal, diare, nyeri abdomen, hemoptisis, dan kongesti konjungtiva. Lebih dari 40% demam pada pasien COVID-19 memiliki suhu puncak antara 38,1 - 39°C, sementara 34% mengalami demam suhu lebih dari 39°C (Huang *et al*, 2020).

Perjalanan penyakit dimulai dengan masa inkubasi yang lamanya sekitar 3-14 hari (median 5 hari). Pada masa ini leukosit dan limfosit masih normal atau sedikit menurun dan pasien tidak bergejala. Pada fase berikutnya (gejala awal), virus menyebar melalui aliran darah, diduga terutama pada jaringan yang mengekspresi ACE-2 seperti paru-paru, saluran cerna dan jantung. Gejala pada fase ini umumnya ringan. Serangan kedua terjadi empat hingga tujuh hari setelah timbul gejala awal. Pada saat ini pasien masih demam dan mulai sesak, lesi di paru memburuk, limfosit menurun. Penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika tidak teratasi, fase selanjutnya inflamasi makin tak terkontrol, terjadi badai sitokin yang mengakibatkan ARDS, sepsis, dan komplikasi lainnya (Huang *et al*, 2020).



Gambar 4. Derajat Keparahan COVID-19
(Sumber: Bordallo *et al*, 2020)

Klasifikasi Derajat Keparahan Gejala : (PDPI, 2020).

1. Tanpa gejala
 - a Kondisi ini merupakan kondisi teringan.
 - b Pasien tidak ditemukan gejala.
2. Ringan
 - a Gejala tidak spesifik seperti demam, lemas, batuk, anoreksia, malaise, nyeri otot, sakit tenggorokan, sesak ringan, hidung tersumbat, atau nyeri kepala.
 - b Tidak ada tanda pneumonia berat dan tanpa komorbid.
3. Sedang
 - a Pasien remaja atau dewasa dengan pneumonia tetapi tidak ada tanda pneumonia berat dan tidak membutuhkan suplementasi oksigen.

- b Pasien anak dengan pneumonia tidak berat dengan keluhan batuk atau sulit bernapas disertai napas cepat.

4. Berat

- a Pasien remaja atau dewasa dengan demam atau dalam pengawasan infeksi saluran napas / pneumonia, ditambah satu dari : (PDPI, 2020).

- 1) RR > 30 x/menit
- 2) Distres nafas berat
- 3) SpO₂ < 93% pada udara kamar atau PaO₂/ FiO₂ < 300

- b Pasien anak dengan batuk atau kesulitan bernafas ditambah setidaknya satu dari gejala berikut : (PDPI, 2020).

- 1) Sianosis sentral SpO₂ < 90 %
- 2) Distres pernapasan berat (mendengkur, tarikan dinding dada berat)
- 3) Tanda pneumonia berat
- 4) Tarikan dinding dada atau takipnea : < 2 bulan, ≥ 60 x/menit; 2-11 bulan, ≥ 50 x/ menit; 1-5 tahun, ≥ 40 x/menit; > 5 tahun, ≥ 30x /menit.

5. Kritis

Pasien dengan gagal napas, ARDS, syok sepsis, dan atau *multiple organ failure* (PDPI, 2020).

2.7. Respon Imun

Respons imun yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 juga belum sepenuhnya dapat dipahami, namun dapat dipelajari dari mekanisme yang ditemukan pada SARS-CoV dan MERS-CoV. Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke *antigen presentation cells* (APC). Presentasi antigen virus terutama bergantung pada molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I. Namun, MHC kelas II juga turut berkontribusi. Presentasi antigen selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus (Li *et al*, 2020).

Pada respons imun humoral terbentuk IgM dan IgG terhadap SARS-CoV. IgM terhadap SAR-CoV hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan jangka panjang. Hasil penelitian sebelumnya terhadap pasien yang telah sembuh dari SARS menunjukkan setelah 4 tahun dapat ditemukan sel T CD4+ dan CD8+ memori yang spesifik terhadap SARS-CoV, tetapi jumlahnya menurun secara bertahap tanpa adanya antigen (Fan *et al*, 2009).

Virus memiliki mekanisme untuk menghindari respons imun pejamu. SARS-CoV dapat menginduksi produksi vesikel membran ganda yang tidak memiliki *pattern recognition receptors* (PRRs) dan bereplikasi dalam vesikel tersebut sehingga tidak dapat dikenali oleh pejamu. Jalur IFN-I juga diinhibisi oleh SARS-CoV dan MERS-CoV. Presentasi antigen juga terhambat pada infeksi akibat MERS-CoV (Li *et al*, 2020).

2.7.1. Respons Imun pada Pejamu pada COVID-19 dengan Klinis Ringan

Respons imun yang terjadi pada pasien dengan manifestasi COVID-19 yang tidak berat tergambar dari sebuah laporan kasus di Australia. Pada pasien tersebut didapatkan peningkatan sel T CD38+HLA-DR+ (sel T teraktivasi), terutama sel T CD8 pada hari ke 7-9. Selain itu didapatkan peningkatan *antibody secreting cells* (ASCs) dan sel T *helper* folikuler di darah pada hari ke-7, tiga hari sebelum resolusi gejala. Peningkatan IgM/IgG SARS-CoV-2 secara progresif juga ditemukan dari hari ke-7 hingga hari ke-20. Perubahan imunologi tersebut bertahan hingga 7 hari setelah gejala beresolusi. Ditemukan pula penurunan monosit CD16+CD14+ dibandingkan kontrol sehat. Sel *natural killer* (NK) HLA-DR+CD3-CD56+ yang teraktivasi dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1; CCL2) juga ditemukan menurun, namun kadarnya sama dengan kontrol sehat. Pada pasien dengan manifestasi COVID-19 yang tidak berat ini tidak ditemukan peningkatan kemokin dan sitokin proinflamasi, meskipun pada saat bergejala (Thevarajan *et al*, 2020).

2.7.2. Respons Imun pada Pejamu pada COVID-19 dengan Klinis Berat

Perbedaan profil imunologi antara kasus COVID-19 ringan dengan berat bisa dilihat dari suatu penelitian di China. Penelitian tersebut mendapatkan hitung limfosit yang lebih rendah, leukosit dan rasio neutrofil-limfosit yang lebih tinggi, serta persentase monosit, eosinofil, dan basofil yang lebih rendah pada kasus COVID-19 yang berat. Sitokin proinflamasi yaitu TNF-

α , IL-1 dan IL-6 serta IL-8 dan penanda infeksi seperti prokalsitonin, ferritin dan *C-reactive protein* juga didapatkan lebih tinggi pada kasus dengan klinis berat. Sel T *helper*, T *supresor*, dan T *regulator* ditemukan menurun pada pasien COVID-19 dengan kadar T *helper* dan T *regulator* yang lebih rendah pada kasus berat (Qin *et al*, 2020). Laporan kasus lain pada pasien COVID-19 dengan ARDS juga menunjukkan penurunan limfosit T CD4 dan CD8. Limfosit CD4 dan CD8 tersebut berada dalam status hiperaktivasi yang ditandai dengan tingginya proporsi fraksi HLA-DR+CD38+. Limfosit T CD8 didapatkan mengandung granula sitotoksik dalam konsentrasi tinggi (31,6% positif perforin, 64,2% positif granulin, dan 30,5% positif granulin dan perforin). Selain itu ditemukan pula peningkatan konsentrasi Th17 CCR6+ yang proinflamasi (Xu *et al*, 2020).

ARDS merupakan penyebab utama kematian pada pasien COVID-19. Penyebab terjadinya ARDS pada infeksi SARS-CoV-2 adalah badai sitokin, yaitu respons inflamasi sistemik yang tidak terkontrol akibat pelepasan sitokin proinflamasi dalam jumlah besar (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10 IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , dan TGF β) serta kemokin dalam jumlah besar (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, dan CXCL10). *Granulocyte-colony stimulating factor*, *interferon- γ inducible protein 10*, *monocyte chemoattractant protein 1*, dan *macrophage inflammatory protein 1 alpha* juga didapatkan peningkatan. Respons imun

yang berlebihan ini dapat menyebabkan kerusakan paru dan fibrosis sehingga terjadi disabilitas fungsional (Zumla *et al*, 2020).

2.8 Pemeriksaan Diagnostik

Penegakan diagnosis COVID-19 didasarkan pada pemeriksaan molekular melalui deteksi RNA virus COVID-19, baik berdasarkan hasil pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) atau dengan tes cepat molekular (TCM). Selain pemeriksaan PCR, dapat juga dilakukan pemeriksaan rapid COVID-19 (*Rapid test diagnostic*) (Munawarah, 2020).

2.8.1 Rapid Test Diagnostic

Rapid Test COVID-19 merupakan uji imunokromatografi untuk deteksi cepat dugaan COVID-19 secara kualitatif dengan menggunakan sampel darah, serum atau plasma manusia. Kerja alat ini cepat (hanya 15 menit) dan sederhana tetapi belum bisa dijadikan dasar diagnosis. Tes ini hanya digunakan sebagai pemeriksaan pemeriksaan *skrining*/penyaring, *tracing* dan *tracking* pada kontak dengan prinsip kerja mendeteksi antibodi *Immunoglobulin M* (IgM) dan *Immunoglobulin G* (IgG) dalam darah yang terbentuk ketika terpapar *coronavirus*. Diketahui bahwa karakteristik pembentukan antibodi terhadap infeksi mikroba sangat beragam tergantung patofisiologi yang terjadi pada setiap individu. Terdapatnya antibodi dalam tubuh seseorang membuktikan bahwa individu tersebut pernah terpapar oleh virus (dengan atau tanpa manifestasi klinis) namun sulit untuk

digunakan sebagai parameter penegakkan diagnosis COVID-19 (Munawarah, 2020).

Hasil reaktif maupun non reaktif yang diperoleh pada uji deteksi antibodi akan mempengaruhi tatalaksana pasien, sehingga bila suatu uji yang tidak akurat digunakan sebagai metode alternatif untuk penegakan diagnosis, hal ini akan berpotensi menimbulkan permasalahan baik terhadap keselamatan pasien, maupun dalam hal dampak lain yang dapat terjadi, misalnya penyebaran infeksi. Hasil pemeriksaan harus diinterpretasi dengan baik, beberapa hal berikut ini harus menjadi bahan pertimbangan: (Munawarah, 2020).

1. Pada saat ini belum diketahui dengan tepat waktu peningkatan jumlah antibodi di dalam tubuh sejak terjadinya paparan seseorang dengan virus penyebab COVID-19, sehingga: (Munawarah, 2020).
 - a) Hasil *non reaktif* tidak memastikan bahwa seseorang belum pernah terpapar atau tidak terinfeksi virus penyebab COVID-19.
 - b) Hasil *non reaktif* harus diulang. Sementara ini merujuk pada karakter infeksi virus lainnya, maka pengulangan uji dapat dilakukan pada hari ke 7-14 setelah hasil pemeriksaan negatif, demikian selanjutnya.

2. Pada pemeriksaan dengan hasil *reaktif* harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan molekuler sebagai standar baku emas untuk penegakan diagnosis COVID-19, yaitu metode PCR. Berdasarkan Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Infeksi COVID-19, Dirjen P2P, Kemenkes, rev. 04, 27 maret 2020, pemeriksaan PCR bertujuan mendeteksi SARS-CoV-2 yang dilakukan pada:

a Pasien dalam pengawasan (PDP)

Pengambilan spesimen dilakukan pada hari 1 dan 2, serta bila terjadi kondisi perburukan.

b Orang dalam pemantauan (ODP)

Pengambilan spesimen dilakukan pada hari 1 dan 2, serta bila terjadi kondisi perburukan.

c Orang tanpa gejala (OTG) kontak erat dengan konfirmasi COVID-19 Pengambilan spesimen pada hari ke-1 dan ke-14 sejak terpapar.

d Pemberian rekomendasi pemulangan pasien konfirmasi COVID-19 dari perawatan di rumah sakit setelah pemulihan kondisi klinis. Rekomendasi tersebut diberikan setelah dua kali uji *real-time PCR* pada spesimen yang diambil minimal berjarak 24 jam memberi hasil negatif (Kemenkes, 2020).

2.8.2. Pemeriksaan Molekular

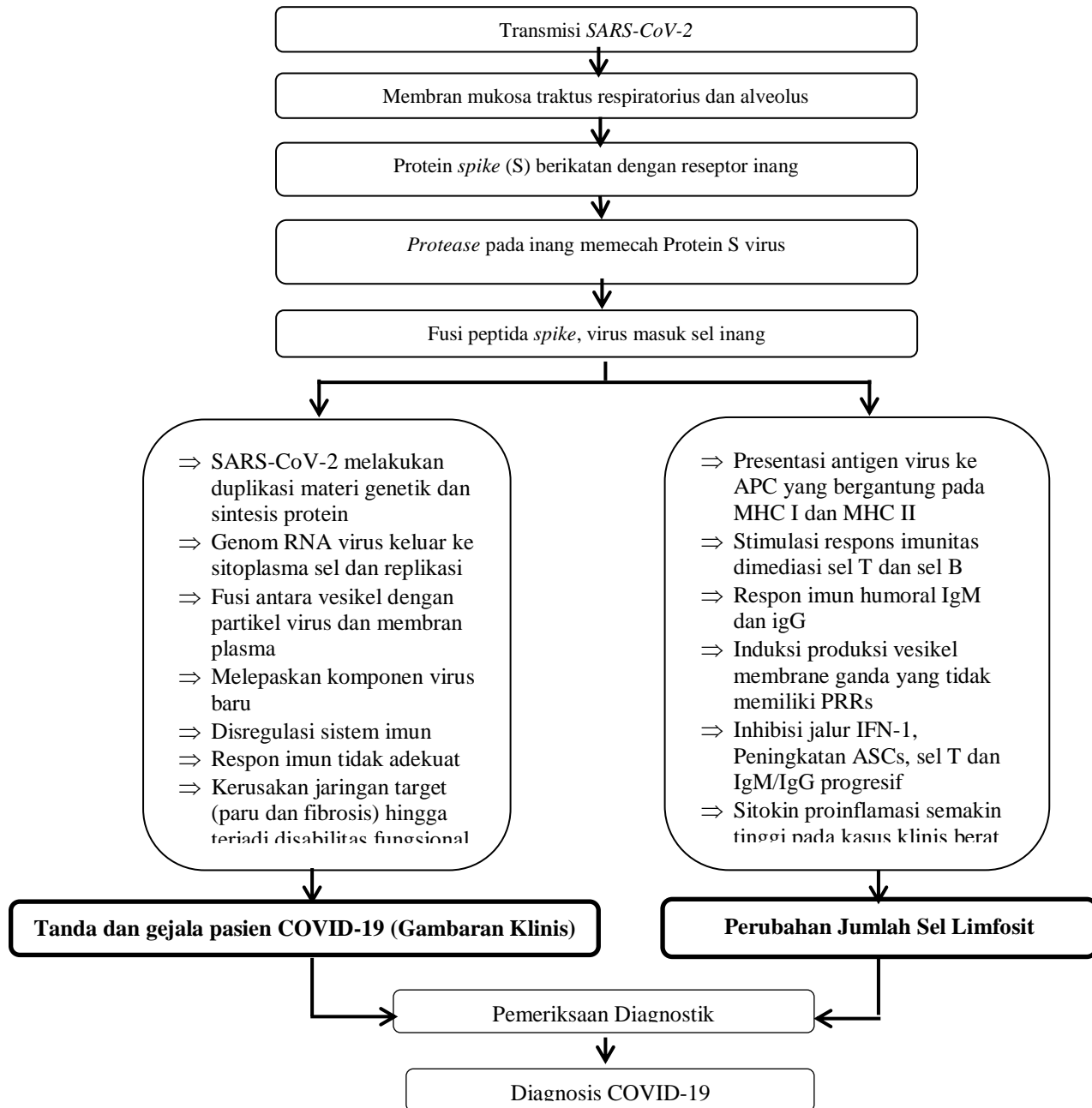
Konfirmasi rutin kasus COVID-19 dilakukan berdasarkan pemeriksaan molekular dengan mendeteksi sekuens unik RNA virus dengan gen target N, E, S dan RdRP dari RNA virus SARS-CoV-2. Pemeriksaan ini dimulai dengan ekstraksi RNA, tahapan ini merupakan tahapan yang paling berpotensi sebagai bahaya biologis, yaitu melakukan ekstraksi materi genetik virus dari spesimen yang mengandung partikel virus yang kemungkinan masih infeksius. Oleh karenanya, tahapan ini perlu dilakukan di dalam kabinet keamanan biologis (BSC) kelas II di laboratorium yang minimal tingkat keamanan laboratorium berada di level 2 (BSL 2), oleh tenaga terlatih yang sudah menggunakan alat pelindung diri yang sesuai. Prinsip dasar RT-PCR adalah menyalin informasi pada RNA virus dan memperbanyaknya ke dalam jutaan kopi. Hasil positif atau negatif palsu juga mungkin terjadi pada tes ini disebabkan faktor-faktor berikut : (Kemenkes, 2020).

- a) Hasil negatif palsu dapat terjadi pada penderita yang masih berada dalam fase awal-awal infeksi sehingga jumlah virus di dalam tubuh masih dibawah limit deteksi.
- b) Hasil negatif palsu pada penderita yang tidak menunjukkan gejala, biasanya tidak ditemukan adanya lendir pada saluran pernapasan atas yang biasa dijumpai pada penderita dengan batuk/flu.

- c) Hasil negatif palsu ataupun positif palsu dapat terjadi jika terjadi kontaminasi sampel atau kesalahan-kesalahan teknis lain yang berhubungan dengan penanganan sampel.
- d) Hasil negatif ataupun positif palsu dapat terjadi jika *reagen* PCR yang digunakan belum teruji dengan baik.

Tes cepat molekuler (TCM) COVID-19 merupakan pemeriksaan diagnosis COVID-19 berbasis *real time* PCR dengan pembacaan fluoresensi menggunakan sistem *GeneXpert*. Sistem tersebut merupakan sistem tertutup (*close system*) menggunakan *cartridge Xpert®Xpress* SARS-CoV-2 untuk mendeteksi SARS-CoV-2 sebagai penyebab COVID-19. Spesimen *swab* nasofaring adalah satu-satunya spesimen yang direkomendasi digunakan untuk sistem tersebut. Sama dengan metode molekuler lainnya, TCM mendeteksi gen E dan N pada virus SARS-CoV-2 (Munawarah, 2020).

2.9 Kerangka Teori



(Letko *et al*, 2020; Gennaro *et al*, 2020; Van *et al*, 2020; Zhang *et al*, 2020; Wang *et al*, 2008; Li *et al*, 2020)

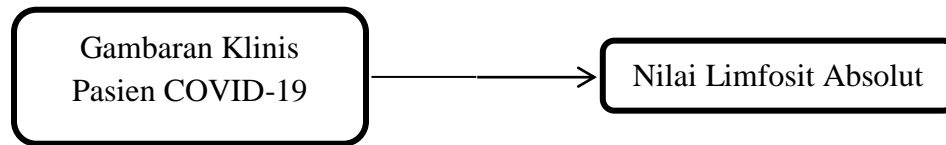
Gambar 5. Kerangka Teori

Keterangan: variabel tidak diteliti
 variabel diteliti

2.10 Kerangka Konsep

Variabel bebas

Variabel Terikat



Gambar 6. Kerangka Konsep

Keterangan:  variabel yang diteliti

2.11 Hipotesis

Hipotesis yang digunakan dalam penelitian adalah sebagai berikut.

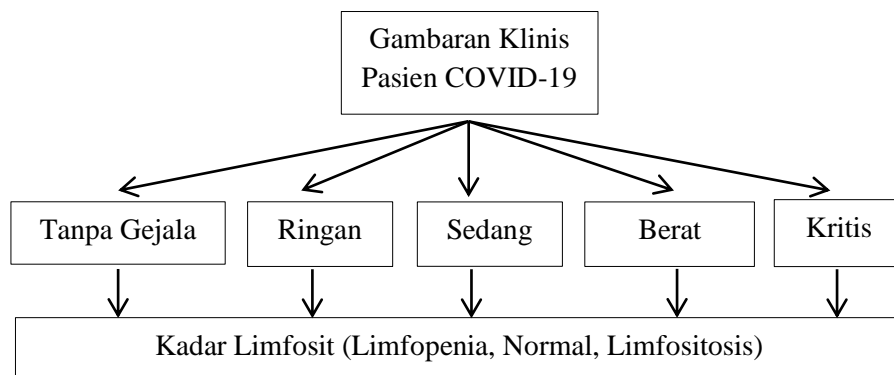
H₀ : Tidak terdapat perbedaan antara nilai limfosit absolut berdasarkan gambaran klinis pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 di RSAM Bandar Lampung.

H₁ : Terdapat perbedaan antara nilai limfosit absolut berdasarkan gambaran klinis pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 di RSAM Bandar Lampung.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian kuantitatif berupa analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*, karena data penelitian berupa variabel bebas (*independent*) dan terikat (*dependent*) dikumpulkan dalam waktu yang bersamaan. Kemudian, dilakukan analisis terhadap data yang telah didapatkan (Syahdrajat, 2017).



Gambar 7. Desain Penelitian

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Jalan Dr. Rivai No. 6, Penengahan, Kec. Tanjung Karang Pusat, Kota Bandar Lampung, Provinsi Lampung.

3.2.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari sampai Februari 2021.

3.3. Variabel Penelitian

3.3.1. Variabel Bebas/Independen

Variabel bebas merupakan variabel yang menjadi sebab perubahan atau timbulnya variabel terikat. Dalam penelitian ini yang menjadi variabel bebas adalah gambaran klinis pasien COVID-19.

3.3.2. Variabel Terikat/Dependen

Variabel terikat merupakan variabel yang dipengaruhi atau yang menjadi akibat karena adanya variabel bebas. Dalam penelitian ini yang menjadi variabel terikat adalah nilai limfosit absolut pasien COVID-19 di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

3.4. Subjek Penelitian

3.4.1. Populasi

Populasi penelitian adalah wilayah generalisasi yang terdiri atas objek atau subjek yang mempunyai kualitas dan karakteristik tertentu yang ditetapkan

oleh peneliti untuk dipelajari dan kemudian ditarik kesimpulannya (Sugiyono, 2011). Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien COVID-19 yang melakukan pemeriksaan di RSUD. DR. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung pada tahun 2020.

3.4.2. Sampel

Sampel adalah objek yang diteliti dan dianggap mewakili seluruh populasi (Notoadmodjo, 2012). Sampel dalam penelitian ini adalah pasien yang terdiagnosis COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Teknik *sampling* yang digunakan peneliti dalam penelitian ini adalah *consecutive sampling*, yaitu subjek yang memenuhi kriteria penelitian dimasukkan ke dalam sampel hingga jumlahnya terpenuhi sampai kurun waktu tertentu (Sastroasmoro dan Ismael, 2014).

Besar sampel dalam penelitian analitik digunakan rumus uji hipotesis untuk dua kelompok tidak berpasangan sebagai berikut (Dahlan, 2016).

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$$

Keterangan:

n = besar sampel

α = kesalahan tipe I ditetapkan sebesar 5%

Z_{α} = nilai standar α 5% yaitu ditetapkan sebesar 1,96

β = kesalahan tipe II ditetapkan sebesar 20%

Z_{β} = Nilai standar β 20% yaitu ditetapkan sebesar 0,84

P_2 = proporsi kejadian menurut kepustakaan (0,63)

$Q_2 = 1 - P_2 = 1 - 0.63 = 0.37$

$P_1 - P_2$ = selisih proporsi minimal yang dianggap bermakna (antara

0,1-0,5) ditetapkan sebesar 0,1

$P_1 = P_2 + 0,1 = 0,63 + 0,1 = 0,73$

$Q_1 = 1 - P_1 = 1 - 0,73 = 0,27$

$P = \frac{P_1 + P_2}{2} = \frac{0.63 + 0.73}{2} = 0,68$

$Q = 1 - P = 1 - 0,68 = 0,32$

Dari kepustakaan diperoleh bahwa prevalensi terjadinya limfopenia dalam kasus infeksi COVID-19 sebesar 63% (Huang *et al*, 2020). Tingkat kemaknaan yang digunakan sebesar 1,96 dan derajat kesalahan yang masih dapat diterima sebesar 0,1 (Dahlan, 2016).

$$n = \left(\frac{1,96 \sqrt{2 \times 0,68 \times 0,32} + 0,84 \sqrt{0,73 \times 0,27 + 0,63 \times 0,37}}{0,73 - 0,63} \right)^2$$

$$= (8.067)^2 = 64.96 \approx 65 \text{ sampel}$$

Maka, besar sampel untuk penelitian ini sekurang-kurangnya adalah 60 sampel. Untuk mencegah terjadinya *drop out*, maka sampel ditambah 10% dari jumlah sampel dengan perhitungan.

Jumlah subjek yang dibutuhkan:

$$n' = \frac{n}{1-f}$$

n' = jumlah subjek yang dihitung

n = jumlah sampel minimal

f = perkiraan proporsi *drop out* (10%)

Maka,

$$n' = \frac{65}{1-0,1} = 71,5 \approx 72 \text{ sampel}$$

Berdasarkan perhitungan besar sampel ditambah dengan kemungkinan *drop out* 10%, didapatkan besar sampel adalah 72 sampel.

3.5. Kriteria Inklusi dan Ekskulusi

3.5.1. Kriteria Inklusi

Adapun kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu :

- a Dalam data rekam medik pasien yang terdiagnosis COVID-19 di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung selama periode januari sampai desember 2020.
- b Pasien dengan data anamnesis dan pemeriksaan fisik berupa gambaran klinis.
- c Pasien dengan data laboratorium berupa nilai limfosit absolut.

3.5.2. Kriteria Eksklusi

Adapun kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu :

- a Pasien bayi dan anak-anak.
- b Pasien dengan penyakit imunodefisiensi seperti HIV/AIDS.
- c Pasien dengan penyakit infeksi lain (seperti DBD, TBC, malaria, dan lain-lain).

3.6. Definisi Operasional

Berikut adalah definisi operasional dari penelitian ini.

Tabel 1. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Skala	Alat Ukur	Hasil ukur
Nilai Limfosit Absolut	Jumlah sel limfosit per mikroliter darah (sel/ μ L) darah).	Numerik	<i>Hematology Analyzer</i>	1. Limfosipenia (< 2500 sel/ μ L) 2. Normal (2500-4000 sel/ μ L) 3. Limfositosis (>4000 sel/ μ L)
Gambaran Klinis	Gambaran Klinis adalah tanda dan gejala yang dialami oleh pasien yang terkonfirmasi COVID-19 yang dapat ditemukan pada anamnesis dan pemeriksaan fisik.	Ordinal	Pemeriksaan Fisik	1. Ringan 2. Sedang 3. Berat 4. Kritis

Definisi operasional adalah batasan pada variabel-variabel yang diamati atau diteliti untuk mengarahkan kepada pengukuran atau pengamatan terhadap variabel-variabel yang bersangkutan serta pengembangan instrumen atau alat ukur (Notoatmodjo, 2012).

3.7. Alat dan Bahan Penelitian

Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

1. Rekam medis

Rekam medis adalah berkas di sarana pelayanan kesehatan yang berupa ringkasan data milik pasien yang akan digunakan dalam penelitian ini.

2. Komputer/laptop

Komputer adalah alat yang digunakan untuk menginput data dan mengolahnya dalam suatu program perangkat lunak.

3. Program *software* pengolahan data

Program *software* (perangkat lunak) adalah program yang terdapat dalam komputer/laptop dan digunakan untuk mengolah data.

4. Alat tulis

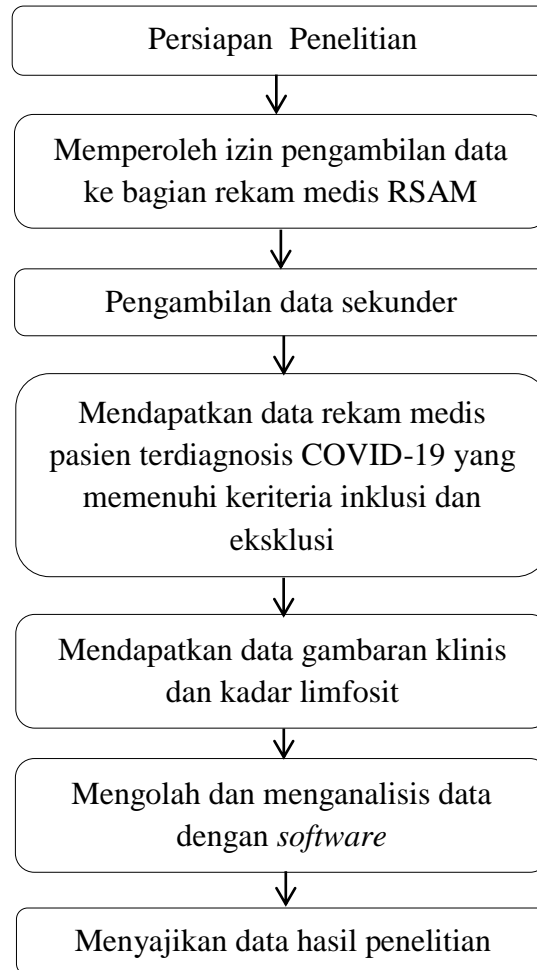
Alat tulis adalah alat yang digunakan untuk mencatat dan melaporkan hasil penelitian. Alat tersebut adalah bolpoin, kertas, dan pensil.

3.8. Metode Pengumpulan Data

Data yang diperoleh dalam penelitian ini berupa data sekunder. Data sekunder merupakan data pasien COVID-19 yang telah ada di dalam rekam medik. Pada penelitian ini data sekunder yang digunakan berupa informasi gambaran klinis dan nilai limfosit absolut di rekam medik pasien COVID-19 yang melakukan perawatan di Rumah Sakit DR. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

3.9. Cara Kerja Penelitian

3.9.1 Alur Penelitian



Gambar 8. Alur Penelitian

3.9.2. Cara Kerja

Cara kerja penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Melakukan persiapan penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
2. Mengurus perizinan pengambilan data rekam medis di RSAM.

3. Melakukan diskusi terkait waktu yang tepat untuk dilakukannya penelitian dengan penanggung jawab rekam medis.
4. Melakukan pengambilan data pasien terdiagnosis COVID-19 sesuai kriteria inklusi dan eksklusi di RSAM.
5. Melakukan perekapan data.
6. Mengolah dan menyajikan data yang didapatkan dengan program perangkat lunak.

3.10. Pengolahan dan Analisis Data

3.10.1. Pengumpulan Data

Pengumpulan data bersumber dari data sekunder berupa rekam medis pasien. Data diperoleh dari bagian rekam medis RSAM yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Rekam medis yang digunakan adalah rekam medis pada pasien terdiagnosis COVID-19 di RSAM Bandar Lampung yang dikumpulkan hingga memenuhi jumlah sampel yang diperlukan.

3.10.2. Pengolahan Data

Pengolahan data penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Menyajikan data gambaran klinis pasien terdiagnosis COVID-19 berdasarkan pemeriksaan laboratorium berupa nilai limfosit absolut pada rekam medis.
2. Menyajikan nilai limfosit absolut yang didapat dengan melihat hasil laboratorium pada rekam medis.

3. Mengonversikan nilai limfosit absolut pada rekam medis untuk digabungkan dengan data gambaran klinis.
4. Memasukkan data ke dalam komputer dengan tahapan sebagai berikut :
 - a) *Editing*, proses yang diperlukan untuk mengurangi atau kekurangan yang ada dalam data yang diperoleh dengan cara memeriksa kelengkapan data.
 - b) *Coding*, proses yang dilakukan untuk menerjemahkan data yang dikumpulkan selama penelitian dalam simbol sebagai bagian dari keperluan analisis dengan cara mengklasifikasikan data rekam medis berupa jumlah leukosit pasien ke dalam kategori.
 - c) *Data entry*, proses yang dilakukan untuk menginput data sebagai bahan pengolahan dengan cara memasukkan data ke dalam komputer.
 - d) Verifikasi, proses yang dilakukan sebagai pemeriksaan secara visual terhadap data yang telah dimasukkan ke dalam komputer.
5. Menganalisis hasil dalam komputer.
6. Mencetak hasil yang telah dianalisis dalam komputer.

3.10.3. Analisis Data

Analisis statistik untuk mengolah data yang diperoleh akan menggunakan program *software* pengolah data dimana akan dilakukan dua macam analisis data yaitu analisis univariat dan analisis bivariat. Analisis univariat adalah analisis yang digunakan untuk menentukan distribusi frekuensi

variabel bebas dan variabel terikat. Analisis bivariat adalah analisis yang digunakan untuk mengetahui hubungan atau perbedaan atau perbandingan dua variabel yaitu variabel bebas dan variabel terikat. Pengujian analisis bivariat dalam penelitian ini menggunakan uji *One Way Anova*. Uji signifikan antara data yang diobservasi dengan data yang diharapkan dilakukan dengan batas kemaknaan ($\alpha < 0,05$) yang artinya apabila diperoleh $p < \alpha$, berarti ada hubungan yang signifikan antara variabel *independent* dengan variabel *dependent* dan bila nilai $p > \alpha$, berarti tidak ada hubungan yang signifikan antara variabel *independent* dengan variabel *dependent* (Trihendradi, 2013). Analisis yang dilakukan meliputi analisis univariat dan bivariat dengan penjelasan sebagai berikut :

1. Analisis Univariat

Analisis univariat digunakan untuk menentukan distribusi dan frekuensi variabel bebas dan variabel terikat. Analisis univariat bertujuan untuk menerangkan karakteristik masing-masing variabel bebas dan variabel terikat dengan melihat distribusi frekuensi masing-masing variabel (Dahlan, 2014). Analisis univariat dilakukan menggunakan program *software* komputer dengan penyajian dalam bentuk tabel. Kelompok data normal apabila didapatkan *significancy* $>0,05$. Adapun pengolahan data dengan menggunakan analisis univariat adalah gambaran klinis dan nilai limfosit absolut.

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat adalah analisis yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat menggunakan uji statistik. Analisis data sampel akan menggunakan uji hipotesis komparatif untuk melihat perbedaan nilai limfosit absolut pada setiap derajat gambaran klinis. Karena data yang digunakan berupa data kategorik dan numerik, maka digunakan uji *One Way Anova*. Dasar pengambilan keputusan diperoleh dengan mengamati nilai signifikansi. Jika nilai $p < 0,05$ maka H_0 diterima/ H_1 ditolak. Jika nilai $p > 0,05$ maka H_0 ditolak/ H_1 diterima (Dahlan, 2014).

3.11. Etika Penelitian

Pengambilan data dalam penelitian ini bersumber dari data sekunder berupa rekam medis pasien. Peneliti telah mendapat persetujuan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan No.600/UN26.18/PP.05.02.00/2021. Untuk menjaga kerahasiaan, penelitian ini tidak akan mencantumkan nama dan alamat pasien pada laporan penelitian.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, didapatkan kesimpulan sebagai berikut.

1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan gambaran klinis sedang lebih banyak daripada pasien COVID-19 dengan gambaran klinis ringan, berat dan kritis.
2. Hasil pemeriksaan laboratorium darah menunjukkan sebagian besar nilai limfosit absolut pasien normal yang kemudian disusul dengan kejadian limfopenia.
3. Terdapat perbedaan yang bermakna antara hasil pemeriksaan laboratorium nilai limfosit absolut dengan setiap kelompok gambaran klinis dimana semakin parah gambaran klinis pasien COVID-19, maka semakin rendah juga nilai limfosit absolut.

5.2 Saran

Saran bagi penelitian ke depannya adalah sebagai berikut.

1. Bagi Sarana Pelayanan Kesehatan Masyarakat
 - a Pemeriksaan nilai limfosit absolut dapat mengindikasikan tingkat keparahan infeksi yang terjadi sehingga pemeriksaan ini menjadi penting dilakukan untuk menunjang diagnosis.
 - b Pemeriksaan nilai limfosit absolut penting untuk dilakukan dalam pemantauan terapi guna menilai efektivitas pengobatan.

2. Bagi Penelitian Selanjutnya
 - a Perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan sampel penelitian lebih banyak dan mengelompokkan derajat keparahan pasien dengan lebih teliti dengan menggali informasi tidak hanya melalui pemeriksaan fisik dan hasil pemeriksaan laboratorium pada data rekam medis.
 - b Perlu dilakukan penelitian untuk menilai seberapa kuat hubungan komponen pemeriksaan darah yang lain terhadap Infeksi COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

- Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D, Chen L, *et al.* 2020. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*.323(14):1339-43.
- Bogoch A, Watts A, Thomas B, Huber C, Kraemer, Khan K. 2020. Pneumonia Of Unknown Etiology In Wuhan, China: Potential For International Spread Via Commercial Air Travel. *J. Trav. Med.* 27(2):1-2.
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn S, Napoli R. 2020. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Chan J, Kok K, Zhu Z, Chu H, To K, Yuan S, *et al.* 2020. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg. Microbes. Infect.* 9(1):221-36.
- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, *et al.* 2020. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 395(10226):809-15.
- Curbelo J, Luquero B, Galvan R , Maria O, Rajas O, Guillermo F, *et al.* 2017. Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: Importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio. *PLOS ONE.* 1(3):1-14.
- Dahlan MS. 2014. Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan: Deskriptif, Bivariat, dan Multivariat Dilengkapi Aplikasi Menggunakan SPSS. Edisi ke 6. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Dahlan MS. 2016. Besar Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan.. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.

- De W, Van D, Falzarano D, Munster VJ. 2016. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 4(8):523-34.
- Du, Lanying, Yuxian, Yusen, Shuwen, Bojian, Shibo, et al. 2009. The spike protein of SARS-CoV- A target for vaccine and therapeutic development. *Nature Reviews.* 1(7):226-36.
- Fan Y, Huang Z, Li L, Wu M, Yu T, Koup RA, et al. 2009. Characterization Of SARS-Cov-2 Specific Memory T Cells From Recovered Individuals 4 Years After Infection. *Arch Virol.* 154(7):1093-9.
- Gennaro, Di, Pizzol, Marotta, Antunes, Racalbutto, et al. 2020. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives : A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health Environmental Research and Public Health.* 17(2690): 1–11.
- Lu H, Stratton, Tang Y. 2020. Outbreak of Pneumonia of Unknown Etiology In Wuhan China: The Mystery and The Miracle. *J. Med.* 92(4):401–402.
- Han Y, Yang H. 2020. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J Med Virol.* 92(6): 639-44.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 395(10223):497-506.
- Ivan L. 2021. Perbedaan Jumlah Limfosit Pada Pasien Positif Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Derajat Ringan, Sedang, Berat, dan Kritis Di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.
- Kam KQ, Yung CF, Cui L, Lin R, Mak TM, Maiwald M, et al. 2020. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load. *Clin Infect Dis.* 71(15):847-49.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. Pedoman Kesiapsiagaan Menghadapi Infeksi Novel Coronavirus (2019nCoV). Jakarta: Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (P2P)
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19) Revisi ke 3. Jakarta: Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (P2P).
- Letko, M., Marzi, A., & Munster, V. 2020. Functional Assessment of Cell Entry and Receptor Usage for SARS-CoV-2 and Other Lineage B Betacoronaviruses. *Nature Microbiology.* 1(5):562–69.

- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, *et al.* 2020. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 92(4):424-32.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. 2020. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 10(2):102-108.
- Notoatmodjo S. 2014. *Metode Penelitian Kesehatan.* Jakarta : PT. Rineka Cipta.
- Ong S, Tan Y, Chia P, Lee T, Ng O, Wong M, *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.* 323(16):1610-12.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2020. *Protokol Tatalaksana Pasien COVID-19.* Jakarta: PDPI.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, *et al.* 2020. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 71(15):762-68.
- Rabi F, Mazhar Z, Kasasbeh G, Salameh D, Amjad A. 2020. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens.* 9(3):231.
- Rothan HA, Byrareddy SN. 2020. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 109(102433):1-4.
- Ren L, Wang Y, Wu Z, Xiang Z, Guo L, Xu T, *et al.* 2020. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J.* 133(9):1015-24.
- Riedel S, Morse S, Mietzner T, Miller S. 2019. *Jawetz, Melnick, and Adelberg's Medical Microbiology.* 28th ed. New York: McGrawHill Education/Medical
- Sherwood LZ. 2014. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem.* Edisi ke 8. Jakarta: EGC
- Siddiqi, Hasan K. 2020. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 39(5):405–407.
- Simmons G, Reeves JD, Rennekamp AJ, Amberg SM, Piefer AJ, Bates P. 2004. Characterization of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) spike glycoprotein-mediated viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101(12):4240-45.

- Sugiyono. 2011. Metode penelitian pendidikan pendekatan kuantitatif, kualitatif, dan R&D. Bandung : ALFABETA.
- Susilo A, Rumende C, Pitoyo C, Santoso W, Yulianti, , Kurniawan1, *et al.* 2020. Coronavirus Disease 2019: Review of Current Literatures. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia.* (7)1:45-67.
- Syahdrajat T. 2017. Panduan penelitian untuk skripsi kedokteran dan kesehatan. Jakarta : Dian Rakyat Jakarta.
- Thevarajan I, Nguyen T, Koutsakos M, Druce J, Caly L, Van CE, *et al.* 2020. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 26(4):453-55.
- Trihendradi C. 2013. Step by step IBM SPSS 21: Analisis Data Statistik. Yogyakarta: Penerbit CV. Andi Offset
- Van D, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, *et al.* 2020. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 382(16):1564-67.
- Wang H, Yang P, Liu K, Guo F, Zhang Y, Zhang G, *et al.* 2008. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res.* 18(2):290-301.
- World Health Organization. 2020. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. 2020. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. 2020. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. 2020. Global surveillance for human infection with novel Coronavirus (2019-nCoV). Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. 2020. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva: World Health Organization.
- Wang J, Zhou M, Liu F. 2020. Exploring The Reasons For Healthcare Workers Infected With Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) In China. *Journal of Hospital Infection.* 105(2):364-65.

- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, *et al.* 2020. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 8(4):420-22.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. 2020. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 46(4):586-90.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* 2019. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. *N Engl J Med.* 382(8):727-33.
- Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* 2020. A Pneumonia Outbreak Associated With A New Coronavirus Of Probable Bat Origin. *Nature.* 579(7798):270-273.
- Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. 2020. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet.* 395(10224):35-36.