

**HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DENGAN TINGKAT KEPARAHAN PASIEN
COVID-19 DI RSUD MUNTILAN KABUPATEN MAGELANG**

Karya Tulis Ilmiah

**untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran**

**Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**



**oleh:
Hasna Syaviend Havizzah
18711038**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2022**

ASSOCIATION BETWEEN LEUKOCYTE COUNT WITH SEVERITY OF COVID-19 PATIENTS IN MUNTILAN HOSPITAL MAGELANG REGENCY

Scientific Writing

as A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine

Undergraduate Program in Medicine



by:
Hasna Syaviend Havizzah
18711038

FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2022

HALAMAN PENGESAHAN KARYA TULIS ILMIAH

**HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DENGAN TINGKAT KEPARAHAN PASIEN
COVID-19 DI RSUD MUNTILAN KABUPATEN MAGELANG**

Disusun dan diajukan oleh:



Telah diseminarkan tanggal: 25 Mei 2022
dan telah disetujui oleh:

Penguji

dr. Rahma Yuantari, M.Sc., Sp.PK
NIK 097110104

Pembimbing

dr. Utami Mulyaningrum, M.Sc
NIK 057110202

Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana

dr. Umatul Khoiriyah, M.Med.Ed., Ph.D.
NIK 047110101



Disahkan
Dekan

dr. Linda Rosita, M.Kes., Sp.PK(K)
NIK 017110102

PERNYATAAN PUBLIKASI

Bismillahirrahmaanairrahiim

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya

Nama : Hasna Syaviend Havizzah
NIM : 18711038
Judul KTI : Hubungan Jumlah Leukosit dengan Tingkat Keparahan
Pasien Covid-19 di RSUD Muntilan Kabupaten Magelang
Dosen Pembimbing : dr. Utami Mulyaningrum, M.Sc.

Dengan ini menyatakan bahwa (**pilihan diberi tanda ✓**) :

Memberi izin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa seluruh bagian Laporan KTI (tanpa lampiran).

Memberi izin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa Abstrak saja karena akan dipublikasikan di jurnal.


Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 01 Juni 2022

Dosen Pembimbing

Yang Menyatakan


dr. Utami Mulyaningrum, M.Sc.
NIK 057110202


Hasna Syaviend Havizzah
NIM 18711038

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul (Bahasa Indonesia)	i
Halaman Judul (Bahasa Inggris)	ii
Halaman Pengesahan	iii
Halaman Pernyataan Publikasi	iv
Daftar Isi	v
Daftar Tabel	vii
Daftar Gambar	viii
Halaman Pernyataan	ix
Kata Pengantar	x
Intisari	xii
<i>Abstract</i>	xiii
BAB I. Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Perumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Keaslian Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II. Tinjauan Pustaka	5
2.1 COVID-19	5
2.1.1 Definisi COVID-19	5
2.1.2 Etiologi COVID-19	5
2.1.3 Faktor risiko COVID-19	6
2.1.4 Patogenesis dan patofisiologi COVID-19	7
2.1.5 Manifestasi klinis COVID-19	9
2.1.6 Penegakkan diagnosis COVID-19	11
2.1.7 Definisi kasus dan derajat kasus	13
2.2 Sistem Imun	14
2.2.1 Definisi sistem imun	14
2.2.2 Macam sistem imun	14
2.3 Leukosit	15
2.3.1 Definisi leukosit	15
2.3.2 Proses produksi leukosit	15
2.3.3 Jenis dan fungsi leukosit	16
2.3.4 Leukosit pada Infeksi COVID-19	17
2.4 Kerangka Teori	18
2.5 Kerangka Konsep	19
2.6 Hipotesis	19
BAB III. Metode Penelitian	20
3.1 Jenis dan Desain Penelitian	20
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	20
3.2.1 Tempat penelitian	20
3.2.2 Waktu penelitian	20
3.3 Populasi dan Subyek Penelitian	20
3.3.1 Populasi penelitian	20
3.3.2 Subyek penelitian	20
3.4 Teknik Pengambilan Sampel dan Besar Sampel	21

3.4.1	Teknik pengambilan sampel	21
3.4.2	Besar sampel.....	21
3.5	Variabel Penelitian.....	22
3.5.1	Variabel bebas.....	22
3.5.2	Variabel terikat.....	22
3.6	Definisi Operasional	22
3.7	Instrumen Penelitian	23
3.8	Alur Penelitian	23
3.9	Analisis Data.....	23
3.10	Etika Penelitian.....	24
BAB IV.	Hasil dan Pembahasan.....	25
4.1	Hasil.....	25
4.1.1	Analisis univariat karakteristik subjek	25
4.1.2	Analisis bivariat jumlah leukosit terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19.....	28
4.2	Pembahasan	29
4.2.1	Perubahan jumlah leukosit pada pasien COVID-19	29
4.2.2	Jumlah leukosit sebagai prediktor tingkat keparahan COVID-19	31
BAB V.	Simpulan dan Saran	34
5.1	Simpulan.....	34
5.2	Saran	34
Daftar Pustaka.....		35
Lampiran		39

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian	3
Tabel 2. Definisi operasional	22
Tabel 3. Karakteristik subjek	25
Tabel 4. Karakteristik jumlah leukosit dan jenis leukosit subjek.....	27
Tabel 5. Analisis bivariat jumlah leukosit terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19.....	29

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur virus Corona	5
Gambar 2. Skema replikasi dan patogenesis COVID-19	7
Gambar 3. Patofisiologi COVID-19	8
Gambar 4. Kerangka teori	18
Gambar 5. Kerangka konsep	19
Gambar 6. Alur penelitian.....	23

HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 01 Juni 2022


Mastri Syavien Hayizzah
NIM 10711030

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji syukur dipanjatkan kepada Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ini dengan baik. Shalawat dan salam tidak lupa dihaturkan kepada Nabi Muhammad SAW, yang telah membawa manusia dari zaman kegelapan menuju zaman yang terang benderang yakni Islam.

Karya tulis ilmiah (KTI) yang berjudul "Hubungan Jumlah Leukosit dengan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19 di RSUD Muntilan Kabupaten Magelang" disusun sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia.

Dalam penulisan karya tulis ilmiah ini tidak luput dari bantuan, bimbingan, dan dukungan berbagai pihak. Berkat dukungan dari berbagai pihak tersebut, penulis dapat melewati rintangan dan hambatan selama menulis karya tulis ini serta menjalani penelitian. Penghargaan dan terima kasih penulis haturkan kepada seluruh pihak yang telah membantu secara langsung dan tidak langsung, khususnya kepada:

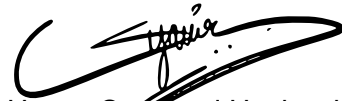
1. Kedua orang tua penulis, Bapak M. Syaifudin dan Ibu Indah Budi Astuti serta kakak penulis, Ardhy Syaviend Yazzaka dan Hilda Khoirunnisa Raharja yang tiada henti memberikan dukungan, kasih sayang, dan doa kepada penulis selama menjalani masa studi di FK UII,
2. dr. Linda Rosita, M.Kes., Sp.PK.(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia,
3. dr. Umatul Khoiriyah, M.Med.Ed., Ph.D. selaku Ketua Program Studi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia,
4. dr. Utami Mulyaningrum, M.Sc., selaku dosen pembimbing, yang telah memberikan waktunya untuk membimbing, memberi arahan, masukan, dan motivasi untuk penulis,
5. dr. Rahma Yuantari, M.Sc., Sp.PK selaku dosen penguji yang turut serta memberi masukan sehingga karya tulis ilmiah ini menjadi lebih baik,
6. dr. Riana Rahmawati, M.Kes., Ph.D. selaku dosen pembimbing akademik yang selalu memberi dukungan dan kebersamaan penulis selama masa studi di FK UII,
7. dr. Ana Roechanah, Sp.PK, serta Instalasi Laboratorium Patologi Klinik, Bagian Rekam Medik, dan Direktur Utama Rumah Sakit Umum Daerah Muntilan Kabupaten Magelang yang telah banyak membantu dalam proses pengambilan data penelitian ini,
8. Safira Rosa Divyaputri dan Muhammad Muzaffar Faza, teman penelitian yang telah bekerja sama untuk menyelesaikan penelitian ini dengan baik,
9. Fadheela Salmaa Putridewi, Fajriyati Dwi Mulyani, Salsabilla Permata Hani, dan Safira Rosa Divyaputri selaku teman penulis yang selalu menemani, mendengarkan, membantu dan memberikan dukungan dalam keadaan apapun,
10. Seluruh anggota grup Istri Idaman, The Beatless, Episode Manik, dan SIPUT yang selalu menemani dan memberikan dukungan kepada penulis,

11. Seluruh pengurus harian Lembaga Eksekutif Mahasiswa Kabinet Ksatria Alpha dan teman-teman Prodi S1 Kedokteran FK UII Angkatan 2018 yang selalu memotivasi dan membantu penulis selama masa studi di FK UII,
12. Seluruh dosen dan karyawan FK UII yang telah memberikan banyak ilmu yang bermanfaat untuk penulis serta seluruh pihak yang telah membantu dan tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih banyak kekurangan. Oleh karena itu, dengan besar hati penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi menyempurnakan penelitian selanjutnya. Penulis juga memohon maaf atas segala kekurangan, kekhilafan, dan keterbatasan yang ada dalam penelitian ini. Semoga karya tulis ilmiah ini memberikan manfaat bagi kita semua.

Wassalamu'alaikum Warrahmatullah Wabarakaatuh.

Yogyakarta, 01 Juni 2022
Penulis,



Hasna Syeviend Havizzah
NIM. 18711038

HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT DENGAN TINGKAT KEPARAHAN PASIEN COVID-19 DI RSUD MUNTILAN KABUPATEN MAGELANG

Hasna Syaviend Havizzah¹, Utami Mulyaningrum², Rahma Yuantari²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

²Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

INTISARI

Latar Belakang : *Corona Virus Disease 19* (COVID-19) adalah penyakit pernapasan yang disebabkan oleh jenis baru subvirus Corona yang dikenal sebagai *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2* (SARS-CoV 2). Infeksi COVID-19 dapat menyebabkan kelainan laboratoris. Leukosit merupakan komponen utama dalam sistem pertahanan tubuh yang berperan dalam memediasi proses peradangan dan melindungi sel inang dari patogen. Perubahan jumlah leukosit dapat menunjukkan tingkat keparahan infeksi.

Tujuan Penelitian : Mengetahui hubungan jumlah leukosit dengan tingkat keparahan pasien COVID-19

Metode Penelitian : Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan metode pengumpulan data secara potong lintang menggunakan data sekunder RSUD Muntilan dengan teknik *consecutive sampling*. Variabel bebas penelitian ini adalah jumlah leukosit. Variabel terikat penelitian adalah tingkat keparahan pasien COVID-19. Hubungan antar kedua variabel dianalisis dengan menggunakan uji statistik χ^2 .

Hasil : Jumlah total subjek penelitian adalah 192 orang, dengan 111 orang pasien COVID-19 tidak parah dan 81 orang pasien COVID-19 parah. Analisis univariat jumlah leukosit menunjukkan sebanyak 122 (63,5%) pasien memiliki jumlah leukosit normal dengan nilai tengah 7.530/ μ l, 4 (2,1%) pasien leukopenia dengan nilai tengah 3.260/ μ l, dan 66 (34,4%) pasien leukositosis dengan nilai tengah 15.865/ μ l. Analisis bivariat kelompok tingkat keparahan pasien COVID-19 didapatkan *p-value* < 0,05 ($p=0,000$).

Kesimpulan : Jumlah leukosit berhubungan dengan tingkat keparahan pasien COVID-19

Kata Kunci : COVID-19, Jumlah leukosit, Tingkat keparahan

ASSOCIATION BETWEEN LEUKOCYTE COUNT WITH SEVERITY OF COVID-19 PATIENTS IN MUNTILAN HOSPITAL MAGELANG REGENCY

Hasna Syaviend Havizzah¹, Utami Mulyaningrum², Rahma Yuantari²

¹*Student of Faculty of Medicine Universitas Islam Indonesia*

²*Department of Clinical Pathology Faculty of Medicine Universitas Islam Indonesia*

ABSTRACT

Background : Corona Virus Disease 19 (COVID-19) is a respiratory disease caused by a new type of Corona subvirus as known as Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV 2). COVID-19 infection can cause laboratory abnormalities. Leukocytes are the main component in the body's defense system that plays a role in mediating the inflammatory process and protecting host cells from pathogens. Changes in the leukocyte count can indicate the severity of the infection.

Objectives : To know the association between leukocyte count with severity of COVID-19 patients.

Methods : This study used cross-sectional analytic study using secondary data from Muntilan Hospital with consecutive sampling technique. The independent variable of this study was the leukocytes count. The dependent variable was the severity of COVID-19 patients. The association between the two variables was analyzed using the χ^2 .

Results : A total of 192 patients with laboratory-confirmed COVID-19 were included in our analysis. Subjects were divided into 2 groups namely the mild-moderate (non-severe) group and severe group, each consisting of 111 patients and 81 patients respectively. The univariate analysis of leukocyte count showed that 122 (63.5%) patients had normal leukocyte count with a median of 7.530/ μ l, 4 (2.1%) patients had leukopenia with a median of 3.260/ μ l, and 66 (34.4%) patients had leukocytosis with a median of 15.865/ μ l. The bivariate analysis of the severity of COVID-19 patients showed p-value <0.05 ($p=0.000$).

Conclusion : The leukocyte count is associated with severity of COVID-19 patients.

Keywords : COVID-19, leukocyte count, severity

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Corona Virus Disease 19 (COVID-19) adalah penyakit pernapasan yang pertama kali terdeteksi pada bulan Desember 2019 di Wuhan, China. Data epidemiologi awalnya menunjukkan 66% pasien berkaitan dengan 1 pasar ikan laut di Wuhan, Provinsi Hubei Tiongkok. Sampel isolat yang diteliti dari pasien menunjukkan bahwa penyakit ini disebabkan oleh jenis baru subvirus Corona yang dikenal sebagai *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2* (SARS-CoV 2). Infeksi COVID-19 tidak hanya terbatas pada negara asalnya saja, melainkan menyebar ke seluruh dunia. Pada Maret 2020, lebih dari 118.000 kasus telah dilaporkan di 114 negara, sehingga pada 11 Maret 2020, *World Health Organization* (WHO) menyatakan COVID-19 sebagai pandemi di dunia. Tingkat mortalitas akibat penyakit ini mencapai 4-5% dengan kematian terbanyak pada usia di atas 65 tahun (Ghayda *et al.*, 2020; Handayani *et al.*, 2020).

Kasus pertama COVID-19 di Indonesia dilaporkan pada 2 Maret 2020 sebanyak 2 kasus yang diduga tertular oleh orang asing yang berkunjung ke Indoneisa. Data 31 Maret 2020 menunjukkan kasus terkonfirmasi sebanyak 1.528 kasus dengan angka kematian sebanyak 136 kasus. Tingkat mortalitas COVID-19 di Indonesia sebesar 8,9%. Angka tersebut merupakan yang tertinggi di Asia Tenggara (PDPI *et al.*, 2020; Susilo *et al.*, 2020). Kasus di Indonesia terus meningkat, hingga pada 29 Juni 2021 kasus terkonfirmasi sebanyak 2.156.465, dengan angka kematian sebanyak 58.024 jiwa. Provinsi dengan kasus terbanyak adalah DKI Jakarta, Jawa Barat, dan Jawa Tengah (SATGAS COVID, 2021). Menurut data Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah pada 29 Juni 2021, terdapat 25 dari 35 kota/kabupaten dalam kategori risiko tinggi yang salah satunya adalah Kabupaten Magelang. Magelang menduduki peringkat ketujuh dengan kasus terkonfirmasi sebanyak 9.474 dan angka mortalitas sebanyak 337 kasus. Salah satu fasilitas kesehatan rujukan COVID-19 di Magelang yaitu RSUD Muntilan Kabupaten Magelang.

Infeksi COVID-19 dapat menyebabkan kelainan klinis berupa demam, batuk, dispnea, myalgia, sakit kepala, hemoptisis, dan diare serta kelainan laboratoris diantaranya adalah perubahan jumlah leukosit, neutrofil, limfosit, dan serum IL-6

(Jiang *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020). Leukosit merupakan komponen utama dalam sistem pertahanan tubuh yang berperan dalam memediasi proses peradangan dan melindungi sel inang dari patogen (Baratawidjaja dan Rengganis, 2018). Perubahan jumlah leukosit dapat menunjukkan tingkat keparahan infeksi. Menurut Li *et al* (2020) lebih dari 90% pasien dalam kelompok ringan memiliki jumlah leukosit yang normal. Namun, pada kelompok kritis, jumlah leukosit normal hanya 55,56% pasien, sedangkan 38,89% pasien mengalami peningkatan jumlah leukosit, dan 5,56% pasien mengalami penurunan jumlah leukosit. Menurut Zhao *et al* (2020), 45,9% pasien yang tidak mengalami peningkatan jumlah leukosit dan 71,2% pasien yang mengalami peningkatan jumlah leukosit cenderung mengalami penyakit komorbid yang mendasari.

Pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan peningkatan jumlah leukosit menunjukkan peningkatan konsentrasi prokalsitonin, CRP, dan IL-6 dalam serum, dibanding pasien dengan jumlah leukosit tidak meningkat. Peningkatan jumlah leukosit memiliki tingkat respons peradangan sistemik yang lebih tinggi yang terkait dengan perkembangan penyakit kritis dengan rawat inap ICU yang tinggi, dan tingkat kematian yang tinggi (Zhao *et al.*, 2020). Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti ingin mengkaji hubungan jumlah leukosit dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 di RSUD Muntilan Kabupaten Magelang

1.2 Perumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan jumlah leukosit dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 di RSUD Muntilan Kabupaten Magelang ?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui hubungan jumlah leukosit dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 di RSUD Muntilan Kabupaten Magelang.

1.4 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian penelitian

Judul Penelitian	Metode Penelitian	Kesimpulan	Perbedaan dan Persamaan
Clinical features in 52 patients with COVID-19 who have increased leukocyte count: a retrospective analysis (Zhao <i>et al.</i> , 2020)	Studi retrospektif dengan 619 partisipan (52 pasien dengan peningkatan leukosit dan 567 pasien tanpa peningkatan leukosit).	Leukositosis banyak didapati pada pasien COVID-19 usia tua, memiliki kelainan kronis yang mendasari, dan mungkin mengakibatkan penyakit kritis.	Persamaan: Meneliti jumlah leukosit pada pasien COVID-19 Perbedaan: Meneliti gambaran klinis pasien COVID-19 yang mengalami peningkatan jumlah leukosit
SARS-CoV-2-specific T cell responses and correlations with COVID-19 patient predisposition (Sattler <i>et al.</i> , 2020)	Studi kohort dengan 39 partisipan (23 kasus parah dan 16 kasus sedang).	Ada hubungan antara predisposisi pasien (usia dan komorbiditas) dengan penurunan imunitas seluler spesifik CoV-2 tipe Th1.	Persamaan: Meneliti respon sistem imunitas tubuh pada pasien COVID-19. Perbedaan: Respon sistem imunitas tubuh yang diukur hanya limfosit sel T spesifik SARS-CoV-2.
Hubungan Jumlah Leukosit Serta Kadar C-Reactive Protein dengan Derajat Keparahan Pneumonia Pada Anak (Pramana <i>et al.</i> , 2015)	Studi analitik potong lintang dengan 28 partisipan pneumonia berat dan sangat berat.	Kadar CRP berhubungan dengan derajat keparahan pneumonia anak, sedangkan jumlah leukosit tidak berhubungan dengan derajat keparahan pneumonia anak.	Persamaan: Meneliti hubungan jumlah leukosit dengan derajat keparahan penyakit sistem pernapasan. Perbedaan: Mengukur jumlah leukosit dan kadar C-Reactive Protein terhadap derajat keparahan pneumonia anak.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bagi peneliti

Peneliti mendapat pengalaman melakukan penelitian dan pengetahuan tentang hubungan jumlah leukosit dengan tingkat keparahan pasien COVID-19.

1.5.2 Bagi ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pengembangan ilmu pengetahuan tentang hubungan jumlah leukosit dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 serta menjadi sumber referensi bagi penelitian selanjutnya.

1.5.3 Bagi masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sarana edukasi bagi masyarakat terkait penyakit COVID-19 yang berorientasi pada pencegahan dan tatalaksana tepat.

1.5.4 Bagi institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi meningkatkan jumlah publikasi dalam bentuk jurnal.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

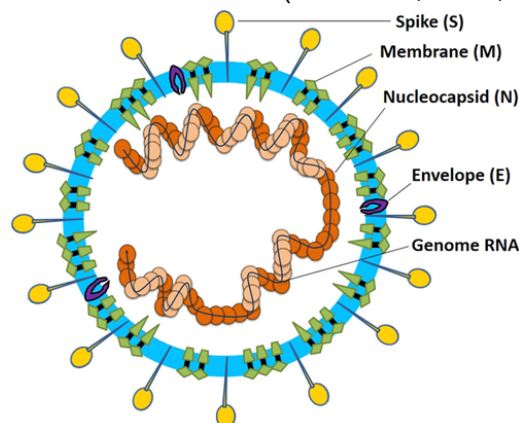
2.1 COVID-19

2.1.1. Definisi COVID-19

COVID-19 atau singkatan dari *Coronavirus Disease 2019* merupakan penyakit infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh virus corona baru, yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2* (SARS-CoV 2). Sebelumnya, penyakit ini disebut dengan *2019-novel Corona Virus* atau disingkat menjadi *2019-nCoV*. Infeksi virus ini dapat menyebabkan penyakit pernapasan ringan hingga berat tergantung kondisi tubuh seseorang. Gejala paling umum pasien COVID-19 adalah batuk kering, demam, dan kelelahan (CDC, 2020).

2.1.2. Etiologi COVID-19

Penelitian yang dilakukan *Institute of Virology Wuhan* mengidentifikasi virus corona baru sebagai etiologi potensial dari COVID-19. Virus corona termasuk dalam ordo *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, sub familia *Coronavirinae*, genus *Betacoronavirus*, subgenus *Sarbecovirinae*. Semua virus dalam ordo *Nidovirales* merupakan virus RNA *non-segmented positive-sense*. Hasil analisis filogenetik juga menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *Coronavirus* penyebab wabah *Severe Acute Respiratory Illness* (SARS) pada tahun 2002-2004. Oleh sebab itu, *International Committee on Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-2 (Parwanto, 2020; Susilo *et al.*, 2020).



Gambar 1. Struktur virus Corona (Li *et al.*, 2020)

Virus corona berbentuk bulat dengan diameter 125 nm, sensitif terhadap panas, dan secara efektif dapat diinaktifkan dengan desinfektan yang mengandung klorin,

eter, alkohol, asam perioksisasetat, detergen non-ionik, formalin, agen oksidasi dan kloroform. Selain itu, virus ini juga mengandung empat protein struktural utama, yaitu protein S (*spike protein*) yang berbentuk seperti paku, protein M (*membrane protein*), protein E (*envelope protein*), dan protein N yang terdapat di dalam nukleokapsid (Gambar 1). Hasil penelitian menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 memiliki struktur 3 dimensi pada protein S *receptor-binding* yang berperan dalam penempelan dan masuknya virus ke dalam sel *host*. Protein tersebut memiliki afinitas yang tinggi terhadap *angiotensin-converting-enzyme 2* (ACE2), sehingga mendukung kemungkinan virus SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE2 (Parwanto, 2020; Zhang *et al.*, 2020; Yuliana, 2020).

2.1.3. Faktor risiko COVID-19

Faktor risiko COVID-19 berdasarkan data yang sudah ada diantaranya adalah penyakit komorbid (hipertensi dan diabetes melitus), merokok, kanker, dan penyakit hati kronik. Pasien dengan hipertensi, diabetes melitus, ataupun merokok, diduga terjadi peningkatan ekspresi reseptor ACE2, sedangkan pada pasien kanker dan penyakit hati kronik dihubungkan dengan reaksi immunosupresif, sehingga lebih mudah terjangkit COVID-19 dan dapat mengalami gejala yang lebih buruk (Susilo *et al.*, 2020; Rashedi *et al.*, 2020).

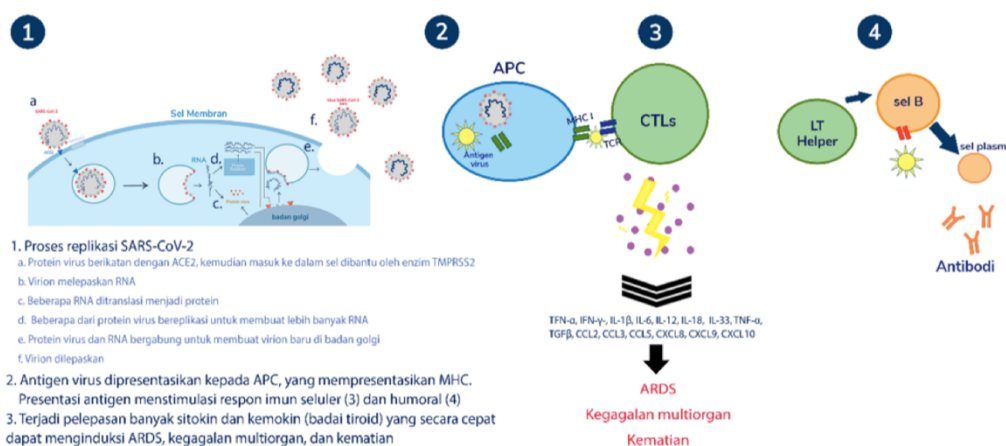
Kelompok populasi usia tua dan jenis kelamin laki-laki juga merupakan faktor risiko. Usia tua berhubungan dengan proses penuaan yang berdampak buruk pada fungsi paru-paru dan penurunan aktivitas sistem imun. Hal tersebut menyebabkan virus lebih mudah bereplikasi, menghasilkan lebih banyak respon pro inflamasi, dan meningkatkan risiko kematian. Jenis kelamin diduga berkaitan dengan prevalensi perokok yang lebih tinggi pada laki-laki. Merokok juga berkaitan dengan perkembangan penyakit ke derajat berat dan mortalitas (Susilo *et al.*, 2020; Lestyoko *et al.*, 2020; Rashedi *et al.*, 2020).

Faktor risiko lain adalah kontak erat dengan pasien, termasuk tinggal 1 rumah, berkumpul bersama, dan riwayat perjalanan ke daerah terjangkit. Risiko rendah apabila berada dalam 1 lingkungan dan tidak melakukan kontak dekat atau menjaga jarak dalam radius 2 meter. Tenaga kesehatan merupakan salah satu populasi dengan risiko tinggi. Di China, lebih dari 3.300 tenaga kesehatan terinfeksi dan di Itali sekitar 9% dari pasien COVID-19 adalah tenaga kesehatan (Susilo *et al.*, 2020; Rashedi *et al.*, 2020).

2.1.4. Patogenesis dan patofisiologi COVID-19

Patogenesis COVID-19 yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 belum banyak diketahui, namun diduga hampir mirip dengan patogenesis SARS-CoV. Keduanya memiliki kesamaan struktur sebesar 76%. Hal tersebut menunjukkan adanya kemungkinan kesamaan proses masuknya virus ke dalam sel. SARS-CoV-2 dapat masuk melalui membran mukosa, terutama mukosa nasal dan laring. Setelah itu, virus akan menyerang organ target yang mengekspresikan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), seperti paru-paru, jantung, sistem renal, dan traktus gastrointestinal. Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel saluran pernapasan yang melapisi alveolus (Fitriani., 2020; Susilo *et al.*, 2020; Handayani *et al.*, 2020).

Protein S memfasilitasi masuknya virus SARS-CoV-2 ke sel target. Afinitas pengikatan protein S terhadap ACE2 pada SARS-CoV-2 lebih tinggi dibanding SARS-CoV. Proses masuknya virus bergantung pada kemampuan virus untuk berikatan dengan ACE2, yaitu reseptor membran ekstraseluler yang diekspresikan sel epitel dan bergantung pada *priming* protein S ke protease seluler TMPRSS2. Setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus keluar menuju sitoplasma sel dan mengalami translasi. Setelah itu, genom virus bereplikasi dan glikoprotein pada selubung virus yang baru akan masuk ke membran retikulum endoplasma atau badan golgi. Protein virus bergabung dengan genom RNA membentuk virus baru yang kemudian akan dilepaskan (Gambar 2) (Fitriani., 2020; Gupta *et al.*, 2020; Susilo *et al.*, 2020).

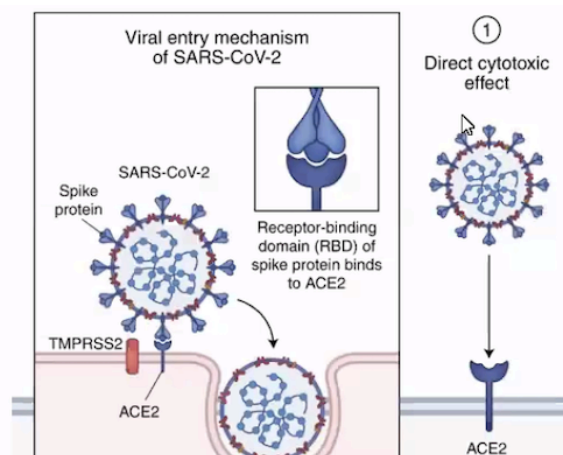


Gambar 2. Skema replikasi dan patogenesis COVID-19 (Susilo *et al.*, 2020)

Periode inkubasi COVID-19 berkisar 3-14 hari, ditandai dengan gejala yang belum muncul serta kadar leukosit dan limfosit yang masih normal atau sedikit mengalami penurunan. Kemudian, virus mulai menyebar melalui aliran darah menuju organ yang mengekspresikan ACE2. Pada tahap ini pasien mulai merasakan gejala ringan. Setelah 4-7 hari dari munculnya gejala, kondisi pasien mulai memburuk dengan ditandai timbulnya sesak, kadar limfosit turun, dan perburukan lesi di paru. Jika fase ini tidak ditangani dengan baik, maka dapat terjadi komplikasi seperti *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis, pneumonia, dan lainnya (Fitriani., 2020; Gupta *et al.*, 2020).

Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke *antigen presentation cells* (APC) dan bergantung pada molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I. Sistem imun bawaan dapat mendeteksi RNA virus melalui *RIG-I-like receptors*, *NOD-like receptors*, dan *Toll-like receptors*, setelah itu akan menstimulasi respon imunitas humoral dan seluler yang dimediasi oleh sel T dan sel B spesifik virus (Gambar 2). Respon imun humoral akan membentuk IgM dan IgG terhadap SARS-CoV. Immunoglobulin M terhadap SAR-CoV hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan dalam jangka panjang (Fitriani., 2020; Susilo *et al.*, 2020).

Infeksi virus mampu menyebabkan produksi reaksi imun yang berlebih, sehingga dapat timbul reaksi yang disebut dengan badai sitokin. Badai sitokin adalah peristiwa reaksi inflamasi berlebih yang ditandai dengan produksi sitokin dalam jumlah banyak dengan waktu yang cepat sebagai respon infeksi. Infeksi virus dari genus *betacoronavirus* memiliki ciri proses replikasi virus yang cepat dan produksi interferon yang lambat. Pada COVID-19, ditemukan adanya penundaan



Gambar 3. Patofisiologi COVID-19 (Gupta *et al.*, 2020)

sekresi sitokin dan kemokin oleh sel imun bawaan yang disebabkan adanya blokade dari protein non-struktural virus. Hal tersebut menyebabkan terjadinya lonjakan sitokin proinflamasi dan kemokin melalui aktivitas limfosit dan makrofag. Pelepasan sitokin memicu aktivasi sel imun adaptif, namun bersamaan dengan itu sitokin proinflamasi terus diproduksi. Lonjakan sitokin proinflamasi yang cepat dapat menyebabkan kerusakan epitel dan endotel paru (Fitriani., 2020; Wang *et al.*, 2020).

Mekanisme kunci yang kemungkinan berperan dalam proses patofisiologi kegagalan multi organ akibat COVID-19 adalah toksisitas virus secara langsung (Gambar 3). SARS-CoV-2 ditularkan terutama melalui saluran pernapasan baik secara langsung ataupun tidak. Hal ini sangat menguntungkan bagi virus SARS-CoV-2, mengingat saluran pernapasan mengekspresikan ACE2 dengan konsentrasi tinggi. Ekspresi berlebih ACE2 dapat meningkatkan keparahan infeksi SARS-CoV-2. Selain itu, studi sekuensing RNA sel tunggal juga telah mengkonfirmasi bahwa ekspresi ACE2 dan TMPRSS2 terdapat dalam sel epitel alveolar tipe II paru, sel goblet hidung, kolangiosit, kolonosit, keratinosit esofagus, sel epitel gastrointestinal, sel β pankreas, podosit dan tubulus proksimal ginjal. ACE2 dalam jaringan berperan mengaktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) yang mengatur jalur keseimbangan *pro-inflammatory* dengan *pro-fibrotic* dan *anti-inflammatory* dengan *anti-fibrotic* pada proses peradangan dan kerusakan jaringan. Dalam penelitian lain telah dilaporkan pada kasus kerusakan ginjal ditemukan peningkatan ekspresi ACE2 di jaringan endotel kapiler interstisial dan glomerulus, sehingga menyimpulkan bahwa ACE2 dianggap berperan dalam kerusakan jaringan (Gupta *et al.*, 2020; Ikawaty, 2020; Zhang *et al.*, 2020).

2.1.5. Manifestasi klinis COVID-19

Manifestasi klinis COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari tanpa gejala, gejala ringan, gejala sedang, gejala berat/pneumonia berat, dan kritis. Sebagian besar pasien COVID-19 menunjukkan gejala sistem pernapasan seperti demam, batuk, bersih, dan sesak napas. Gejala tersering yang diderita pasien adalah demam (98%), batuk kering (76%), dan myalgia atau kelemahan (44%). Sedangkan gejala lain yang dapat ditemukan yaitu batuk produktif, sesak napas, sakit tenggorokan, nyeri kepala, menggigil, mual/muntah, kongesti nasal, diare, nyeri abdomen, dan kongesti konjungtiva. Suhu demam pasien COVID-19 lebih

dari 40% mencapai 38,1-39°C, dan 34% mengalami suhu lebih dari 39°C (Susilo *et al.*, 2020; Fitriani, 2020).

Perjalanan penyakit COVID-19 dimulai dengan masa inkubasi selama 3 – 14 hari (rerata 5 hari). Pada masa ini, jumlah leukosit dan limfosit masih menunjukkan angka normal atau dapat mengalami sedikit penurunan, dan pasien tidak bergejala (asimtomatis). Pada fase berikutnya, virus mulai menyebar melalui aliran darah, terutama pada jaringan yang mengekspresikan ACE2. Pada fase ini gejala awal mulai muncul dan umumnya bersifat ringan. Empat hingga tujuh hari setelah muncul gejala awal, pasien masih mengalami demam dan mulai merasakan sesak. Pada gambaran *rontgen thorax* tampak lesi paru mengalami perburukan dan jumlah limfosit menurun. Pada fase ini, penanda inflamasi juga mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika fase ini tidak teratasi, maka proses inflamasi yang akan terjadi pada fase selanjutnya semakin tidak terkontrol, sehingga dapat menyebabkan terjadinya badai sitokin dan komplikasi seperti ARDS (Susilo *et al.*, 2020).

Berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 dibedakan menjadi lima tingkatan, yaitu tanpa gejala (asimtomatis), gejala ringan, gejala sedang, gejala berat/pneumonia berat, dan kritis. Pasien tanpa gejala adalah pasien dengan kondisi paling ringan, di mana tidak ditemukan adanya gejala pada pasien. Gejala ringan adalah pasien dengan gejala tanpa adanya bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang umumnya muncul adalah demam, batuk, *fatigue*, anoreksia, napas pendek, dan mialgia. Sedangkan, gejala tidak spesifik yang dapat ditemukan adalah sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, hilangnya penghidu dan pengecap. Gejala atipikal pasien usia tua dan *immunocompromised* yaitu *fatigue*, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilangnya nafsu makan, delirium, dan tidak demam (PDPI *et al.*, 2020).

Pasien remaja atau dewasa dengan gejala sedang yaitu pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, dan napas cepat) tetapi tidak terdapat tanda pneumonia berat dan $SpO_2 \geq 93\%$ dengan udara ruangan. Gejala berat pada pasien remaja atau dewasa adalah pasien dengan tanda klinis pneumonia, seperti demam, batuk, sesak, dan napas cepat, dengan ditambah satu dari frekuensi napas $> 30x/menit$, distress pernapasan berat, atau $SpO_2 < 93\%$ pada udara

ruangan. Pasien kritis adalah pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis, dan syok sepsis (PDPI *et al.*, 2020).

2.1.6. Penegakkan diagnosis COVID-19

Diagnosis COVID-19 dapat ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis utama adalah mengenai gambaran riwayat perjalanan atau riwayat kontak erat dengan kasus terkonfirmasi COVID-19. Selain itu juga mengenai pekerjaan dan lingkungan tempat tinggal. Terdapat tiga gejala utama yang dapat ditemukan pada proses anamnesis, yaitu demam, batuk kering (sebagian kecil berdahak), dan sulit bernapas atau sesak. Pada beberapa kelompok populasi tertentu, seperti usia tua dan *immunocompromised* dapat tidak ditemukan demam. Namun, tidak adanya demam tidak dapat langsung mengeksklusikan infeksi virus SAR-CoV-2 (Handayani *et al.*, 2020; PDPI, 2020).

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan beberapa tanda tergantung dengan derajat keparahan penyakit. Secara umum tingkat kesadaran pasien kompos mentis atau dapat mengalami penurunan kesadaran. Pemeriksaan tanda vital dapat ditemukan frekuensi nadi, frekuensi napas, dan suhu tubuh meningkat. Sedangkan, tekanan darah dan saturasi oksigen normal atau menurun. Pemeriksaan fisik paru dengan inspeksi didapatkan tidak simetris statis dan dinamis, fremitus raba mengeras ketika di lakukan palpasi, dan pada auskultasi didapatkan suara redup pada daerah konsolidasi, dan suara napas bronkovaskuler atau bronkial dan ronki kasar (PDPI, 2020).

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan diantaranya adalah :

a) Pemeriksaan spesimen

Pengambilan spesimen menurut rekomendasi WHO dilakukan pada dua tempat, yaitu saluran napas atas (swab nasofaring atau orofaring) atau saluran napas bawah (sputum, *bronchoalveolar lavage* (BAL), atau aspirat endotrakeal). Sampel diambil selama dua hari berturut-turut dan pengambilan sampel tambahan boleh dilakukan bila pasien mengalami perburukan klinis. Pada pasien dengan kontak erat tinggi, sampel diambil pada hari pertama dan hari ke empat belas. Pada kasus terkonfirmasi COVID-19, pengambilan sampel dilakukan dengan frekuensi 2-4 hari sampai 2 kali hasil negatif sebagai petunjuk klirens virus (Susilo *et al.*, 2020; PDPI, 2020).

Pemeriksaan spesimen dilakukan dengan RT-PCR (*reversetranscription polymerase chain reaction*) atau jika tidak tersedia dapat menggunakan pemeriksaan serologi. RT-PCR merupakan pemeriksaan *gold standard* pada COVID-19. Penggunaan APD diperlukan ketika hendak mengambil spesimen. Pada pasien curiga COVID-19 dengan pneumonia atau sakit berat, pengambilan sampel tidak cukup dari saluran napas atas, namun direkomendasikan dari saluran napas atas dan bawah. Kinerja RT-PCR tergantung pada banyak faktor, seperti jenis sampel, tahap infeksi, ketrampilan klinisi, dan kualitas serta konsistensi uji RT-PCR (PDPI, 2020; Zhao *et al.*, 2020).

b) Pemeriksaan serologi

Diagnosis COVID-19 yang akurat dengan waktu singkat adalah landasan upaya untuk memberikan perawatan terbaik bagi pasien dan untuk membatasi penyebaran virus sehingga dapat hilang dari masyarakat. Deteksi virus dengan metode PCR hampir merupakan satu-satunya cara untuk menegakkan diagnosis COVID-19. Namun, dibandingkan dengan PCR, pemeriksaan serologi lebih praktis dan menguntungkan dari segi waktu. Sebelum memutuskan untuk melakukan pemeriksaan serologi, perlu dipertimbangkan onset paparan dan durasi gejala pada pasien. IgM dan IgA dilaporkan mulai terdeteksi pada hari ke 3-6 setelah onset gejala, sedangkan IgG mulai terdeteksi pada hari ke 10-18 setelah onset gejala. Pasien dengan hasil pemeriksaan serologi negatif masih perlu diobservasi dan diperiksa ulang bila terdapat faktor risiko yang mendukung terjadinya infeksi SARS-CoV-2. Oleh karena itu, WHO tidak merekomendasikan pemeriksaan serologi sebagai dasar diagnosis utama (Zhao *et al.*, 2020; Susilo *et al.*, 2020).

c) Pemeriksaan kimia darah

Pemeriksaan kimia darah yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan darah perifer lengkap, analisis gas darah, fungsi hepar, fungsi ginjal, gula darah sewaktu, elektrolit, faal hemostasis (PT, APTT, D-dimer), prokalsitonin, dan laktat. Dalam pemeriksaan darah perifer lengkap, leukopenia biasa ditemukan sebagai abnormalitas yang paling sering terjadi. Selain leukopenia, dapat juga ditemukan peningkatan LED dan CRP, limfositopenia, trombositopenia. Trombositopenia dapat terjadi akibat infeksi virus sendiri atau efek dari pengobatan pneumonia. Pemeriksaan prokalsitonin dapat dilakukan bila dicurigai adanya infeksi bakterialis. Sedangkan pemeriksaan laktat dapat dilakukan untuk menunjang kecurigaan sepsis (PDPI, 2020; Fitriani, 2020)

2.1.7. Definisi kasus dan derajat kasus

Dalam proses penegakan diagnosis perlu diperhatikan bahwa terdapat definisi operasional pada kasus COVID-19 di Indonesia. Definisi operasional kasus ini mengacu pada panduan yang telah ditetapkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dengan mengadopsi WHO (*World Health Organization*), yaitu kasus suspek, kasus *probable*, dan kasus terkonfirmasi (PDPI *et al.*, 2020).

a) Kasus suspek

Seseorang yang memenuhi salah satu kriteria klinis dan salah satu kriteria epidemiologi, seseorang dengan ISPA berat, atau orang tanpa gejala yang tidak memenuhi kriteria epidemiologis dengan hasil rapid antigen SARS-CoV-2 positif. Kriteria klinis diantaranya adalah demam akut/riwayat demam $\geq 38^{\circ}\text{C}$ dan batuk atau terdapat 3 atau lebih gejala/tanda berikut, demam/riwayat demam, batuk, kelelahan, sakit kepala, myalgia, nyeri tenggorokan, coryza/pilek/hitung tersumbat, sesak napas, anoreksia/mual/muntah, diare, dan penurunan kesadaran. Sedangkan kriteria epidemiologis adalah seseorang yang memiliki riwayat tinggal atau bekerja di tempat risiko tinggi penularan, pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala (PDPI *et al.*, 2020)

b) Kasus *probable*

Seseorang yang memiliki salah satu dari kriteria berikut,

- Memenuhi kriteria klinis dan memiliki riwayat kontak erat dengan kasus *probable* atau terkonfirmasi atau berkaitan dengan *cluster* COVID-19.
- Kasus suspek dengan gambaran radiologis sugestif kearah COVID-19.
- Seseorang dengan gejala akut kehilangan kemampuan indra penciuman atau perasa (anosmia/ageusia) dengan tidak ada penyebab lain yang dapat diidentifikasi.
- Orang dewasa yang meninggal dengan *distress* pernapasan dan memiliki riwayat kontak erat dengan kasus *probable* atau terkonfirmasi atau berkaitan dengan *cluster* COVID-19 (PDPI *et al.*, 2020).

c) Kasus terkonfirmasi

Seseorang yang dinyatakan positif terinfeksi virus COVID-19 dengan kriteria berikut,

- Seseorang dengan hasil RT-PCR positif
- Seseorang dengan hasil rapid antigen SARS-CoV-2 positif dan memenuhi kriteria definisi kasus *probable* atau suspek

- Orang tanpa gejala (asimtomatik) dengan hasil rapid antigen SARS-CoV-2 positif dan memiliki riwayat kontak erat dengan kasus *probable* atau terkonfirmasi (PDPI *et al.*, 2020).

Terdapat dua definisi kontak pada kasus COVID-19, yaitu kontak dan kontak erat. Kontak didefinisikan sebagai seseorang yang berhubungan dengan beberapa kegiatan atau aktivitas bersama dengan kasus. Kontak dapat mencakup anggota rumah, tetangga, teman sekolah/kuliah/kerja, dan anggota kelompok sosial. Sedangkan, kontak erat didefinisikan sebagai seseorang yang memiliki riwayat kontak dengan kasus *probable* atau terkonfirmasi. Riwayat kontak yang dimaksud adalah kontak langsung secara fisik tanpa alat pelindung diri, berada dalam satu lingkungan, atau bercakap dalam radius 1 meter dalam 5 menit atau lebih (Susilo *et al.*, 2020; PDPI, 2020; PDPI *et al.*, 2020).

2.2 Sistem Imun

2.2.1 Definisi sistem imun

Sistem imun adalah kumpulan sel, jaringan, dan molekul yang berperan dalam pertahanan infeksi di tubuh. Reaksi terkoordinasi dari sel dan molekul tersebut untuk mempertahankan diri dari infeksi disebut dengan respon imun, sedangkan proses pertahanan diri terhadap penyakit infeksi disebut dengan imunitas. Fungsi fisiologis paling penting dari sistem imun yaitu mencegah dan membasmi infeksi, sedangkan respon imun berperan dalam pembersihan sel mati dan perbaikan jaringan (Abbas *et al.*, 2016).

2.2.2 Macam sistem imun

Sistem imun dapat dibagi menjadi 2, yaitu sistem imun alamiah atau nonspesifik/nonadaptif dan sistem imun didapat atau spesifik/adaptif. Sistem imun alamiah memberikan perlindungan segera terhadap infeksi, selalu ada pada seseorang yang sehat, dan dipersiapkan untuk menghambat masuknya mikroba dan mengeliminasi mikroba yang berhasil masuk. Ada 3 jenis sistem imun alamiah, yaitu fisik, larut, dan seluler. Kulit, selaput lendir, dan silia termasuk dalam sistem imun alamiah fisik, sedangkan untuk sistem alamiah larut terbagi menjadi dua, yaitu biokimia (asam lambung, lisozim, sekresi sebaseus, laktoferin, dan asam neuraminik) dan humoral (komplemen, protein fase akut, mediator asal fosfolipid

dan sitokin). Sistem imun alamiah seluler terdiri dari fagosit, sel NK, sel mast, dan leukosit. Sistem imun didapat berkembang lebih lambat, namun dapat memberikan perlindungan yang lebih spesifik terhadap infeksi. Terdapat 2 jenis sistem imun didapat, yaitu humoral dan seluler yang sama-sama diperantai oleh leukosit, namun dengan jenis sel yang berbeda (Abbas *et al.*, 2016; Baratawidjaja *et al.*, 2019).

2.3 Leukosit

2.3.1 Definisi leukosit

Leukosit atau biasa dikenal dengan sel darah putih merupakan salah satu sel yang berperan dalam melawan infeksi di dalam tubuh. Leukosit memiliki nukleus dan komponen organel lain, tetapi tidak mengandung hemoglobin. Leukosit berjumlah sekitar 5.000 – 10.000 / μ l. Peningkatan jumlah sel darah putih (leukositosis) adalah respon protektif normal terhadap invasi mikroorganisme. Leukositosis dapat dijumpai pada keganasan, kehamilan, serta setelah anestesi atau berolahraga. Penurunan jumlah sel darah putih (leukopenia) dapat disebabkan karena radiasi, syok, obat kemoterapi tertentu, atau pada infeksi virus akibat penekanan sumsum tulang oleh proses infeksi virus secara langsung atau secara tidak langsung melalui mekanisme produksi sitokin proinflamasi (Tortora *et al.*, 2016).

2.3.2 Proses produksi leukosit

Proses pembentukan elemen pembentuk darah atau disebut dengan hemopoiesis pertama kali terjadi di *yolk sac* dan kemudian di hati, limpa, timus, dan kelenjar limfe janin. Sumsum tulang merah menjadi tempat utama hemopoiesis. Sumsum tulang merah adalah jaringan ikat yang mengandung banyak pembuluh darah dan terletak di ruang antara trabekula jaringan tulang spongiosa. Sekitar 0,05-0,1% sel sumsum tulang merah berasal dari mesenkim yang disebut dengan sel punca pluripoten atau hemositoblas. Sel tersebut memiliki kemampuan untuk memproduksi diri sendiri, berproliferasi, dan berdiferensiasi menjadi baragam jenis sel (sel darah, makrofag, sel retikular, dan sel mast) (Tortora *et al.*, 2016).

Sel punca pluripoten di sumsum tulang merah menghasilkan 2 jenis sel punca yaitu sel punca mieloid dan sel punca limfoid, yang memiliki kemampuan untuk berkembang menjadi beberapa jenis sel lain. Sel mieloid berkembang dan menghasilkan eritrosit, trombosit, dan leukosit granular, sedangkan sel punca limfoid menghasilkan leukosit agranular. Selama hemopoiesis, Sebagian sel punca mieloid berdiferensiasi menjadi sel progenitor yang dikenal dengan *colony-forming units* (CFU) dan sebagian lainnya berkembang menjadi sel prekursor, atau yang dikenal sebagai “-blas” (monoblas, meiloblas, dan limfoblas). Terdapat 3 jenis CFU yang berperan, yaitu CFU-Eritrosit (CFU-E) akan menghasilkan eritrosit, CFU-Megakariosit (CFU-Meg) akan menghasilkan trombosit, dan CFU-granulosit makrofag (CFU-GM) akan menghasilkan leukosit granular. Dalam perkembangannya, berbagai jenis sel darah juga diatur oleh beberapa sitokin. Sitokin bekerja merangsang proliferasi sel progenitor di sumsum tulang merah dan mengatur aktivitas sel-sel yang berperan dalam pertahanan nonspesifik dan respon imun. Terdapat 2 sitokin penting yang merangsang pembentukan leukosit, yaitu *colony-stimulating factors* (CSF) dan interleukin (Tortora *et al.*, 2016).

2.3.3 Jenis dan fungsi leukosit

Leukosit terdiri dari 2 jenis, yaitu leukosit granular (neutrofil, eosinofil, dan basofil) dan leukosit agranular (limfosit dan monosit). Leukosit yang dapat ditemukan di sirkulasi terhadap hubungannya dengan sistem imun alamiah adalah neutrofil, eosinofil, basofil, dan monosit, sedangkan yang berhubungan dengan sistem imun didapat adalah limfosit. Limfosit B berperan dalam sistem imun didapat humoral, sedangkan limfosit T berperan dalam sistem imun didapat seluler. (Tortora *et al.*, 2016; Abbas *et al.*, 2016).

Secara umum, leukosit berperan dalam melawan infeksi mikroorganisme di dalam tubuh. Sehingga semakin parah infeksi yang terjadi, maka akan berefek pada perubahan jumlah leukosit. Masing-masing jenis dari leukosit memiliki fungsi tersendiri. Neutrofil berperan aktif dalam fagositosis seperti makrofag. Keduanya dapat menelan mikroorganisme dan mengeluarkan bahan mati. Namun, diantara leukosit lainnya, neutrofil berespon paling cepat terhadap kerusakan jaringan oleh bakteri. Setelah menelan patogen melalui fagositosis, neutrofil akan mengeluarkan bahan kimia (lisozim) untuk menghancurkan patogen. Monosit memerlukan waktu yang lebih lama untuk mencapai tempat infeksi, namun

monosit datang dalam jumlah besar dan menghancurkan lebih banyak mikroba (Tortora *et al.*, 2016).

Eosinofil dipercaya mengeluarkan enzim yang dapat melawan efek histamin dan bahan lain yang berperan dalam proses peradangan terkait reaksi alergi. Selain itu, eosinophil juga memfagositosis kompleks antigen-antibodi dan efektif terhadap cacing parasitik tertentu. Basofil berfungsi dalam memperkuat reaksi peradangan dan berperan dalam reaksi hipersensitivitas dengan mengeluarkan bahan-bahan yang mengandung histamin, heparin, dan serotonin. Limfosit merupakan tantara utama dalam sistem imun. Terdapat tiga jenis limfosit, yaitu sel B, sel T, dan sel NK (*natural killer*). Sel B berperan sangat efektif dalam menghancurkan bakteri dan membuat toksin menjadi inaktif, sedangkan sel T dapat menyerang virus, jamur, sel yang dicangkok, sel kanker, dan Sebagian bakteri, serta berperan dalam reaksi transfusi, alergi, dan penolakan organ cangkok. Sel NK berperan dalam menyerang beragam mikroba infeksius dan beberapa sel tumor yang tumbuh spontan (Tortora *et al.*, 2016).

2.3.4 Leukosit pada Infeksi COVID-19

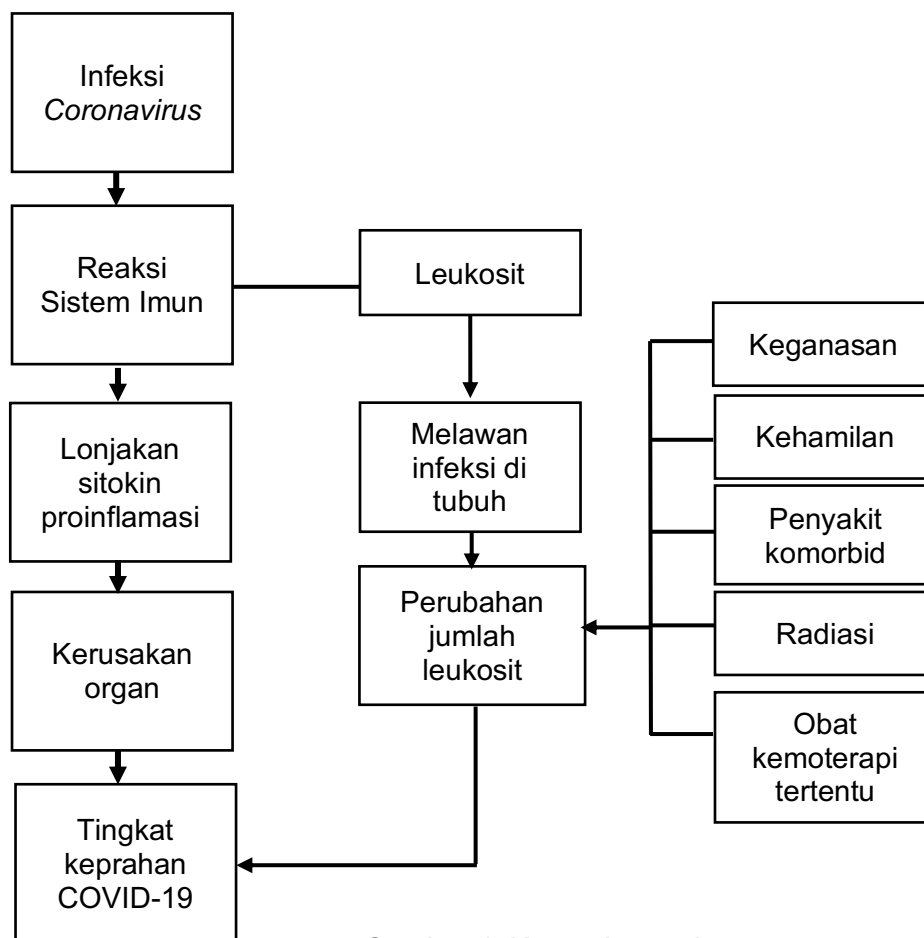
Jumlah leukosit pada awal infeksi COVID-19 meningkat hingga mencapai puncak tertinggi pada 15-18 hari, dan kemudian menurun secara bertahap. Jumlah leukosit lebih tinggi pada pasien parah daripada pasien tidak parah, tetapi masih dalam kisaran normal (Zhang *et al.*, 2020). Menurut Zhao *et al* (2020), pasien COVID-19 dengan peningkatan jumlah leukosit lebih mungkin untuk mengembangkan SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*), yaitu respon inflamasi sistemik terhadap berbagai kondisi klinis yang parah.

Infeksi virus merupakan salah satu infeksi yang dapat menginduksi respon inflamasi sistemik. Pada manusia, monosit dan makrofag mengekspresikan ACE2 sehingga memungkinkan sel tersebut dapat terinfeksi oleh SARS-CoV-2 yang dapat memicu pelepasan sitokin proinflamasi. Hal tersebut memberikan bukti bahwa, infeksi SARS-CoV-2 dapat menargetkan sel mieloid positif ACE2. Data pasien COVID-19 dengan peningkatan jumlah leukosit menunjukkan terjadi peningkatan kadar prokalsitonin, CRP, dan IL-6, yang merupakan biomarker umum pada SIRS. Oleh karena itu, pasien COVID-19 dengan peningkatan jumlah leukosit memiliki tingkat respon inflamasi sistemik yang lebih tinggi terkait dengan

perkembangan penyakit kritis, dan tingkat kematian yang tinggi (Wang *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2020).

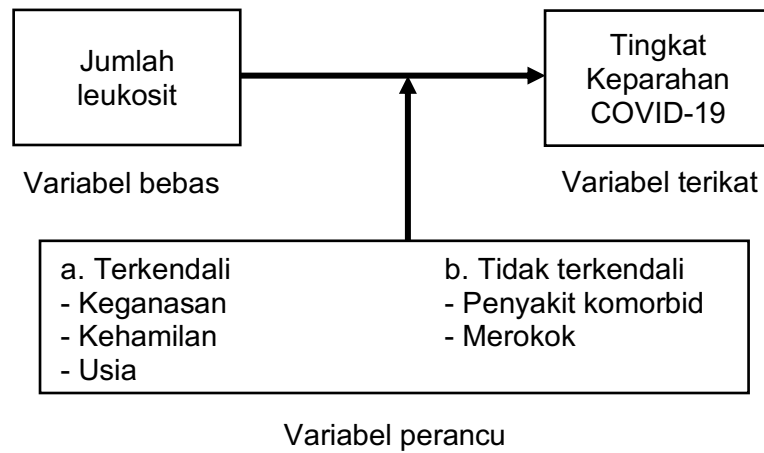
Pasien COVID-19 dengan peningkatan jumlah leukosit memiliki jumlah neutrofil yang lebih tinggi. Peningkatan jumlah neutrofil berhubungan dengan peningkatan IL-6 dalam serum. Sitokin IL-6 dapat memicu diferensiasi sel Th17 dari sel T naif CD4. Sel Th17 menginduksi respon inflamasi melalui produksi IL-17A dan IL-17F yang berperan sebagai sitokin kunci untuk migrasi, rekrutmen, dan aktivasi neutrofil. Fagositosis dan produksi sitokin merupakan fungsi efektor utama dari neutrofil yang teraktivasi sebagai respon imun protektif terhadap virus. Namun, peningkatan neutrofil yang berlebihan dapat menyebabkan badai sitokin dan kerusakan jaringan yang menyebabkan pneumonia parah dan kematian (Zhao *et al.*, 2020).

2.4 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka konsep

2.6 Hipotesis

Berdasarkan tinjauan pustaka di atas, maka hipotesis yang dapat diajukan adalah,

H0: Tidak terdapat hubungan antara jumlah leukosit dengan tingkat keparahan pasien COVID-19.

H1: Terdapat hubungan antara jumlah leukosit dengan tingkat keparahan pasien COVID-19.

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Desain Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah observasional analitik dengan metode pengumpulan data secara potong lintang, yaitu tiap subyek hanya diobservasi 1 kali. Data yang digunakan merupakan data sekunder dari pasien COVID-19 berupa data rekam medis.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat penelitian

Pengambilan data rekam medis dilakukan di RSUD Muntilan Kabupaten Magelang.

3.2.2 Waktu penelitian

Penelitian akan dilakukan pada bulan Oktober 2021.

3.3 Populasi dan Subyek Penelitian

3.3.1 Populasi penelitian

Penelitian ini menggunakan populasi target pasien COVID-19. Sementara itu, populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah pasien yang terdiagnosa COVID-19 di RSUD Muntilan Kabupaten Magelang sejak bulan Maret 2020 hingga Agustus 2021.

3.3.2 Subyek penelitian

a. Kriteria inklusi

1. Pasien dewasa berusia ≥ 18 tahun.
2. Pasien terkonfirmasi COVID-19 yang memiliki data rekam medis lengkap di RSUD Muntilan.

b. Kriteria eksklusi

1. Pasien ibu hamil
2. Pasien dengan keganasan

3.4 Teknik Pengambilan Sampel dan Besar Sampel

3.4.1 Teknik pengambilan sampel

Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling*. Teknik tersebut merupakan cara pengambilan sampel dengan menggunakan seluruh populasi secara berurutan yang memenuhi kriteria inklusi dan diambil dalam jangka waktu tertentu sampai jumlah sampel yang telah ditentukan terpenuhi (Sastroasmoro *et al.*, 2011).

3.4.2 Besar sampel

Rumus yang digunakan dalam penelitian ini untuk mengukur besar sampel adalah dengan menggunakan penentuan besar sampel uji hipotesis 2 proporsi,

$$n = \frac{\left(Z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right)^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$n = \frac{\left\{ 1,960 \sqrt{2 \times 0,437(1 - 0,437)} + 1,282 \sqrt{0,541(1 - 0,541) + 0,333(1 - 0,333)} \right\}^2}{(0,208)^2}$$

$$n = 117,4514 \sim 117$$

Keterangan:

1. n = total besar sampel minimal
2. $Z_{\alpha/2}$ = Kesalahan tipe I; ditetapkan sebesar 5% dengan hipotesis dua arah maka nilai Z alfa = 1,960 (Dahlan, 2010)
3. Z_{β} = Kesalahan tipe II; ditetapkan sebesar 10% dengan hipotesis dua arah maka nilai Z beta = 1,282 (Dahlan, 2010)
4. p_1 = proporsi pasien COVID-19 dengan penyakit kronis yang mendasari disertai peningkatan jumlah leukosit COVID-19 = 0,541 (Zhao *et al.*, 2020)
5. p_2 = proporsi pasien COVID-19 tanpa penyakit kronis yang mendasari disertai peningkatan jumlah leukosit = 0,333 (Zhao *et al.*, 2020)
6. $\bar{p} = \frac{p_1 + p_2}{2}$

Sehingga, sesuai rumus besar sampel uji hipotesis dua proporsi, sampel yang diperlukan dalam penelitian ini adalah 117 sampel. Adapun untuk menghindari kesalahan dalam pemeriksaan maka jumlah sampel dibulatkan menjadi 120 sampel. Oleh karena itu, total subjek penelitian berjumlah 120 orang.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel bebas

Jumlah leukosit (Rendah, Normal, Tinggi).

3.5.2 Variabel terikat

Tingkat keparahan pasien COVID-19 (Parah, Tidak parah).

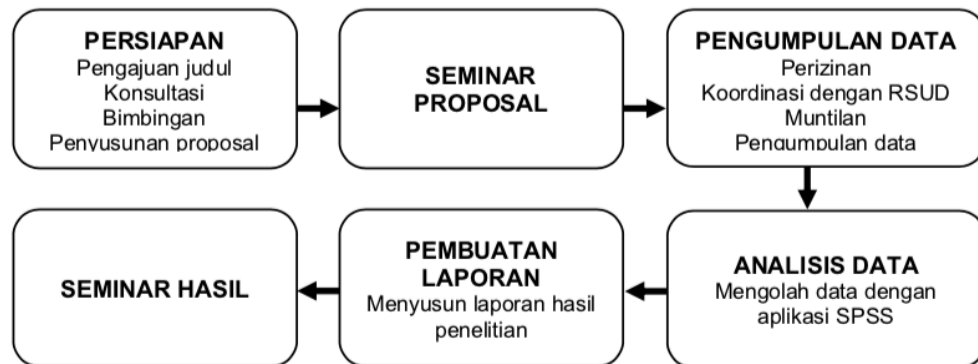
3.6 Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Hasil Ukur	Skala
1	Jumlah leukosit	Jumlah leukosit diketahui berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium darah lengkap di catatan medis sejak pasien terdiagnosis COVID-19 masuk rumah sakit. Pemeriksaan laboratorium diambil saat pasien pertama masuk. Nilai normal leukosit yaitu 3.600 – 11.000 / μ l (sesuai nilai rujukan pada hasil laboratorium pasien di data rekam medis).	- Rendah - Normal - Tinggi	Ordinal
2	Tingkat keparahan	Tingkat keparahan pasien ditentukan berdasarkan derajat keparahan gejala/kasus sesuai Buku Pedoman Tatalaksana COVID-19. Parah adalah pasien dengan gejala berat/ pneumonia berat dan kritis. Sedangkan pasien tidak parah adalah pasien tanpa gejala, gejala ringan, dan gejala sedang. Tingkat keparahan ditentukan berdasarkan diagnosis dokter yang tertera di dalam rekam medis saat pasien pertama masuk.	- Parah - Tidak parah	Nominal
3	Pasien COVID-19	Seseorang yang terkonfirmasi COVID-19 dengan pemeriksaan PCR, yang tertera dalam rekam medis pasien.	- Positif - Negatif	Nominal

3.7 Instrumen Penelitian

1. Formulir terstruktur



Gambar 6. Alur penelitian

3.8 Alur Penelitian

Peneliti melakukan pengambilan data rekam medis secara langsung di RSUD Muntilan Kabupaten Magelang. Setelah etik penelitian keluar, peneliti akan mengajukan perizinan terkait pelaksanaan penelitian kepada RSUD Muntilan Kabupaten Magelang dan Pemerintah Kabupaten Magelang. Data rekam medis yang diperlukan akan dituliskan kembali pada formulir terstruktur (Lampiran 1).

3.9 Analisis Data

Analisis data meliputi analisis univariat dan bivariat. Pada analisis univariat, data berskala kategorikal dan karakteristik subjek penelitian dinyatakan sebagai distribusi frekuensi dan persentase. Data berskala numerik terdistribusi normal dinyatakan sebagai rata-rata dan standar deviasi, sedangkan data berskala numerik yang terdistribusi tidak normal dinyatakan sebagai median, nilai terendah, dan nilai tertinggi. Analisis bivariat hubungan antara jumlah leukosit dengan tingkat keparahan COVID-19 dianalisis dengan menggunakan uji statistik χ^2 . Apabila syarat uji χ^2 , yaitu nilai *expected* < 5 maksimal 20% dari sel tidak terpenuhi, maka akan dilakukan penggabungan sel. Semua analisis statistik dilakukan dengan menggunakan *IBM SPSS Statistics Version 25* dengan tingkat kemaknaan yaitu $p < 0,05$.

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan penelitian dari Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan nomor 9/Ka.Kom.Et/70/Ke/X/2021. Penelitian ini juga telah mendapatkan persetujuan dari Dinas Penanaman Modal dan Pelayanan Terpadu Satu Pintu (DPMPTSP) Kabupaten Magelang untuk dapat melakukan penelitian pada instansi Rumah Sakit Umum Daerah Muntilan. Untuk menjaga kerahasiaan rekam medis, data diambil secara langsung di RSUD Muntilan Kabupaten Magelang dan lembar rekam medis asli tidak dibuat salinan. Selain itu, nama subjek penelitian hanya ditulis inisialnya saja.

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil

Subjek penelitian berasal dari Rumah Sakit Umum Daerah Muntilan Kabupaten Magelang. Jumlah total subjek penelitian adalah 192 orang, dengan 111 (57,8%) orang merupakan pasien COVID-19 tidak parah dan 81 (42,2%) orang merupakan pasien COVID-19 parah. Proses pengambilan data rekam medis dilakukan secara langsung di rumah sakit dengan teknik *consecutive sampling*. Keseluruhan 192 rekam medis kemudian diambil datanya sesuai dengan formulir terstruktur.

4.1.1 Analisis univariat karakteristik subjek

Karakteristik subjek yang diambil adalah jenis kelamin, usia, penyakit komorbid, jumlah leukosit, dan jenis leukosit. Analisis univariat karakteristik subjek penelitian berupa jenis kelamin, usia, dan penyakit komorbid ditampilkan pada Tabel 3. Jenis kelamin subjek terdiri dari 91 (47,4%) laki-laki dan 101 (52,6%) perempuan. Rata-rata usia subjek penelitian adalah 53,38 tahun. Frekuensi usia paling banyak adalah pada kelompok di bawah usia 60 tahun dengan jumlah sebanyak 128 (66,7%) pasien. Terdapat 141 (73,4%) pasien yang memiliki penyakit komorbid dengan penjabaran, sebanyak 37 (19,3%) pasien diabetes millitus, 47 (24,5%) pasien hipertensi, 22 (11,5%) pasien penyakit jantung, 84 (43,8%) pasien penyakit paru non COVID-19, 6 (3,1%) pasien penyakit hati, 16 (8,3%) pasien penyakit ginjal, 16 (8,3%) pasien penyakit saluran cerna, dan 33 (17,2%) pasien penyakit komorbid lainnya.

Tabel 3. Karakteristik subjek

Karakteristik	Tidak parah (n = 111)	Parah (n = 81)	Total (n = 192)
Jenis Kelamin, n (%)			
Laki-laki	47 (42,3)	44 (54,3)	91 (47,4)
Perempuan	64 (57,7)	37 (45,7)	101 (52,6)
Usia (tahun), (mean±SD)	51,08 ± 14,766	56,91 ± 15,246	53,38 ± 15,345
<60 tahun, n (%)	84 (75,7)	44 (54,3)	128 (66,7)
≥60 tahun, n (%)	27 (24,3)	37 (45,7)	64 (33,3)

Tabel 3. Lanjutan karakteristik subjek

Karakteristik	Tidak parah (n = 111)	Parah (n = 81)	Total (n = 192)
Penyakit komorbid, n (%)	97 (87,4)	44 (54,3)	141(73,4)
Diabetes militus	23 (20,7)	14 (17,3)	37 (19,3)
Hipertensi	34 (30,6)	13 (16,0)	47 (24,5)
Penyakit jantung	14 (12,6)	8 (9,9)	22 (11,5)
Penyakit paru non COVID	62 (55,9)	22 (27,2)	84 (43,8)
Penyakit hati	3 (2,7)	3 (3,7)	6 (3,1)
Penyakit ginjal	8 (7,2)	8 (9,9)	16 (8,3)
Penyakit saluran cerna	15 (13,5)	1 (1,2)	16 (8,3)
Lain-lain	25 (22,5)	8 (9,9)	33 (17,2)

Karakteristik jumlah dan jenis leukosit ditampilkan pada Tabel 4. Data seluruh subjek menunjukkan jumlah leukosit terbanyak adalah pada rentang normal, yaitu sebanyak 122 (63,5%) pasien. Hasil analisis karakteristik jenis leukosit pasien menunjukkan neutrofil, limfosit, monosit, dan basofil paling banyak berada pada rentang normal, sedangkan eosinofil didapatkan paling banyak mengalami penurunan yaitu sebanyak 160 (83,3%) pasien. Hasil analisis kelompok pasien tidak parah menunjukkan sebagian besar subjek penelitian yaitu 88 orang (79,3%) memiliki jumlah leukosit normal dengan median 7.620/ μ L (3.090-30.170), 85 orang (76,6%) memiliki jumlah neutrofil normal dengan median 5.158/ μ L (1.134-26.368), 98 orang (88,3%) memiliki jumlah limfosit normal dengan median 1.482/ μ L (53-4.383), 82 orang (73,9%) memiliki jumlah monosit normal dengan median 645/ μ L (7-2.624), 88 orang (79,3%) memiliki jumlah eosinofil rendah dengan median 14/ μ L (0-991), dan 91 orang (82%) memiliki jumlah basofil normal dengan median 47/ μ L (0-218). Hasil analisis kelompok pasien parah menunjukkan sebagian besar subjek penelitian yaitu 46 orang (56,8%) memiliki jumlah leukosit tinggi dengan median 12.660/ μ L (1.340-33.550), 52 orang (64,2%) memiliki jumlah neutrofil tinggi dengan rata-rata 11.126 \pm 5.721/ μ L, 57 orang (70,4%) memiliki jumlah limfosit normal dengan median 1.256/ μ L (117-7325), 58 orang (71,6%) memiliki jumlah monosit normal dengan median 707/ μ L (57-2.257), 72 orang (88,9%) memiliki

jumlah eosinofil rendah dengan median 6/ μ L (0-319), dan 59 orang (72,8%) memiliki jumlah basofil normal dengan median 61/ μ L (6-773). Pada pasien kelompok tidak parah banyak dijumpai pasien dengan eosinopenia, sedangkan pada kelompok parah banyak dijumpai pasien dengan leukositosis, neutrofilia, dan eosinopenia.

Tabel 4. Karakteristik jumlah leukosit dan jenis leukosit subjek

Karakteristik	Nilai normal	Tidak parah n = 111	Parah n = 81
Jumlah leukosit, (/ μ L)	3.600 – 11.000		
Rendah		3.430(3.090-3.450); n=3 (2,7%)	1.340; n=1 (1,2%)
Normal		7.080(3.860- 10.930); n=88 (79,3%)	8.740(4.490- 10.910); n=34 (42%)
Tinggi		14.860(11.110- 30.170); n=20 (17,9%)	16.920(11.030- 33.550); n=46 (56,8%)
Jumlah neutrofil, (/ μ L)	1.800 - 7.700		
Rendah		1.347(1.134-1.573); n=3 (2,7%)	1.148 \pm 0; n=1 (1,2%)
Normal		4.794(1.964-7.490); n=85 (76,6%)	5.804 \pm 1.422; n=28 (34,6%)
Tinggi		10.397(7.726- 26.368); n=23 (20,7%)	14.183 \pm 4.82; n=52 (64,2%)
Jumlah limfosit, (/ μ L)	900 - 4.400		
Rendah		750(53-894); n=13 (11,7%)	602(117-874); n=23 (28,4%)
Normal		1.585(915-4.383); n=98 (88,3%)	1.383(918-3.603); n=57 (70,4%)
Tinggi		-	7.325; n=1 (1,2%)

Tabel 4. *Lanjutan* Karakteristik jumlah leukosit dan jenis leukosit subjek

Karakteristik	Nilai normal	Tidak parah n = 111	Parah n = 81
Jumlah monosit, (/ μ L)	72 - 880		
Rendah		7,12; n=1 (0,9%)	57,62; n=1 (1,2%)
Normal		583(173-850); n=82 (73,9%)	627(214-852); n=58 (71,6%)
Tinggi		1.025(892-2.624); n=28 (25,2%)	1.207(888-2.257); n=22 (27,2%)
Jumlah eosinophil, (/ μ L)	72 - 440		
Rendah		8(0-71); n=88 (79,3%)	0(0-67); n=72 (88,9%)
Normal		145(77-350); n=20 (18,0%)	113(75-319); n=9 (11,1%)
Tinggi		889(570-991); n=3 (2,7%)	-
Jumlah basofil, (/ μ L)	0 - 110		
Normal		42(0-106); n=91 (82%)	48(6-98); n=59 (72,8%)
Tinggi		144(113-218); n=20 (18%)	180(112-773); n=22 (27,2%)

4.1.2 Analisis bivariat jumlah leukosit terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19

Hasil analisis bivariat kelompok tingkat keparahan COVID-19 ditampilkan pada Tabel 5. Subjek dibagi berdasarkan tingkat keparahan, yaitu parah dan tidak parah berdasarkan gejala dan diagnosis dokter sesuai Tabel 2. Dari 192 subjek yang didapatkan, 111 (57,8%) subjek tidak parah dan 81 (42,2%) parah. Jumlah leukosit dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu rendah, normal, dan tinggi. Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji *chi-square* dalam bentuk tabel 3x2, dan diperoleh hasil tidak memenuhi kriteria *chi-square* karena lebih dari 20% sel mempunyai nilai *expected* yang kurang dari 5. Oleh sebab itu, dilakukan penggabungan sel data yang sedikit dengan *range* yang paling dekat untuk mendapatkan data dalam tabel 2x2. Jumlah leukosit kategori rendah dan normal

digabungkan dan kemudian dilakukan uji *chi-square* kembali, sehingga diperoleh hasil analisis bivariat jumlah leukosit terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19 seperti Tabel 5.

Tabel 5. Analisis bivariat jumlah leukosit terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19

	Tidak parah n = 111	Parah n = 81	Nilai-p
Jumlah leukosit			
Rendah + Normal, n (%)	91 (82,0)	35 (43,2)	0,000
Tinggi, n (%)	20 (18,0)	46 (56,8)	

Hasil analisis pada kelompok tidak parah menunjukkan jumlah leukosit kategori rendah dan normal yang lebih banyak, yaitu sebanyak 91 (82%) pasien dan kategori tinggi sebanyak 20 (18%) pasien. Sebaliknya, pada kelompok parah, hasil analisis menunjukkan bahwa jumlah leukosit kategori rendah dan normal lebih sedikit, yaitu sebanyak 35 (43,2%) pasien dan kategori berat sebanyak 46 (56,8%) pasien. Hasil uji *Chi square* menunjukkan nilai $p < 0,05$ ($p = 0,000$) yang menandakan bahwa antar variabel memiliki hubungan yang bermakna. Hasil tersebut menggambarkan adanya hubungan bermakna antara jumlah leukosit dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 di RSUD Muntilan Kabupaten Magelang.

4.2 Pembahasan

4.2.1 Perubahan jumlah leukosit pada pasien COVID-19

Infeksi SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel melalui reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE 2). Virus secara dominan menginfeksi saluran napas bawah dan berikatan dengan ACE 2 pada sel epitel alveolar. Infeksi tersebut mengaktifkan sistem imun dan menginduksi sitokin proinflamasi (Wang *et al.*, 2020; Jiang *et al.*, 2020). Salah satu biomarker yang mengalami perubahan adalah jumlah leukosit. Oleh karena itu, perubahan jumlah leukosit dapat menjadi penanda peradangan nonspesifik yang berhubungan dengan respon sistem imun terhadap infeksi akut ataupun kronis (Chmielewski *et al.*, 2017). Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit di Amerika Serikat merilis panduan yang

menekankan bahwa pada pasien COVID-19 ditemukan kelainan laboratorium yang paling umum berupa, leukopenia (9-25%), leukositosis (24-30%), dan limfopenia (63%) (Khartabil *et al.*, 2020).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terjadi perubahan jumlah leukosit pada pasien COVID-19. Subjek yang mengalami leukopenia sebanyak 4 (2,1%) orang, subjek dengan leukositosis sebanyak 66 (34,4%), dan terdapat 122 (63,5%) pasien dengan jumlah leukosit yang normal. Temuan tersebut sejalan dengan hasil penelitian Rahman *et al* (2021) dan Zheng *et al* (2020). Dalam penelitian mereka, terdapat lebih banyak pasien COVID-19 yang memiliki jumlah leukosit normal. Apabila dilihat berdasarkan tingkat keparahan, didapatkan bahwa pada kelompok tidak parah, sebagian besar subjek penelitian yaitu sebesar 88 (79,3%) orang memiliki jumlah leukosit normal, sedangkan pada kelompok parah, sebagian besar subjek penelitian yaitu sebesar 46 (56,8%) orang memiliki jumlah leukosit yang meningkat. Temuan tersebut sejalan dengan hasil penelitian Huang *et al* (2020) yang menyebutkan bahwa pada kelompok subjek yang menerima perawatan ICU sebagian besar memiliki peningkatan jumlah leukosit dan pada kelompok subjek tanpa perawatan ICU sebagian besar memiliki jumlah leukosit normal. Namun, berbeda dengan hasil penelitian Rahman *et al* (2020) yang mendapatkan bahwa pada subjek kelompok berat, antara yang memiliki jumlah leukosit normal dan meningkat adalah sama, dan pada kelompok ringan-sedang sebagian besar memiliki jumlah leukosit yang normal. Hasil penelitian Zheng *et al* (2020) menyebutkan bahwa pada subjek penelitian kelompok parah dan tidak parah sebagian besarnya memiliki jumlah leukosit normal.

Kondisi yang berbeda pada tiap pasien dapat mengakibatkan berubah atau tidaknya jumlah leukosit. Menurut Chmielewski *et al* (2020), perubahan jumlah leukosit tergantung pada banyak faktor, diantaranya usia, jenis kelamin, dan status kesehatan. Adanya komorbid dapat menyebabkan peningkatan respon peradangan sistemik dan peningkatan jumlah leukosit. Penurunan jumlah leukosit pada pasien COVID-19 menunjukkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 mempengaruhi banyak sel imun dan menghambat fungsi sistem imun seluler (Mus *et al.*, 2020).

Hasil analisis univariat yang menggambarkan jenis leukosit pada berbagai tingkat keparahan, didapatkan hasil yang sama yakni jumlah leukosit, neutrofil, monosit, limfosit, dan basofil dalam batas normal, sedangkan jumlah eosinofil mengalami penurunan. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Rahmat *et al*

(2021) yang menyebutkan pada berbagai tingkat keparahan pasien COVID-19 didapatkan jumlah leukosit, monosit, dan limfosit yang normal. Berbeda dengan penelitian Zheng *et al* (2020), yang menyebutkan bahwa limfositopenia umum terjadi pada semua pasien COVID-19 pada berbagai tingkat keparahan. Jumlah limfosit yang normal pada pasien parah menunjukkan adanya kontradiksi dengan sumber referensi yang menyatakan semakin berat tingkat keparahan pasien, maka akan terjadi limfositopenia (Chowdhury *et al.*, 2020). Kontradiksi tersebut dapat terjadi karena sampel penelitian berasal dari daerah yang berbeda dengan penelitian sebelumnya dan variasi tingkat keparahan yang terbatas dengan jumlah tingkat keparahan berat yang sedikit, tidak dapat mempresentasikan jenis leukosit secara umum, melainkan hanya sesuai sampel pada lokasi penelitian (Rahman *et al.*, 2021).

Penurunan jumlah eosinofil yang didapatkan pada sebagian besar kelompok tidak parah yaitu 88 (79,3%) orang dan parah yaitu 72 (88,9%) orang, sejalan dengan penelitian Zheng *et al* (2020) dan Li *et al* (2020) yang menyatakan, rata-rata pasien positif COVID-19 secara signifikan memiliki jumlah eosinofil yang lebih rendah dibandingkan pasien negatif COVID-19. Jumlah eosinofil tetap pada tingkat yang sangat rendah selama 18 hari pada pasien dengan status klinis yang memburuk, dan akan kembali ke tingkat normal setelah pemulihan. Mekanisme yang kemungkinan mendasari terjadinya eosinopenia yaitu berhubungan dengan mekanisme respon stres pada kondisi cedera paru akut yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 yang menghambat pelepasan eosinofil di sumsum tulang melalui sekresi glukokortikoid (Zheng *et al.*, 2020). Eosinopenia dianggap sebagai kejadian awal dalam perjalanan klinis pasien dan mungkin telah terjadi sebelum munculnya temuan radiologis yang khas. Temuan eosinopenia yang dikombinasikan dengan demam dan gejala pernapasan mampu memfasilitasi identifikasi cepat kasus suspek untuk direkomendasikan menerima prioritas radio diagnosis, diagnosis pasti laboratorium, diisolasi di bangsal, dan menerima antivirus empiris (Li *et al.*, 2020).

4.2.2 Jumlah leukosit sebagai prediktor tingkat keparahan COVID-19

Pelepasan sitokin sebagai respons terhadap infeksi dapat menyebabkan manifestasi klinis dari ringan hingga berat. Pemeriksaan hematologi merupakan salah satu pemeriksaan dalam diagnostik untuk menilai tingkat keparahan penyakit dan memprediksi risiko pada pasien COVID-19. Perubahan parameter

leukosit disebutkan dapat membantu mengidentifikasi biomarker badai sitokin pada pasien COVID-19 (Wang *et al.*, 2020).

Hasil analisis penelitian ini memperlihatkan adanya hubungan yang signifikan antara jumlah leukosit dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan nilai $p < 0,05$ ($p=0,000$). Hasil tersebut sejalan dengan penelitian Khartabil *et al* (2020) yang meneliti hubungan nilai hematologi sebagai tolak ukur diagnostik dan prognosis pasien COVID-19. Penelitian tersebut menyatakan bahwa jumlah leukosit meningkat pada kasus parah, dan peningkatan jumlah leukosit terlihat pada beberapa pasien yang dirawat di ICU (*Intensive Unit Care*). Penelitian Rahman *et al* (2021) dan Zheng *et al* (2020) juga menunjukkan terjadinya peningkatan leukosit seiring dengan tingkat keparahan yang semakin memberat. Selain itu, penelitian Li *et al* (2020) menyebutkan jumlah leukosit tampak normal atau menurun saat pasien masuk ke rumah sakit, dan meningkat dengan perkembangan penyakit. Beberapa kasus yang parah disebutkan mengalami leukositosis. Keadaan leukositosis dapat disebabkan karena koinfeksi, obat-obatan seperti prednisolon, atau variabilitas respon imun.

Jumlah leukosit ditemukan meningkat sejak awal onset penyakit dan mencapai tingkat tertinggi pada hari ke 15 - 18 dan kemudian mengalami penurunan secara bertahap (Zheng *et al.*, 2020). Peningkatan jumlah leukosit dikaitkan dengan kemungkinan yang lebih besar untuk mendapatkan perawatan di ICU dan memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi (Khartabil *et al.*, 2020). Mekanisme tersebut dimulai dari invasi virus pada saluran pernapasan yang menyerang sel target dan kemudian menyebabkan terjadinya peningkatan kadar interleukin (IL)-6 yang merupakan sitokin polipeptida serta *C-reactive protein* (CRP) yang mengkode proliferasi leukosit. Semakin banyak virus yang masuk menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi yang mengakibatkan terjadinya inflamasi pada organ-organ. Hal tersebut dapat menyebabkan timbulnya manifestasi klinis yang lebih banyak, sehingga hal ini dapat menjadi penyebab peningkatan leukosit berhubungan positif dengan tingkat keparahan klinis pasien COVID-19 (Rahman *et al.*, 2021).

Jumlah neutrofil pada 113 (58,9%) pasien dalam penelitian ini berada pada rentang normal. Namun, apabila dilihat berdasarkan tingkat keparahan pasien, didapatkan bahwa 52 (64,2%) pasien parah dengan jumlah neutrofil meningkat, dan 85 (76,6%) pasien tidak parah dengan jumlah neutrofil normal. Temuan ini

sejalan dengan penelitian Zheng *et al* (2020) yang menyebutkan sebagian besar pasien COVID-19 memiliki jumlah neutrofil pada rentang normal. Namun, seiring dengan perkembangan penyakit yang lebih berat, jumlah neutrofil akan meningkat. Jumlah neutrofil merupakan faktor independent untuk perkembangan penyakit. Peningkatan jumlah neutrofil merupakan representasi dari pajanan *viral load* yang tinggi atau mengindikasikan bahwa pasien akan memerlukan pengobatan yang lebih suportif. Neutrofilia yang terjadi pada pasien COVID-19 berhubungan dengan kondisi badai sitokin yang disebabkan oleh invasi virus. Konsumsi steroid yang diberikan dalam pengobatan pasien COVID-19 yang parah juga dapat menyebabkan terjadinya neutrofilia (Zheng *et al.*, 2020).

Persentase limfosit berubah secara dinamis selama infeksi COVID-19. Limfositopenia merupakan hal yang paling sering ditemukan pada pasien COVID-19 yang parah dan dikaitkan dengan perawatan di ICU dan pasien meninggal. Mekanisme yang mendasari limfositopenia adalah karena proses invasi virus yang merusak komponen sitoplasma limfosit dan menyebabkan apoptosis. Selain itu, limfositopenia juga umum dijumpai pada pasien parah dengan infeksi MERS, yang merupakan hasil dari apoptosis limfosit. Jumlah limfosit dianggap sebagai parameter yang paling sensitif dan dapat diandalkan dalam memprediksi tingkat keparahan pasien (Khartabil *et al.*, 2020; Zheng *et al.*, 2020).

Penelitian ini memiliki keterbatasan, yang mungkin membuat beberapa potensi bias. Pertama, terdapat faktor pengganggu yang tidak dapat dikendalikan dalam penelitian ini, yaitu riwayat merokok dan penyakit komorbid. Kedua, tidak diketahuinya riwayat konsumsi obat pada pasien, sebelum terdiagnosa COVID-19 yang mungkin mempengaruhi temuan laboratorium. Penelitian ini dapat digunakan dalam membantu tenaga medis untuk meningkatkan kewaspadaan di awal penegakkan diagnosa pasien COVID-19 yang memiliki hasil laboratorium dengan peningkatan jumlah leukosit terkait dengan potensi perkembangan penyakit yang lebih parah. Sehingga, tenaga medis dapat memberikan penanganan yang lebih tepat.

BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, kesimpulan yang dapat ditarik adalah,

1. Terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara jumlah leukosit dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 di RSUD Muntilan Kabupaten Magelang ($p < 0.05$).

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, penulis memberi saran sebagai berikut,

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan pengukuran serial untuk mendapatkan gambaran yang lebih komprehensif terkait perubahan jumlah leukosit dengan perkembangan penyakit pasien.
2. Perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan data primer agar dapat memperoleh informasi yang lebih lengkap terkait riwayat kondisi pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., Pillai, S., 2016, *Imunologi Dasar Abbas : Fungsi Dan Kelainan Sistem Imun Edisi Indonesia Kelima*. Kalim, H, 2016 (Alih Bahasa), ELSEVIER, Indonesia, 1-2.
- Baratawidjaja, K. G., Rengganis, I., 2019, *Imunologi Dasar Edisi Ke-12*, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Burhan, E., Susanto, A. D., Nasution, S. A., Ginanjar, E., Pitoyo, C. W., Susilo A. *et al.*, 2020, *Pedoman Tatalaksana Covid-19 Edisi 3*, PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, dan IDAI, Jakarta.
- Centers For Disease Control And Prevention (CDC), 2020, About COVID-19. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cdcreponse/about-covid-19.html> [Diupdate Tanggal 1 September 2020, Diakses Pada Tanggal 3 Maret 2021]
- Chmielewski, P. P., Strzelec, B., 2018, Elevated Leukocyte Count as A Harbinger of Systemic Inflammation, Disease Progression, And Poor Prognosis : A Review, 77(2), Pp. 171–178.
- Chowdhury, M. A., Hossain, N., Kashem, M. A., Shahid, M. A., & Alam, A., 2020, Immune Response in COVID-19: A review. *Journal of Infection and Public Health*, 13(11), Pp.1619–1629.
- Dahlan, M. S., 2010, *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel Dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Edisi 3*, Salemba Medika, Jakarta.
- Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, 2021, Statistik Kasus COVID-19 Jawa Tengah. <https://corona.jatengprov.go.id/data> [Diupdate Tanggal 29 Mei 2021, Diakses Pada Tanggal 29 Mei 2021]
- Fitriani, N. I., 2020, Tinjauan Pustaka Covid-19 : Virologi, Patogenesis, dan Manifestasi Klinis, *Jurnal Medika Malahayati*, 4(3):194-201.
- Ghayda, R. A., Lee, J., Lee, J. Y., Kim, D. K., Lee, K. H., Hong, S. H. *et al.*, 2020, Correlations of Clinical and Laboratory Characteristics of COVID-19 : A Systematic Review and Meta-Analysis, *International Journal of Environmental Research And Public Health*, 17(14):5026, Pp. 1-15.
- Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S. *et al.*, 2020, Extrapulmonary Manifestation of COVID-19, *Nature Medicine*, 26:1017-1032.
- Handayani, D., Hadi, D. R., Isbaniah, F., Burhan, E., Agustin, H., 2020, Penyakit Virus Corona 2019, *Jurnal Respirologi Indonesia*, 40(2):119-129.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L. *et al.*, 2020, Clinical

- Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), Pp. 497–506.
- Ikawaty, R., 2020, Dinamika Interaksi Reseptor ACE2 Dan SARS-Cov-2 Terhadap Manifestasi Klinis Covid-19, *Keluwih : Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*, Vol 1(2):70-76.
- Jiang, F., Deng, L., Zhang, L., Cai, Y., Cheung, C. W., Xia, Z., 2020, Review of The Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), *Journal Of General Internal Medicine*, 35(5), Pp. 1545–1549.
- Khartabil, T.A., Russcher, H., Van Der Ven, A., De Rijke, Y.B., 2020 A Summary of The Diagnostic and Prognostic Value of Hemocytometry Markers in COVID-19 Patients, *Critical Reviews In Clinical Laboratory Sciences*, 57:6, Pp. 415-431
- Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P. *et al.*, 2020, Coronavirus Infections and Immune Responses, *Journal Of Medical Virology*, 92:424-432.
- Li, Q., Ding, X., Xia, G., Geng, Z., Chen, F., Wang, L. *et al.*, 2020, A Simple Laboratory Parameter Facilitates Early Identification of COVID-19 Patients, *medRxiv*, Pp.1-6.
- Li, Q., Xie, Y., Cui, Z., Tang, S., Yuan, B., Huang, H. *et al.*, 2020, Analysis of Peripheral Blood IL-6 and Leukocyte Characteristics in 364 COVID-19 Patients Of Wuhan, *Frontiers In Immunology*, 11:559716, Pp. 1–7.
- Mus, R., Abbas, M., Thaslifa., Sunaidi, Y., 2020, Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium Pada Pasien COVID - 19, 5(4), Pp. 242-252.
- Parwanto, MLE., 2020, Virus Corona (2019-Ncov) Penyebab COVID-19, *Jurnal Biomedika Dan Kesehatan*, 3(1), Pp. 707–708.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), 2020, *Pneumonia Covid-19 Diagnosis & Penatalaksanaan Di Indonesia*, Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Jakarta.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)., Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI)., Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI)., Perhimpunan Dokter Anestesiologi Dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN)., Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), 2020, *Pedoman Tatalaksana Covid-19 Edisi 3*, PDPI., PERKI., PAPDI., PERDATIN., IDAI, Jakarta.
- Pramana, K. P., Subanada, I. B., 2015, Hubungan Jumlah Leukosit Serta Kadar C-Reactive Protein Dengan Derajat Keparahan Pneumonia Pada Anak, *MEDICINA Jurnal Ilmiah Kedokteran*, Vol 46(2):77-81.
- Rahman, F. A., Latuconsina, V. Z., Kusadhiani, I., Hutagalung, I., Jolanda, D., Angkejaya, O. W., 2021, Hubungan Jumlah Leukosit Dengan Severitas

- Klinis Pasien COVID-19 Pada Dua Rumah Sakit Rujukan COVID-19 di Kota Ambon Tahun 2020, 14(2), Pp. 109-116.
- Rashedi J., Poor B. M., Asgharzadeh V., Pourostadi M., Kafil S. H., Vegari A. *Et Al.*, 2020, Risk Factors For COVID-19, *Le Infezion In Medicina*, 28(4):469-474.
- Sastroasmoro, S., Ismael, S., 2011, *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis Edisi Ke-4*, Sagung Seto, Jakarta, 99.
- Sattler, A., Angermair, S., Stockmann, H., Helm, K. M., Khadzhynov, D., Treskatsch, S. *Et Al.*, 2020, SARS-Cov-2-Specific T Cell Responses and Correlations With COVID-19 Patient Predisposition, *The Journal Of Clinical Investigation*, Vol 130(12):6477-6489.
- Satuan Tugas Penangan COVID-19, 2021, Peta Sebaran COVID-19. <https://Covid19.Go.Id/Peta-Sebaran-Covid19> [Diupdate Tanggal 3 Maret 2021, Diakses Pada Tanggal 3 Maret 2021]
- Susilo, A., Rumende, M., Pitoro, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Herikurniawan. *Et Al.*, 2020, Coronavirus Disease 2019 : Tinjauan Literatur Terkini, *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), Pp. 45–67.
- Tortora, G. J., Derrickson, B., 2011, *Dasar Anatomi & Fisiologi : Pemeliharaan & Kontinuitas Tubuh Manusia Volume 2 Edisi 13*. Iskandar, M., Mandera, L. I., 2016 (Alih Bahasa), EGC, Jakarta, 738-741.
- Wang, J., Jiang, M., Chen, X., Montaner, L. 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*, 1-25.
- Yuliana, 2020, Corona Virus Diseases (Covid-19); Sebuah Tinjauan Literatur, *Wellness And Healthy Magazine*, 2(1), Pp. 187–192.
- Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N., Slutsky, A. S., 2020, Angiotensin-Converting Enzyme 2(ACE2) As A SARS-Cov-2 Receptor: Molecular Mechanisms And Potential Therapeutic Target, *Intensive Care Med*, 46, Pp. 586-590.
- Zhao, J., Yuan, Q., Wang, H., Liu, W., Liao, X., Su, Y. *Et Al.*, 2020, Antibody Responses To SARS-Cov-2 In Patients With Novel Coronavirus Disease 2019, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 16, Pages 2027–2034.
- Zhao, K., Li, R., Wu, X., Zhao, Y., Wang, T., Zheng, Z. *Et Al.*, 2020, Clinical Features In 52 Pasien With COVID-19 Who Have Increased Leukocyte Count: A Retrospective Analysis, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases : Official Publication of The European Society Of Clinical Microbiology*, 39(12), 2279–2287.

Zheng, Y., Zhang, Y., Chi, H., Chen, S., Peng, M., Luo, L. *Et Al.*, 2020, The Hemocyte Counts as A Potential Biomarker for Predicting Disease Progression In COVID-19 : A Retrospective Study, *Clinical Chemistry And Laboratory Medicine*, 58(7), Pp. 1106–1115.

Lampiran**Lampiran 1. Formulir Terstruktur**

No. RM : _____

Nama (Inisial) : _____

Jenis Kelamin : _____

Tempat, Tanggal Lahir : _____

Usia : _____

Pekerjaan : _____

Antropometri (BB/TB) : _____

Derajat COVID-19 : _____

Penyakit Komorbid : _____

	Hasil
Tanggal Pemeriksaan	
Pemeriksaan Darah Rutin	
Jumlah Leukosit	
Hitung Jenis Leukosit	
Eosinofil	
Basofil	
Neutrofil	
Limfosit	
Monosit	

Lampiran 2. Surat Lolos Kaji Etik



FAKULTAS
KEDOKTERAN

Gedung Dr. Soekiman Wirjosandjojo
Kampus Terpadu Universitas Islam Indonesia
Jl. Kaliurang km 14,5 Yogyakarta 55584
T. (0274) 898444 ext. 2096, 2097
F. (0274) 898459 ext 2007
E. fk@uii.ac.id
W. fk.uii.ac.id

Nomor : 9/Ka.Kom.Et/70/KE/X/2021

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran dan kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Islamic University of Indonesia, with regards of the protection of human rights and welfare in medical and health research, has carefully reviewed the research protocol entitled :

"Hubungan Jumlah Leukosit dengan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19 di RSUD Muntilan Kabupaten Magelang"

Peneliti Utama : Hasna Syaviend Havizzah
Principal Investigator

Nama Institusi : Program Studi Pendidikan Dokter FK UII
Name of the Institution

dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
and approved the above-mentioned protocol.

Yogyakarta, 8 Oktober 2021
Ketua
Chairman
dr. Rahma Yuantari, M.Sc, Sp.PK

***Ethical Approval** berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan

****Peneliti berkewajiban**

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila :
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical clearance* harus diperpanjang
 - b. Penelitian berhenti di tengah jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*)
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan *informed consent*

Lampiran 3. Analisis SPSS

Jumlah Leukosit * Derajat Keparahan

Crosstab

		Derajat Keparahan		Total	
		Parah	Tidak Parah		
Jumlah Leukosit	Rendah	Count	1	3	4
		% within Derajat Keparahan	1.2%	2.7%	2.1%
	Normal	Count	34	88	122
		% within Derajat Keparahan	42.0%	79.3%	63.5%
	Tinggi	Count	46	20	66
		% within Derajat Keparahan	56.8%	18.0%	34.4%
Total		Count	81	111	192
		% within Derajat Keparahan	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	31.219 ^a	2	.000
Likelihood Ratio	31.616	2	.000
Linear-by-Linear Association	28.978	1	.000
N of Valid Cases	192		

a. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.69.

Jumlah Leukosit * Derajat Keparahan

Crosstab

		Derajat Keparahan		Total	
		Parah	Tidak Parah		
Jumlah Leukosit	Rendah+Normal	Count	35	91	126
		% within Derajat Keparahan	43.2%	82.0%	65.6%
	Tinggi	Count	46	20	66
		% within Derajat Keparahan	56.8%	18.0%	34.4%
Total		Count	81	111	192
		% within Derajat Keparahan	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	31.206 ^a	1	.000		
Continuity Correction ^b	29.511	1	.000		
Likelihood Ratio	31.599	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	31.043	1	.000		
N of Valid Cases	192				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 27.84.

b. Computed only for a 2x2 table

Uji normalitas kelompok tidak parah

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
NTP	.157	111	.000	.807	111	.000
LTP	.102	111	.007	.949	111	.000
MTP	.111	111	.002	.871	111	.000
ETP	.333	111	.000	.455	111	.000
BTP	.173	111	.000	.862	111	.000
LeukoTP	.132	111	.000	.837	111	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Uji normalitas kelompok parah

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
NP	.088	81	.186	.934	81	.000
LP	.181	81	.000	.743	81	.000
MP	.153	81	.000	.903	81	.000
EP	.307	81	.000	.551	81	.000
BP	.249	81	.000	.648	81	.000
LeukoP	.107	81	.024	.948	81	.002

a. Lilliefors Significance Correction