

**HUBUNGAN JUMLAH LIMFOSIT DENGAN TINGKAT KEPARAHAN PASIEN
TERKONFIRMASI COVID-19 DI RS BHAYANGKARA YOGYAKARTA**

Karya Tulis Ilmiah

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

**Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**



oleh :

**Fidela Rifdhawati
19711047**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2023**

**THE RELATIONSHIP BETWEEN LYMPHOCYTES COUNT AND THE SEVERITY
OF CONFIRMED COVID-19 PATIENTS AT BHAYANGKARA YOGYAKARTA
HOSPITAL**

Scientific Writing

as A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine

Undergraduate Program in Medicine



by :

**Fidela Rifdhawati
19711047**

**FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2023**

HALAMAN PENGESAHAN

HUBUNGAN JUMLAH LIMFOSIT DENGAN TINGKAT KEPARAHAN PASIEN
TERKONFIRMASI COVID-19 DI RS BHAYANGKARA YOGYAKARTA

Karya Tulis Ilmiah

Disusun dan diajukan oleh :

ISLAM

Fidela Rifdhawati
19711047

Telah diseminarkan tanggal : 13 Maret 2023
dan disetujui oleh :

Penguji

Pembimbing


dr. Utami Mulyaningrum, M.Sc
NIK 057110202



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

Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana


dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes.
NIK 017110413

Dekan




dr. Enatin Miladiyah, M.Kes.
NIK 017110409

PERNYATAAN PUBLIKASI

Bismillahirrahmanirrahim

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya

Nama : Fidela Rifdhawati
NIM : 19711047
Judul KTI : Hubungan Jumlah Limfosit Dengan Tingkat Keparahan
Pasien Terkonfirmasi Covid-19 di RS Bhayangkara
Yogyakarta
Dosen Pembimbing : dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK (K)

Dengan ini menyatakan bahwa (pilihan diberi tanda √):

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

Memberi ijin 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, 13 Maret 2023

Dosen Pembimbing



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

Yang Menyatakan



Fidela Rifdhawati
NIM 19711047

DAFTAR ISI

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
Lembar Pernyataan	ix
Kata Pengantar.....	x
Intisari.....	xi
<i>Abstract</i>	xii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Keaslian Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	4
1.5.1 Manfaat bagi peneliti	4
1.5.2 Manfaat bagi layanan kesehatan	4
1.5.3 Manfaat bagi masyarakat.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Coronavirus Infection Disease 2019 (Covid-19).....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Etiologi.....	6
2.1.3 Patofisiologi	7
2.1.4 Manifestasi Klinis	9
2.1.5 Klasifikasi penyakit.....	10
2.1.6 Diagnosis	10
2.1.7 Tatalaksana	11
2.2 Limfosit.....	12
2.2.1 Definisi Limfosit.....	12
2.2.2 Jenis Limfosit	13
2.2.3 Penurunan Jumlah Limfosit.....	14
2.2.4 Limfosit dan Covid-19	15
2.3 Kerangka Teori	16
2.4 Kerangka Konsep	17
2.5 Hipotesis Penelitian	17
BAB III. METODE PENELITIAN.....	18
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	18
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	18
3.2.1 Lingkup Tempat	18
3.2.2 Lingkup Waktu	18
3.3 Populasi dan Subyek Penelitian	18
3.3.1 Populasi Penelitian	18
3.3.2 Subyek Penelitian	18

3.4	Teknik Pengambilan Sampel dan Besar Sampel	19
	3.4.1 Teknik Pengambilan Sampel.....	19
	3.4.2 Besar Sampel	19
3.5	Variabel Penelitian.....	20
	3.5.1 Variabel bebas	20
	3.5.2 Variabel terikat.....	20
3.6	Definisi Operasional.....	21
3.7	Alur Penelitian	23
3.8	Analisis Data.....	23
3.9	Etika Penelitian.....	24
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....		25
4.1	Hasil Penelitian	25
	4.1.1 Analisis Univariat	26
	4.1.2 Analisis Bivariat	29
	4.1.3 Analisis Multivariat	31
4.2	Pembahasan Penelitian	33
	4.2.1 Pembahasan Hasil Analisis Univariat.....	33
	4.2.2 Pembahasan Hasil Analisis Bivariat.....	35
	4.2.3 Pembahasan Hasil Analisis Multivariat	36
4.3	Keterbatasan Penelitian.....	40
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN		41
5.1	Simpulan.....	41
5.2	Saran.....	41
Daftar Pustaka.....		42
Lampiran		46

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian	3
Tabel 2. Definisi Operasional	21
Tabel 3. Karakteristik Subjek Penelitian.....	26
Tabel 4. Profil jumlah limfosit pasien terkonfirmasi Covid-19 berdasarkan tingkat keparahan.....	28
Tabel 5. Hubungan Karakteristik Klinis dengan Tingkat Keparahan Covid-19.....	30
Tabel 6. Hasil Analisis Multivariat	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Virus	7
Gambar 2. Patofisiologi Covid-19	8
Gambar 3. Struktur Limfosit	12
Gambar 4. Jenis-jenis Limfosit	14
Gambar 5. Kerangka Teori	16
Gambar 6. Kerangka Konsep	17
Gambar 7. Alur Penelitian	23
Gambar 8. Alur Pengambilan Data.....	25
Gambar 9. Jumlah Limfosit Berdasarkan Tingkat Keparahan	29

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, 13 Maret 2023



Fidela Rifdhwati
19711047

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 dihatirkan 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 Limfosit Dengan Tingkat Keparahan Pasien Terkonfirmasi Covid-19 di RS Bhayangkara Yogyakarta" 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, peneliti banyak mendapatkan bimbingan, dukungan, dan bantuan dari berbagai pihak, sehingga penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
2. dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes. selaku Ketua Program Studi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dan selaku dosen pembimbing akademik yang kebersamaan penulis selama masa studi di Fakultas Kedokteran.
3. dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK (K) selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktunya untuk memberi bimbingan dan motivasi yang mendorong penulis hingga karya tulis ilmiah ini tersusun.
4. dr. Utami Mulyaningrum, M.Sc selaku dosen penguji yang turut serta memberi masukan sehingga karya tulis ilmiah ini menjadi lebih baik.
5. Seluruh dosen dan tutor Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat bagi penulis.
6. Kepala rumah sakit, dokter, bidan, dan seluruh pegawai rekam medis RS Bhayangkara Yogyakarta yang sudah meluangkan waktu dan tenaga untuk membantu penulis dalam pengambilan data.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih banyak kekurangan. Penulis memohon maaf atas segala kekurangan, kekhilafan, dan keterbatasan yang ada dalam penelitian ini. Harapan penulis, semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat serta mengandung keberkahan di dalamnya.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Yogyakarta, 13 Maret 2023



Fidela Rifdhawati
19711047

HUBUNGAN JUMLAH LIMFOSIT DENGAN TINGKAT KEPARAHAN PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19 DI RS BHAYANGKARA YOGYAKARTA

Fidela Rifdhawati¹, Linda Rosita², Utami Mulyaningrum²

¹Mahasiswa Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

²Departemen Patologi Klinis, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

INTISARI

Latar Belakang: *Coronavirus disease 2019* (Covid-19) merupakan penyakit infeksi virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang masuk ke Indonesia sejak Maret 2020. Jumlah pasien Covid-19 terus mengalami kenaikan dan per Maret 2023 di Indonesia sudah ada 6,7 juta orang yang terkonfirmasi Covid-19. Pemeriksaan *complete blood count* (CBC) adalah salah satu pemeriksaan awal yang dilakukan pada pasien Covid-19 yang dilakukan rawat inap. Salah satu indikator dalam CBC adalah limfosit. Penurunan jumlah limfosit dilaporkan terjadi pada pasien Covid-19 dan dikatakan berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit.

Tujuan Penelitian: Mengetahui hubungan jumlah limfosit dengan tingkat keparahan pada pasien terkonfirmasi Covid-19 di RS Bhayangkara Yogyakarta.

Metode Penelitian: Jenis penelitian ini adalah observasional dengan metode *cross-sectional* yang dilakukan di RS Bhayangkara Yogyakarta. Sumber data penelitian ini adalah rekam medis pasien Covid-19 pada periode Januari hingga Juli 2021. Jumlah sampel penelitian ini sebanyak 109 rekam medis dengan dasar perhitungan jumlah sampel minimal menggunakan teknik *consecutive sampling*. Analisis data dilakukan secara univariat, bivariat, multivariat; univariat berupa tabel distribusi frekuensi, bivariat dengan uji *chi-square*, sedangkan multivariat dengan uji regresi logistik.

Hasil: Jumlah limfosit berhubungan signifikan ($p = 0,009$) dengan tingkat keparahan pasien Covid-19 setelah dikontrol oleh variabel pengganggu. Sebanyak 96,88% pasien dengan tingkat keparahan berat-kritis mengalami penurunan jumlah limfosit. Nilai median jumlah limfosit setiap tingkat keparahan mengalami penurunan dari tingkat ringan-sedang, berat, dan kritis yaitu 21%, 10%, dan 9,5%.

Kesimpulan: Jumlah limfosit berhubungan signifikan dengan tingkat keparahan pasien Covid-19. Pasien dengan limfopenia lebih berisiko terkena Covid-19 dengan tingkat keparahan yang lebih berat.

Kata Kunci: Covid-19, limfosit, tingkat keparahan

THE RELATIONSHIP BETWEEN LYMPHOCYTES COUNT AND THE SEVERITY OF CONFIRMED COVID-19 PATIENTS AT BHAYANGKARA YOGYAKARTA HOSPITAL

Fidela Rifdhawati¹, Linda Rosita², Utami Mulyaningrum²

¹Medical Student, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

²Departement of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

ABSTRACT

Background: The Coronavirus disease 2019 (Covid-19) is an infectious disease with the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virus which entered Indonesia since March 2020. The number of Covid-19 patients continues to increase and as of March 2023 in Indonesia already has 6.7 million people with confirmed Covid-19. Examination of the complete blood count (CBC) is one of the initial examinations carried out on Covid-19 patients who are hospitalized. One of the indicators in CBC is lymphocytes. A decrease in the number of lymphocytes has been reported in Covid-19 patients and is said to be related to the severity of the disease.

Objectives: To determine the relationship between lymphocyte count and severity in confirmed Covid-19 patients at Bhayangkara Yogyakarta Hospital.

Methods: This type of research was observational with a cross-sectional method conducted at Bhayangkara Yogyakarta Hospital. The data source for this study was medical records of Covid-19 patients from January to July 2021. The sample size for this study was 109 medical records based on the minimum number of samples calculated using the consecutive sampling technique. Data analysis was carried out using univariate, bivariate, multivariate; univariate in the form of frequency distribution tables, bivariate with chi-square test, while multivariate with logistic regression test.

Results: The Lymphocyte count had a significant relationship ($p = 0.009$) with the severity of Covid-19 patients after controlling for confounding variables. As many as 96.88% of patients with severe and critical severity had below normal lymphocyte counts. The median number of lymphocytes for each level of severity decreased from mild to moderate, severe and critical, namely 21%, 10% and 9.5%.

Conclusion: The number of lymphocytes was significantly related to the severity of Covid-19 patients. Patients with lymphopenia were more at risk of developing Covid-19 with more severe degree.

Keywords: Covid-19, lymphocytes, severity

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus infection disease 2019 (Covid-19) merupakan penyakit infeksi virus SARS-CoV-2 yang terjadi sejak tahun 2019 hingga saat ini (Maret, 2023). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) per tanggal 7 Maret 2023 sudah terdapat lebih dari 750.000.000 pasien yang terkonfirmasi Covid-19 di dunia dengan jumlah kematian sekitar enam juta pasien. Angka pasien yang terinfeksi Covid-19 terus mengalami kenaikan hingga sekarang (Wang, Nie, Wang, *et al.*, 2020).

Penyakit infeksi ini dilaporkan masuk ke Indonesia pada 2 Maret 2020. Sejak saat itu hingga Maret 2023 jumlah pasien terkonfirmasi di Indonesia sebanyak 6.737.606 dan 160.934 pasien meninggal (WHO, 2022). Berdasarkan data dari Satuan Tugas (Satgas) Penanganan Covid-19 Republik Indonesia jumlah pasien terkonfirmasi Covid -19 di Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta per Maret 2023 sudah sudah mencapai 82.926 orang (Satgas Covid-19, 2021).

Pasien terkonfirmasi Covid -19 dapat menunjukkan gejala ringan atau berat dari infeksi saluran pernapasan akut. Pasien dengan infeksi ringan biasanya menunjukkan gejala demam, kelelahan, batuk kering, dan thoraks yang abnormal pada pemeriksaan *computerized tomography* (CT), tetapi prognosinya baik. Akan tetapi, kondisi beberapa pasien terutama pasien lanjut usia dengan komorbid dapat berkembang menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) atau kegagalan multiorgan dalam waktu yang cukup singkat dan yang lebih parah lagi dapat meninggal (Zhang, Li, Liu, *et al.*, 2020).

Pemeriksaan baku emas Covid -19 yang sudah digunakan oleh WHO dan CDC adalah *nucleic acid amplification testing* (NAAT) dengan jenis *Real-Time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction* (rRT-PCR). Selain itu, pemeriksaan lain yang bisa dilakukan adalah pemeriksaan *complete blood count* (CBC) dan serologi. Pemeriksaan CBC biasanya dilakukan pada pasien diduga positif pada hasil RT-PCR namun tidak memiliki gejala. Pemeriksaan ini mencakup perhitungan jumlah eritosit, leukosit, dan trombosit. Jumlah leukosit dapat dihitung

secara total atau per jenisnya seperti basofil, eosinofil, neutrofil, monoist, dan limfosit. Berdasarkan penelitian sebelumnya yang menggunakan metode pemeriksaan laboratorium *flow cytometry* berupa *immunophenotyping*, subset limfosit yang dapat dihitung adalah sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, sel B, dan sel NK (Wang, Hou, Luo, *et al.*, 2020).

Limfosit dan subsetnya berperan penting dalam mengelola fungsi sistem pertahanan tubuh. Jumlah subset dan total limfosit akan menunjukkan perubahan yang bervariasi tergantung pada tipe virus penginfeksi. Hal ini menunjukkan adanya potensial hubungan antara mekanisme patogen virus dengan perubahan subset limfosit. Penelitian terbaru menunjukkan terdapat penurunan pada limfosit perifer pasien Covid -19 pada awal perjalanan penyakit. Derajat penurunan jumlah limfosit dinyatakan memiliki hubungannya dengan tingkat keparahan penyakit, baik lama rawatan maupun tingkat mortalitas pasien (Wang, *et al.*, 2020).

Pasien terkonfirmasi Covid-19 yang dirawat di rumah sakit akan sering menerima pemeriksaan CBC yang salah satu hasil pemeriksaannya menunjukkan perhitungan jumlah limfosit. Akan tetapi, sampai saat ini belum ada analisis atas hasil pengukuran limfosit pada pasien terkonfirmasi Covid -19 terkhusus di RS Bhayangkara Yogyakarta. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis dan memberikan informasi mengenai hubungan jumlah limfosit dengan tingkat keparahan pada pasien terkonfirmasi Covid-19 di RS Bhayangkara Yogyakarta.

1.2 Perumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan jumlah limfosit dengan tingkat keparahan pada pasien terkonfirmasi Covid -19 di RS Bhayangkara Yogyakarta?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui hubungan jumlah limfosit dengan tingkat keparahan pada pasien terkonfirmasi Covid-19 di RS Bhayangkara Yogyakarta.

1.4 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Judul Penelitian	Hasil	Persamaan dan Perbedaan
<p><i>The laboratory tests and host immunity of Covid-19 patients with different severity of illness</i> (Weng, F., Hou, H., Luo, Y., et al, 2020)</p>	<p>Rata-rata jumlah limfosit pada pasien derajat ringan, berat, dan sangat berat secara berurutan adalah $0,9 \times 10^9$, $0,8 \times 10^9$, dan $0,5 \times 10^9$. Karakteristik limfosit pada pasien Covid-19 yang parah adalah jumlah dan aktivasi sel B menurun, serta jumlah dan fungsi sel T tidak konsisten.</p>	<p>Persamaan : Penelitian meneliti jumlah limfosit pada pasien terkonfirmasi Covid -19.</p> <p>Perbedaan : 1. Penelitian dilakukan di Tongji Hospital, Wuhan, China. 2. Penelitian tidak hanya meneliti jumlah limfosit tetapi juga keseluruhan hasil tes darah rutin, biokimia darah, fungsi koagulasi, dan biomarker infeksi.</p>
<p><i>The characteristics and predictive role of lymphocyte subsets in Covid-19 patients</i> (Zhang,W., Li, L., Liu, J., et al, 2020)</p>	<p>Nilai median jumlah limfosit pada pasien derajat ringan dan berat secara berurutan adalah $1,50 \times 10^9$ dan $0,63 \times 10^9$. Hasil analisis menyebutkan jumlah total, $CD4^+$, dan $CD8^+$ darah perifer mengalami penurunan yang signifikan pada pasien yang terkonfirmasi Covid-19. Hal ini berkaitan dengan tingkat keparahan pasien sehingga dapat membantu mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi memiliki akhir perjalanan penyakit yang buruk.</p>	<p>Persamaan : Penelitian meneliti jumlah limfosit pada pasien terkonfirmasi Covid-19.</p> <p>Perbedaan : 1. Penelitian menggunakan desain <i>retrospective single-center</i>. 2. Penelitian juga meneliti variabel lain seperti trombosit, D-dimer, C-reactive protein, prokalsitonin, dll. 3. Penelitian menganalisis hubungan jumlah subset limfosit dengan jarak waktu dari onset gejala sampai dirawat di rumah sakit.</p>

Tabel 1. Lanjutan

Judul Penelitian	Hasil	Persamaan dan Perbedaan
<p><i>The value of lymphocyte count in determining the severity of Covid-19 and estimating the time for nucleic acid test results to turn negative</i> (Li, Y., Yang, T., Wang, S., et al, 2020)</p>	<p>Penurunan jumlah limfosit dapat menjadi parameter penilaian tingkat keparahan pasien Covid-19. Median jumlah limfosit pasien derajat berat adalah $0,95 \times 10^9$ sedangkan pasien kritis adalah $0,73 \times 10^9$. Nilai batas jumlah limfosit pada pasien derajat berat dan kritis adalah $0,735 \times 10^9$. Selain itu, penelitian mengemukakan bahwa jumlah limfosit $0,835 \times 10^9$ menjadi nilai batas untuk hasil tes asam nukleat SARS-CoV-2 negatif.</p>	<p>Persamaan : Penelitian meneliti jumlah limfosit pada pasien terkonfirmasi Covid-19 dan penelitian menghubungkan jumlah limfosit dengan tingkat keparahan pasien.</p> <p>Perbedaan : <ul style="list-style-type: none"> . Penelitian menggunakan desain studi retrospektif. . Derajat Covid-19 yang diteliti hanya derajat berat dan kritis. . Penelitian menganalisis nilai batas jumlah limfosit untuk hasil tes asam nukleat Covid-19 negatif. </p>

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat bagi peneliti

Meningkatkan pemahaman dan pengalaman dalam meneliti hubungan jumlah limfosit dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien terkonfirmasi Covid-19 di RS Bhayangkara Yogyakarta.

1.5.2 Manfaat bagi layanan kesehatan

Memberikan informasi mengenai hubungan jumlah limfosit dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien terkonfirmasi Covid-19 sebagai gambaran untuk meningkatkan pelayanan kesehatan.

1.5.3 Manfaat bagi masyarakat

Memberikan informasi mengenai jumlah limfosit dapat menjadi salah satu parameter prediksi tingkat keparahan Covid-19 sehingga bisa meningkatkan tingkat kualitas kesehatan masyarakat.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Coronavirus Infection Disease 2019 (Covid-19)*

2.1.1 Definisi

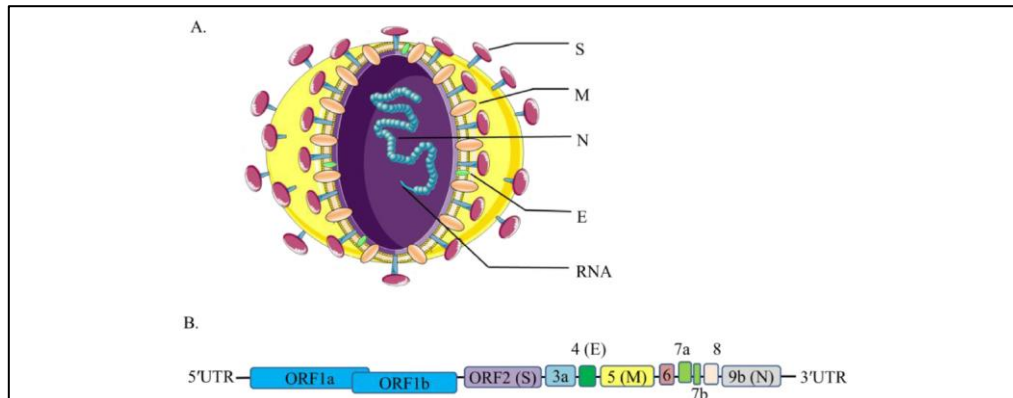
Covid-19 adalah penyakit infeksi virus *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang menyerang saluran pernapasan. Penyakit ini pertama kali ditemukan pada awal Desember 2019 di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Virus ini masuk dalam *B-linkage* dari *betacoronavirus* (β -CoV) sama seperti SARS-CoV dan MERS-CoV (Harapan, Itoh, Yufika, *et al.*, 2020).

WHO menyatakan bahwa wabah SARS-CoV-2 menjadi *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) pada 30 Januari 2020. Hal ini bersamaan ketika terdapat 7.736 kasus pasien terkonfirmasi Covid-19 di Cina dan 82 kasus yang tersebar di 18 negara lain. Setelah itu, WHO merubah status wabah Covid-19 menjadi pandemi pada tanggal 11 Maret 2020 karena melihat sifat Covid-19 yang cepat menyebar dan skala penyebarannya terjadi secara global di seluruh dunia termasuk Indonesia (Harapan *et al.*, 2020). Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, angka pasien yang terkonfirmasi Covid-19 di Indonesia terus meningkat hingga terjadi penurunan yang konsisten sejak akhir Februari 2022.

2.1.2 Etiologi

Covid-19 disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang merupakan anggota ketujuh dari *coronavirus* (CoV) yang menginfeksi manusia. Beberapa CoV lainnya yaitu HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-229E, dan HCoVOC43 yang menyebabkan berbagai macam infeksi saluran pernapasan, sedangkan dua lainnya adalah MERS-CoV dan SARS-CoV yang menyebabkan pneumonia atipikal. SARS-CoV-2 memiliki beberapa persamaan dengan SARS-CoV yaitu urutan genom yang $\geq 70\%$ mirip dan menggunakan reseptor sel entri yang sama (ACE2) ketika menginfeksi manusia. Selain itu, SARS-CoV-2 dan SARS-CoV juga memiliki perbedaan dimana SARS-CoV-2 dapat berikatan dengan ACE2

pada manusia dengan afinitas 10 - 20 kali lipat lebih tinggi sehingga virus ini lebih mudah menyebar dari manusia satu ke yang lainnya (Li, Liu, Yu, *et al.*, 2020).



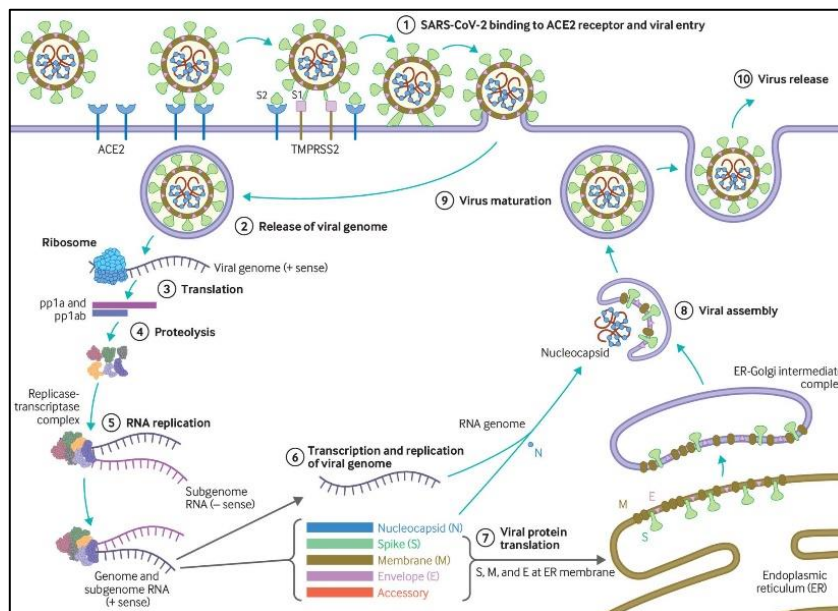
Gambar 1. Struktur Virus (Li *et al.*, 2020)

Genom SARS-CoV-2 mengkodekan poliprotein non-struktural yang kemudian mengalami proteolitik dan membentuk 4 protein struktural dan 5 protein aksesori. Protein struktural berfungsi sebagai proses perakitan dan infeksi yang terdiri dari glikoprotein *enveloped spike* (S), protein membran (M), protein selubung (E), dan protein nukleokapsid (N). Protein S memegang peran penting dalam proses perlekatan terhadap sel inang yang kemudian akan diubah menjadi subunit N-terminal S1 dan regio C-terminal S2 yang selanjutnya masing-masing berperan dalam proses infeksi. Oleh karena itu, pemahaman fungsi dan struktur protein S bisa menjadi siasat untuk pengembangan obat antibodi monoklonal dan vaksin (Li *et al.*, 2020).

2.1.3 Patofisiologi

Mekanisme virus pada sel inang terdiri dari berbagai interaksi molekuler, termasuk interaksi reseptor. Virus SARS-CoV-2 memiliki glikoprotein pada *enveloped spike* atau biasa disebut protein S yang sangat berperan dalam patogenesis Covid-19. Protein S diklasifikasikan menjadi dua domain yaitu S1 dan S2. Protein S1 berperan dalam pengikatan reseptor sedangkan S2 berperan dalam fusi membran sel (Harapan *et al.*, 2020). Protein S memerlukan ikatan dengan reseptor *angiotensin-*

converting enzyme 2 (ACE2) yang banyak terdapat di sel bersilia epitel saluran pernapasan dan sel alveolar tipe II. Ikatan ini akan bersinergis dengan protein permukaan sel yaitu transmembran serin protease 2 (TMPRSS2) yang terletak di sel epitel saluran pernapasan dan sel endotel pembuluh darah agar terjadi fusi membran dan pelepasan genom virus ke dalam sitoplasma. Setelah itu, akan terjadi beberapa tahapan replikasi virus seperti translasi, proteolisis, replikasi RNA, dan transkripsi genom virus. Genom RNA dan hasil translasi protein virus akan membentuk virus baru kemudian mengalami pematangan dan siap dilepaskan dari sel inang (Cevik, Kuppalli, Kindrachuk, *et al.*, 2020).



Gambar 2. Patofisiologi Covid-19 (Cevik *et al.*, 2020)

SARS-CoV-2 akan bertemu dengan respon imun bawaan di dalam sel inang. Oleh karena itu, SARS-CoV-2 harus mampu menghindari atau menghambat sinyal sistem imun bawaan agar berhasil menginfeksi. Mekanisme penghindaran ini diyakini mirip dengan virus SARS-CoV. Setelah virus memasuki sel tubuh, sistem interferon (IFN) tipe I akan menginduksi IFN-*stimulated gene* (ISG) yang berperan dalam menghambat replikasi virus. Dengan demikian, SARS-CoV-2 akan mengkode sekitar 8 antagonis virus untuk memodulasi induksi sitokin dan IFN serta menghindari fungsi efektor ISG (Harapan *et al.*, 2020).

Inflamasi dan aktivitas antivirus seluler sebagai respon sistem imun inang penting untuk menghambat kerja virus. Pertahanan tahap pertama terhadap virus ditandai dengan identifikasi inang terhadap *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs). Proses ini diperantarai oleh *patterns recognition receptors* (PRRs) seperti *toll-like receptors* (TLRs) yang ada pada sel inang. Stimulasi dari TLR akan mengaktifkan sinyal kaskade *nuclear factor- κ B* (NF- κ B). Hal ini menyebabkan produksi sitokin-sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, TNF- α , GSCF, dan MCP1 (Kolli *et al.*, 2013). Pasien yang terkonfirmasi Covid-19 mempunyai jumlah sitokin proinflamasi plasma yang lebih tinggi daripada orang normal. Peningkatan kadar sitokin yang semakin tinggi atau badai sitokin dapat menambah keparahan penyakit (Harapan *et al.*, 2020).

2.1.4 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis Covid-19 cukup beragam, mulai dari asimtomatik atau tanpa gejala hingga *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan kegagalan fungsi multiorgan. Covid-19 memiliki gejala umum yang mirip dengan infeksi saluran pernapasan lain seperti demam, batuk, sesak napas, sakit tenggorokan, kelelahan, dan mialgia. Gejala lainnya yang lebih jarang terjadi adalah sakit kepala, produksi sputum, diare, sakit perut, dan hemoptisis. Perkembangan gejala klinis berhubungan dengan peningkatan signifikan sitokin inflamasi seperti IL2, IL7, IL10, TNF α , IP10, MIP1A, MCP1, dan GCSF. Nilai tengah waktu dari onset gejala ke dispnea adalah 5 hari, rawat inap 7 hari, dan ARDS 8 hari. Waktu pemulihan biasanya dimulai pada minggu kedua atau ketiga (Li *et al.*, 2020; Singhal, 2020).

Perkembangan gejala yang mencapai kegagalan fungsi multi organ bahkan kematian lebih sering terjadi pada orang tua dan pasien dengan penyakit penyerta sedangkan pasien neonatus, bayi, dan anak-anak dilaporkan lebih ringan secara signifikan. Sebagian besar pasien usia muda hanya bergejala demam (50%) dan batuk (38%) yang bisa sembuh dengan terapi gejala. Pasien usia dewasa memiliki tingkat mortalitas yang rawat inap adalah 4-11% sedangkan secara keseluruhan adalah 2-3% (Singhal, 2020).

2.1.5 Klasifikasi penyakit

Berdasarkan derajat keparahan penyakit, Covid-19 diklasifikasikan menjadi lima kelompok, yaitu asimtomatik, ringan, sedang, berat, dan kritis. Pasien asimtomatik adalah individu yang terdeteksi positif terinfeksi SARS-CoV-2 berdasarkan tes virologi tetapi tidak memiliki gejala yang sesuai dengan Covid-19. Pasien dengan derajat ringan memiliki beberapa gejala tidak spesifik seperti demam, batuk, nyeri otot, lemah, sakit tenggorokan, anosmia, dan sakit kepala tetapi tidak didapatkan sesak napas, dispnea, atau *imaging* thoraks yang abnormal. Berbeda dengan derajat ringan, pasien dengan derajat sedang terdeteksi pneumonia tidak berat pada hasil pemeriksaan klinis maupun *imaging* dan saturasi oksigen (SpO₂) $\geq 94\%$ pada udara kamar sehingga belum memerlukan suplementasi oksigen. Pasien dengan derajat berat memiliki gejala pneumonia, seperti demam, sesak napas, dan batuk disertai salah satu tanda bahaya. Tanda bahaya yang dimaksud adalah frekuensi napas ≥ 30 /menit, SpO₂ $< 94\%$ pada udara kamar atau rasio PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg, atau distres pernapasan berat dan infiltrat paru $> 50\%$. Pasien dengan derajat paling berat atau kritis mengalami infeksi SARS-CoV-2 yang berkembang menjadi syok sepsis, gagal napas, dan/atau disfungsi multiorgan (Burhan, Susanto, Nasution, *et al.*, 2022).

2.1.6 Diagnosis

Metode utama dalam diagnosis laboratorium Covid-19 adalah deteksi asam nukleat SARS-CoV-2 dengan *reverse transcription quantitative* PCR (RT-qPCR) atau urutan gen virus pada sampel swab nasofaring dan orofaring, feses, darah, serta sputum. Selain itu, To *et al.* (2020) menyatakan bahwa sampel saliva juga dapat mendeteksi SARS-CoV-2 dengan efektif dan sampel ini dikatakan non-invasif untuk diagnosis, kontrol infeksi, dan monitoring pasien Covid-19 (Li *et al.*, 2020).

Pemeriksaan laboratorium lainnya seperti pemeriksaan CBC juga dapat dilakukan namun bersifat tidak spesifik. Pemeriksaan CBC merupakan perhitungan beberapa komponen darah yang mencakup eritrosit, hemoglobin, hematokrit, leukosit, dan trombosit. Perhitungan leukosit dalam pemeriksaan ini mencakup jumlah leukosit total dan jumlah subtipe leukosit seperti basofil, eosinofil, neutrofil, limfosit, serta

monosit. Berdasarkan penelitian Fan Wang *et al.* (2020) terdapat beberapa biomarker pemeriksaan CBC yang berhubungan signifikan dengan tingkat keparahan Covid-19. Biomarker dalam penelitian ini yang termasuk dalam pemeriksaan CBC adalah jumlah leukosit, neutrofil, dan limfosit. Jumlah total leukosit ada yang mengalami peningkatan dan penurunan. Berbeda dengan leukosit, semakin tinggi tingkat keparahan Covid-19, jumlah neutrofil akan meningkat dan jumlah limfosit akan menurun. Rerata jumlah limfosit pada tingkat keparahan ringan, berat dan, dan sangat berat secara berurutan sebesar $0,9 \times 10^9/L$, $0,8 \times 10^9/L$, dan $0,5 \times 10^9/L$. Presentase pasien yang mengalami penurunan jumlah limfosit atau limfopenia juga tertinggi pada tingkat keparahan sangat berat yaitu sebesar 93%. Selain perhitungan jumlah leukosit, neutrofil, dan limfosit, biomarker lain yang juga diteliti dalam penelitian ini adalah biokimia darah (total protein, albumin, laktat dehidrogenase), fungsi koagulasi (d-dimer), dan biomarker infeksi (prokalsitonin, C-reactive protein, serum feritin). (Wang, *et al.*, 2020).

Selain pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan *imaging* seperti rontgen dada dan CT scan juga dilakukan. Hasil rontgen dada biasanya terdapat infiltrat bilateral yang mungkin normal pada tahap awal penyakit. Berbeda dengan rontgen, pemeriksaan CT scan dikatakan lebih spesifik dan sensitif. Hasil CT scan biasanya menunjukkan opasitas *ground glass*, infiltrat, dan konsolidasi sub segmental. Hasil CT scan yang abnormal dapat digunakan untuk mendiagnosis Covid-19 pada kasus suspek dengan hasil diagnosis molekuler yang negatif (Singhal, 2020).

2.1.7 Tatalaksana

Kasus suspek atau yang sudah terkonfirmasi Covid-19 harus diisolasi untuk mencegah penyebaran virus. Tatalaksana secara umum adalah memperbanyak istirahat, pengobatan suportif, menjaga kebutuhan asupan nutrisi dan hidrasi, serta mengontrol tanda vital seperti saturasi oksigen, tekanan darah, laju pernapasan, dan denyut nadi (Li *et al.*, 2020).

Berdasarkan panduan protokol tatalaksana Covid-19 edisi ke-4 bulan Januari tahun 2022, tatalaksana dibedakan sesuai dengan tingkat keparahan gejala. Pasien tanpa gejala dan gejala ringan cukup isolasi mandiri di rumah dan bisa disertai dengan konsumsi obat simptomatik seperti antipiretik juga suplemen vitamin C non acidic.

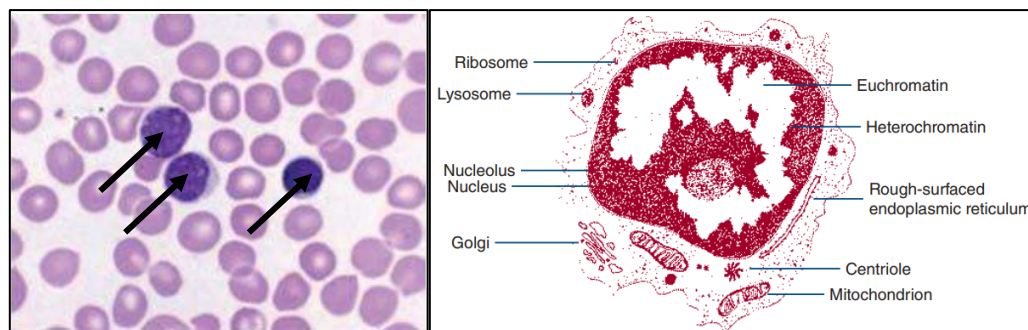
Selain itu, nutrisi yang adekuat dan pemenuhan kebutuhan cairan sehari-hari juga membantu proses penyembuhan. Pasien dengan gejala sedang hingga berat dianjurkan dirawat di ruang isolasi rumah sakit dan disertai pemberian terapi farmakologi berupa antivirus, obat suportif, obat simptomatik, maupun obat untuk komorbid dan komplikasi yang ada. Obat antibiotik tidak dianjurkan digunakan kecuali terdapat kecurigaan terjadi infeksi bakteri (Rosita *et al.*, 2020). Pasien dengan gejala berat harus terus dipantau beberapa hal penting seperti frekuensi napas, saturasi oksigen, rasio PaO₂/FiO₂, infiltrat paru yang bisa dilihat dari pemeriksaan pencitraan thoraks, dan progresivitas limfopenia juga peningkatan CRP. Pasien gejala berat baik dengan ARDS maupun efusi paru luas dapat diberikan *high flow nasal cannula* (HFNC) atau *non-invasive mechanical ventilation* (NIV) (Burhan *et al.*, 2022).

2.2 Limfosit

2.2.1 Definisi Limfosit

Limfosit adalah salah satu subtype leukosit yang berinti bulat dan memiliki sedikit granulosit. Limfosit menjadi mediator utama imunitas adaptif karena sifat istimewanya yaitu mampu menghasilkan reseptor spesifik terhadap antigen yang beragam. Jumlah limfosit dalam tubuh orang dewasa sehat adalah $0,5 - 1 \times 10^{12}$ (Abbas, Lichtman, dan Pillai, 2016).

Satu sel limfosit terdiri dari beberapa organel. Berdasarkan pengamatan secara representatif diagramatik organel yang ada pada sel limfosit adalah ribosom, lisosom, nukleus, badan golgi, mitokondria, sentriol, retikulum endoplasma, heterokromatin, dan eukromatin (Kaushansky, *et al.* 2016).



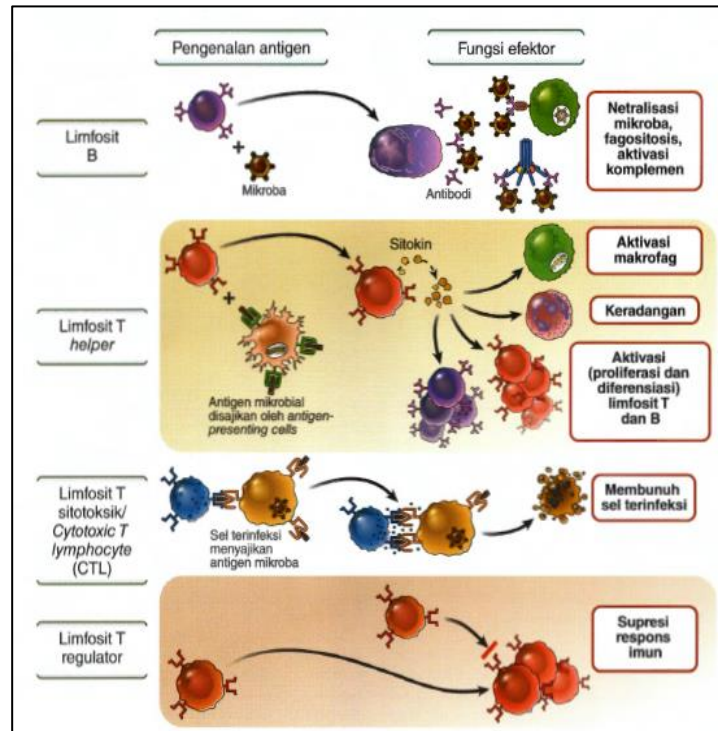
Gambar 3. Struktur Limfosit (Kaushansky, *et al.* 2016)

2.2.2 Jenis Limfosit

Limfosit terbagi menjadi dua tipe yaitu limfosit B dan limfosit T yang bertugas sebagai mediator imunitas adaptif. Kedua limfosit ini berasal dari prekursor yang sama yaitu produksi dan pembentukan reseptor di sumsum tulang tetapi berbeda lokasi pematangannya. Limfosit B mengalami pematangan sel sumsum tulang sedangkan limfosit T di timus. Selain itu, terdapat limfosit lain yang bertugas sebagai mediator imunitas bawaan yaitu sel *natural killer* (NK). Berbagai jenis limfosit ini memiliki fenotip dan fungsi yang berbeda (Baratawidjaja & Rengganis, 2012).

Limfosit B yang berperan sebagai imunitas humoral dan mampu menghasilkan antibodi. Limfosit B juga mengekspresikan antibodi membran yang bekerja sebagai reseptor pengenalan antigen dan inisiator aktivasi sel B. Setelah antigen mikroba berikatan dengan reseptor antigen limfosit B dan terjadi pengaktifan sel B, akan ada sekresi antibodi yang spesifik terhadap antigen (Abbas *et al.*, 2016).

Limfosit T berperan sebagai imunitas seluler. Sel ini akan mengenali antigen yang disajikan oleh molekul *major histocompatibility* (MHC) pada permukaan *antigen presenting cell* (APC). Limfosit T dibagi menjadi beberapa jenis yaitu sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺. Sel T CD4⁺ atau sel T *helper* berfungsi membantu memfagosit mikroba dan membantu limfosit B dalam menghasilkan antibodi. Beberapa sel T CD4⁺ juga ada yang bekerja sebagai regulator atau mengontrol respon imun agar tidak berlebihan. Sel ini biasa disebut sel T regulator. Jenis sel T lainnya yaitu sel T CD8⁺ atau sel T sitotoksik adalah sel yang mampu melisiskan sel yang mengandung mikroba intraseluler (Abbas *et al.*, 2016)



Gambar 4. Jenis-jenis Limfosit (Abbas *et al.*, 2016)

2.2.3 Penurunan Jumlah Limfosit

Penurunan jumlah limfosit atau limfositopenia adalah suatu kondisi dengan jumlah total limfosit kurang dari $1,0 \times 10^9/L$ atau ada juga yang mengatakan kurang dari $1,5 \times 10^9/L$. Kondisi ini dapat terjadi karena penyebab yang diwariskan atau penyebab yang didapat. Salah satu contoh penyebab yang diwariskan adalah penyakit imunodefisiensi herediter. Penyakit ini biasanya disertai abnormalitas kualitas dan kuantitas stem cell sehingga mengganggu limfopoiesis. Selain itu, penyakit ini juga bisa disertai mutasi gen yang penting untuk perkembangan sel T sehingga mengganggu pematangannya. Selain imunodefisiensi herediter, sindrom Wiskott-Aldrich juga berkaitan dengan limfositopenia karena mendorong destruksi prematur sel T sebagai respon defek pada sitoskeleton limfosit (Kaushansky, Lichtman, Prchal, *et al.*, 2016).

Penyebab limfositopenia yang didapat terdiri dari berbagai macam keadaan seperti penyakit infeksi, penyakit sistemik, faktor nutrisi, dan faktor iatrogenik.

Penyakit infeksi yang paling sering berkaitan dengan limfositopenia adalah AIDS karena terjadi destruksi langsung sel T CD4⁺ yang terinfeksi HIV. Penyakit infeksi lainnya yang berkaitan dengan limfositopenia adalah tuberkulosis, SARS, dan campak (Brass, D Mckay, P., & Scott, F., 2014).

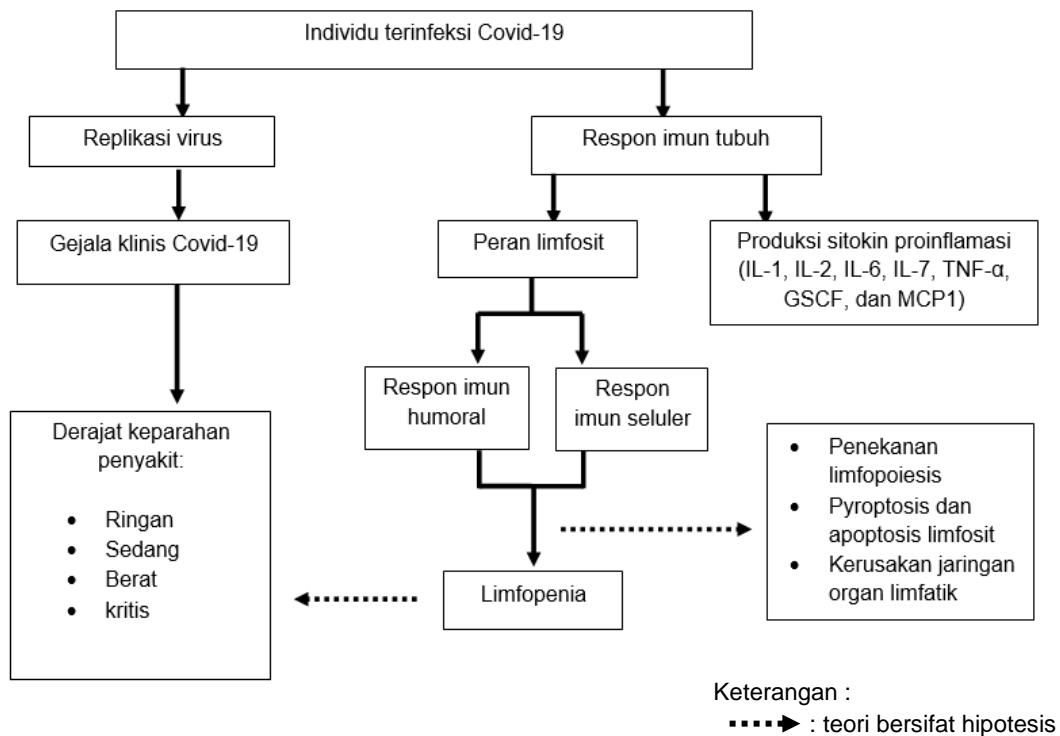
Penyakit sistemik yang berkaitan dengan limfositopenia adalah penyakit autoimun sistemik seperti systemic lupus erythematosus (SLE). Pasien dengan SLE memiliki antibodi antilimfosit yang secara independen berkaitan dengan perjalanan penyakit. Selain penyakit sistemik, faktor nutrisi yang berpengaruh terhadap penurunan jumlah limfosit adalah defisiensi zinc dan konsumsi alkohol yang berlebihan. Kedua hal ini dapat mengganggu proliferasi limfosit. Selain faktor nutrisi, faktor iatrogenik yang dapat menyebabkan penurunan jumlah limfosit adalah pemakaian radioterapi, konsumsi obat glukokortikoid, dan kemoterapi melalui efeknya mengganggu sirkulasi limfosit (Kaushansky *et al.*, 2016).

2.2.4 Limfosit dan Covid-19

Jumlah dan fungsi limfosit yang abnormal menyebabkan gangguan respon imun terhadap mikroba seperti virus sehingga dapat terjadi perkembangan respon imun patologis. Salah satu contohnya adalah limfopenia atau penurunan jumlah limfosit terutama sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, dan sel B yang terjadi pada sebagian besar pasien terkonfirmasi Covid-19. Terdapat beberapa teori yang menjelaskan mengapa terjadi limfopenia pada pasien Covid-19. Infeksi virus SARS-CoV-2 akan menyebabkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan kemokin seperti CXCL-10 dan CCL-2 yang dapat mengganggu perkembangan sel progenitor hemopoietik sehingga dampaknya terjadi penekanan limfopoiesis ataupun apoptosis limfosit. Virus SARS-CoV-2 dikatakan juga mampu menginfeksi sel hemopoietik karena terdapat sedikit ekspresi reseptor ACE2 sehingga memungkinkan terjadi peningkatan piroptosis limfosit. Selain itu, redistribusi limfosit ke jaringan yang terinfeksi juga menyebabkan jumlah limfosit di sirkulasi berkurang karena limfosit yang migrasi ke jaringan target bukanlah limfosit baru yang berasal dari timus (Jafarzadeh, Nozari, Mokhtari, *et al.*, 2021).

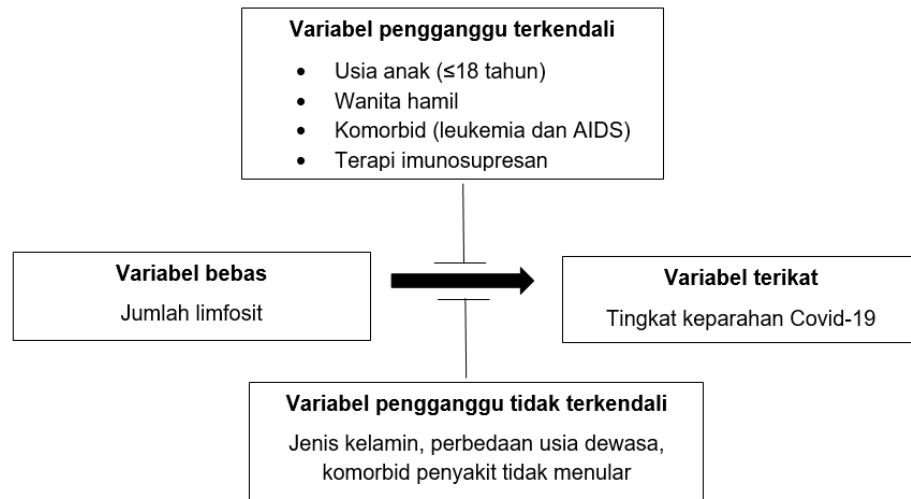
Kondisi limfopenia juga bisa disebabkan oleh kerusakan jaringan organ limfatik yang diinduksi oleh virus. Kelenjar getah bening dan limpa dilaporkan mengalami perubahan patologis pada pasien Covid-19 berupa atrofi pulpa putih limpa dan gangguan struktur kelenjar getah bening. Hal ini dicurigai merupakan bentuk sitotoksitas SARS-CoV-2 pada organ tersebut yang bisa mengganggu respon imun adaptif (van Eijk *et al.*, 2021).

2.3 Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori

2.4 Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka Konsep

2.5 Hipotesis Penelitian

H0 : Tidak terdapat hubungan jumlah limfosit dengan derajat keparahan pasien terkonfirmasi COVID-19.

H1 : Terdapat hubungan jumlah limfosit dengan derajat keparahan pasien terkonfirmasi COVID-19.

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan metode *cross-sectional*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan jumlah limfosit dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien yang terkonfirmasi Covid-19.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Lingkup Tempat

Pengambilan data dari penelitian ini dilakukan di RS Bhayangkara Yogyakarta.

3.2.2 Lingkup Waktu

Pengambilan data dari penelitian ini dilakukan pada bulan April hingga Oktober 2022.

3.3 Populasi dan Subyek Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi target penelitian ini adalah pasien terkonfirmasi Covid-19 di RS Bhayangkara Yogyakarta pada tahun 2021. Penelitian ini menggunakan populasi terjangkau berupa pasien terkonfirmasi Covid-19 berdasarkan hasil pemeriksaan *Real Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) dan melakukan pemeriksaan laboratorium jumlah limfosit di RS Bhayangkara Yogyakarta.

3.3.2 Subyek Penelitian

3.3.2.1 Kriteria Inklusi

- a. Pasien terkonfirmasi positif Covid-19 dengan RT-PCR.
- b. Pasien Covid-19 di RS Bhayangkara Yogyakarta pada periode Januari sampai Juli 2021.
- c. Pasien dewasa atau lansia dengan usia >18 tahun.
- d. Pasien dengan data rekam medis berupa hasil laboratorium jumlah limfosit yang dilakukan di RS Bhayangkara Yogyakarta. (Amalia, Ahmad, Saleh, *et al.*, 2021)

3.3.2.2 Kriteria Eksklusi

- Ibu hamil.
- Pasien terdiagnosis leukemia akut atau kronik.
- Pasien terdiagnosis AIDS.
- Pasien yang sedang menjalani terapi immunosupresan. (Chandra, Tripathi, Mishra, *et al.*, 2012 ; Amalia *et al.*, 2021 ; Lim, 2021)

3.4 Teknik Pengambilan Sampel dan Besar Sampel

3.4.1 Teknik Pengambilan Sampel

Penelitian ini menggunakan prosedur pengambilan sampel dengan teknik *consecutive sampling* yang memiliki arti subjek penelitian merupakan semua yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan diambil selama kurun waktu tertentu hingga memenuhi jumlah sampel yang telah ditetapkan.

3.4.2 Besar Sampel

Besar sampel minimal untuk penelitian ini menggunakan rumus sebagai berikut (Dahlan, 2015) :

$$n_1 = n_2 = \frac{\{ Z_{1-\frac{\alpha}{2}}\sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta}\sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan :

- $n_1 = n_2$ = Besar sampel minimum
 $Z_{1-\alpha/2}$ = Nilai distribusi normal baku (tabel Z) pada α tertentu
 $Z_{1-\beta}$ = Nilai distribusi normal baku
 P_1 = Proporsi pasien penurunan jumlah limfosit pada kelompok pasien Covid-19 berat
 P_2 = Proporsi pasien penurunan jumlah limfosit pada kelompok pasien Covid-19 sedang
 P = $\frac{P_1 + P_2}{2}$

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Buchari *et al.* 2022 didapatkan hasil perhitungan nilai P1 dan P2 sebagai berikut :

Tingkat keparahan/jumlah limfosit	Berat	Sedang	Total
Menurun	96	91	187
Normal/meningkat	24	69	93
Total	120	160	280

$P1 = \frac{96}{120} = 0,8$
 $P2 = \frac{91}{160} = 0,56 \sim 0,6$

$$n = \frac{\{1,96\sqrt{1,4(0,3)} + 0,84\sqrt{0,8(0,2)} + 0,6(0,4)\}^2}{(0,2)^2}$$

$$n = 81,3$$

$$n \approx 82$$

Sehingga besar sampel minimum yang dibutuhkan dalam penelitian ini berjumlah 82 orang.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah jumlah limfosit pada hasil pemeriksaan laboratorium *Complete Blood Count* (CBC).

3.5.2 Variabel terikat

Variabel terikat penelitian ini adalah tingkat keparahan pasien terkonfirmasi Covid-19.

3.6 Definisi Operasional

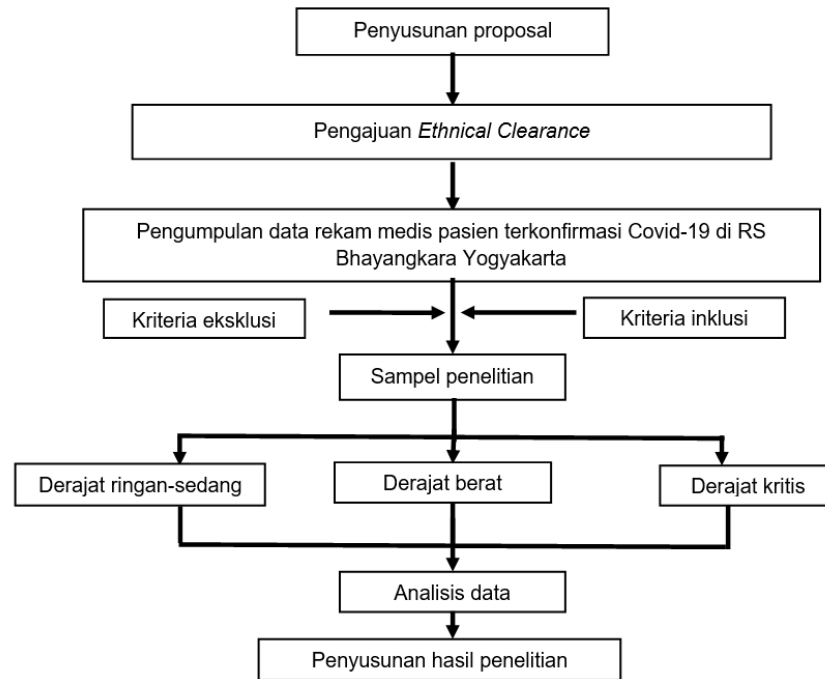
Tabel 2. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala ukur
Usia	Ukuran waktu setiap orang dari lahir hingga periode waktu tertentu. Data usia dikelompokkan berdasarkan pembagian usia dewasa WHO tahun 2013.	Rekam medis	Dewasa = <45 tahun Pertengahan = 45 – 59 tahun Lanjut usia = 60 – 74 tahun Lanjut usia tua = ≥75	Ordinal
Jenis Kelamin	Perbedaan sifat, bentuk, dan fungsi biologi seseorang.	Rekam medis	Laki-laki Perempuan	Nominal
Jumlah limfosit	Jumlah limfosit didapatkan dari hasil pemeriksaan laboratorium pada sampel darah perifer pertama kali pasien Covid-19 di RS Bhayangkara Yogyakarta. Data limfosit dikelompokkan menjadi normal/meningkat dan menurun (Illg, Muler, Mueller, <i>et al.</i> , 2020).	Rekam medis	<i>Range</i> jumlah limfosit : Normal : 25 – 40% Menurun : <25% Meningkat : >40%	Nominal
Tingkat keparahan penyakit	Tingkat keparahan penyakit pada pasien Covid-19 didasarkan pada kriteria diagnosis yang didapat dari rekam medis. Data tingkat keparahan Covid-19 dikelompokkan menjadi ringan-sedang, berat, dan kritis.	Rekam medis	1. Ringan Gejala tidak spesifik seperti demam, batuk, nyeri otot, lemah, sakit tenggorokan, anosmia, dan sakit kepala tetapi tidak didapatkan sesak napas, dispnea, atau <i>imaging</i> thoraks yang abnormal. 2. Sedang Pneumonia tidak berat pada hasil pemeriksaan klinis maupun <i>imaging</i> dan SpO2 ≥94%. 3. Berat Gejala pneumonia (demam, sesak napas, dan batuk) disertai salah satu	Ordinal

Tabel 2. Lanjutan

Variabel	Definis	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
			<p>tanda berikut :</p> <p>Frekuensi napas ≥ 30x/menit, SpO₂ <94%, rasio PaO₂/FiO₂ <300 mmHg, atau distres pernapasan berat dan Infiltrat paru >50%</p> <p>4. Kritis</p> <p>Syok sepsis, ARDS, gagal napas, dan/atau disfungsi multiorgan (Burhan <i>et al.</i>, 2022).</p>	
Komorbid	Penyakit penyerta pada pasien terkonfirmasi Covid-19	Rekam medis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tanpa komorbid 2. Hipertensi 3. Diabetes Melitus (DM) 4. Hipertensi – diabetes melitus 5. Penyakit paru 6. Penyakit jantung 7. Penyakit ginjal 	Nominal

3.7 Alur Penelitian



Gambar 7. Alur Penelitian

3.8 Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis secara univariat, bivariat, dan multivariat. Analisis univariat dilakukan dengan penghitungan frekuensi dari berbagai karakteristik subjek yang diambil dan disajikan dalam tabel distribusi frekuensi. Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan variabel independen dan dependen dengan menggunakan uji *Chi-square* melalui aplikasi SPSS 22. Variabel yang tidak memenuhi syarat uji *Chi-square* dianalisis menggunakan *Kolmogorov-smirnov test*. Nilai signifikansi hasil uji analisis adalah $p < 0,05$. Analisis multivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variabel independen dan dependen yang sudah dikontrol oleh variabel pengganggu menggunakan uji regresi logistik.

Hasil analisis data disajikan dalam bentuk tabular dan narasi. Penyajian tabular merupakan bentuk deskripsi berupa tabel yang ditampilkan dan dibuat sedemikian rupa sehingga mudah dibaca dan dipahami. Narasi merupakan bentuk

penjelasan yang ditampilkan agar mempermudah pembaca yang kurang terlatih dalam membaca hasil yang disajikan dalam bentuk tabel.

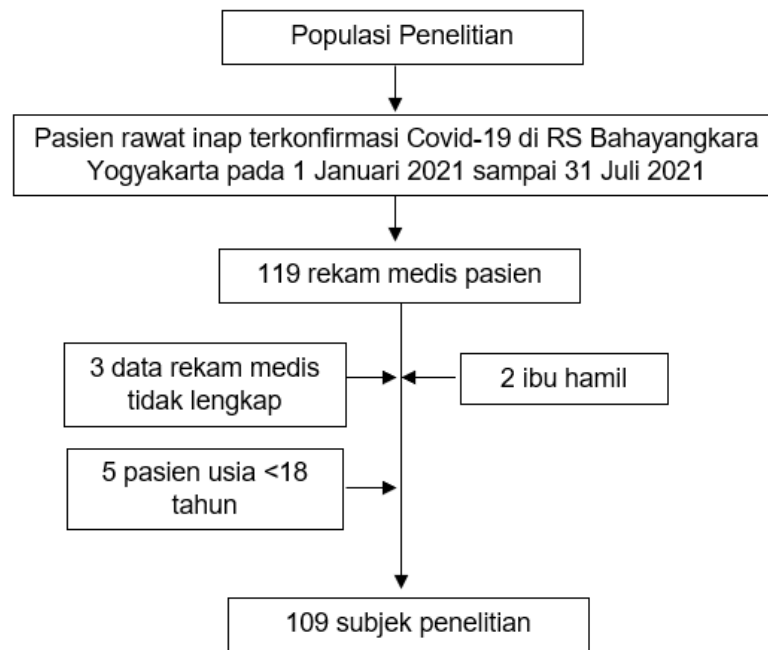
3.9 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan *ethical clearance* dari Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan nomor 20/Ka.Kom.Et/70/KE/X/2022. Kejujuran dan kerahasiaan juga dijunjung tinggi dalam melaksanakan penelitian ini.

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan di RS Bhayangkara Yogyakarta pada bulan Oktober 2022. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui hubungan jumlah limfosit dengan tingkat keparahan pasien terkonfirmasi Covid-19 di RS Bhayangkara Yogyakarta. Data penelitian diambil dari data sekunder berupa rekam medis pasien rawat inap dengan terkonfirmasi Covid-19 dalam jangka waktu Januari hingga Juli 2021. Alur pengambilan data penelitian disajikan dalam Gambar 8 berikut.



Gambar 8. Alur Pengambilan Data

Jumlah minimal sampel penelitian yang dibutuhkan sebanyak 97 rekam medis. Total rekam medis yang didapatkan di RS Bhayangkara selama periode 1 Januari – 31 Juli 2021 adalah 118 rekam medis. 10 rekam medis masuk ke dalam kriteria eksklusi yang meliputi 2 ibu hamil, 5 pasien usia <18 tahun, dan 3 data rekam medis tidak lengkap; tidak terdapat hasil CBC pertama. Jumlah sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 109 rekam medis.

4.1.1 Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan dengan menghitung frekuensi dari berbagai karakteristik subjek yang diambil dan menyajikan profil jumlah limfosit berdasarkan tingkat keparahan pasien. Karakteristik subjek penelitian ini adalah jenis kelamin, usia, tingkat keparahan Covid-19, jumlah limfosit, dan komorbid. Hasil analisis karakteristik subjek disajikan dalam tabel distribusi frekuensi berikut:

Tabel 3. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Pasien Terkonfirmasi Covid-19	
	Frekuensi	Presentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	51	46,8
Perempuan	58	53,2
Total	109	100,0
Usia (tahun)		
19 – 44	47	43,1
45 – 59	39	35,8
60 – 74	21	19,3
≥75	2	1,8
Total	109	100,0
Tingkat keparahan Covid-19		
Ringan	1	0,9
Sedang	76	69,7
Berat	22	20,2
Kritis	10	9,2
Total	109	100,0
Jumlah limfosit		
Menurun	78	71,6
Normal	25	22,9
Meningkat	6	5,5
Total	109	100,0
Komorbid		
Tidak ada	64	58,7
Hipertensi	13	11,9
Diabetes melitus (DM)	13	11,9
Hipertensi – DM	6	5,5
Penyakit paru*	2	1,8
Penyakit jantung**	5	4,6
Penyakit ginjal***	6	5,5
Total	109	100,0

*Asma, Massa Paru; ** *Ventricular Extrasystole, Angina Pectoris, Ischemic Heart Disease*; *** *Acute Kidney Injury, Chronic Kidney Disease*

Tabel 3 menunjukkan bahwa subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin lebih banyak perempuan daripada laki-laki. Perempuan berjumlah 58 pasien (53,2%) sedangkan laki-laki berjumlah 51 pasien (46,8%). Selain jenis kelamin, perbedaan usia dibedakan menjadi 4 kelompok usia dewasa berdasarkan WHO. Sebagian besar subjek penelitian adalah pasien usia dewasa (19 – 44 tahun) dengan jumlah 47 orang (43,1%). Setelah itu, disusul pasien usia pertengahan (45 – 59 tahun) berjumlah 39 orang (35,8%), lanjut usia (60 – 74 tahun) berjumlah 21 orang (19,3%), dan lanjut usia tua (≥ 75 tahun) berjumlah 2 orang (1,8%).

Tingkat keparahan Covid-19 pada penelitian ini dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu ringan, sedang, berat, dan kritis. Sebagian besar pasien yang menjadi subjek penelitian terkonfirmasi Covid-19 dengan tingkat keparahan sedang yaitu sebanyak 76 pasien (69,7%). Subjek penelitian yang terkonfirmasi Covid-19 dengan tingkat keparahan ringan hanya berjumlah 1 pasien (0,9%), berat 22 pasien (20,2%), dan kritis 10 pasien (9,2%).

Jumlah limfosit pasien berdasarkan hasil pemeriksaan CBC pertama dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu menurun, normal, dan meningkat. Pasien yang mengalami penurunan jumlah limfosit terdapat 78 pasien (71,6%). Selanjutnya disusul pasien dengan jumlah limfosit normal sebanyak 25 pasien (22,9%) dan meningkat sebanyak 6 pasien (5,5%).

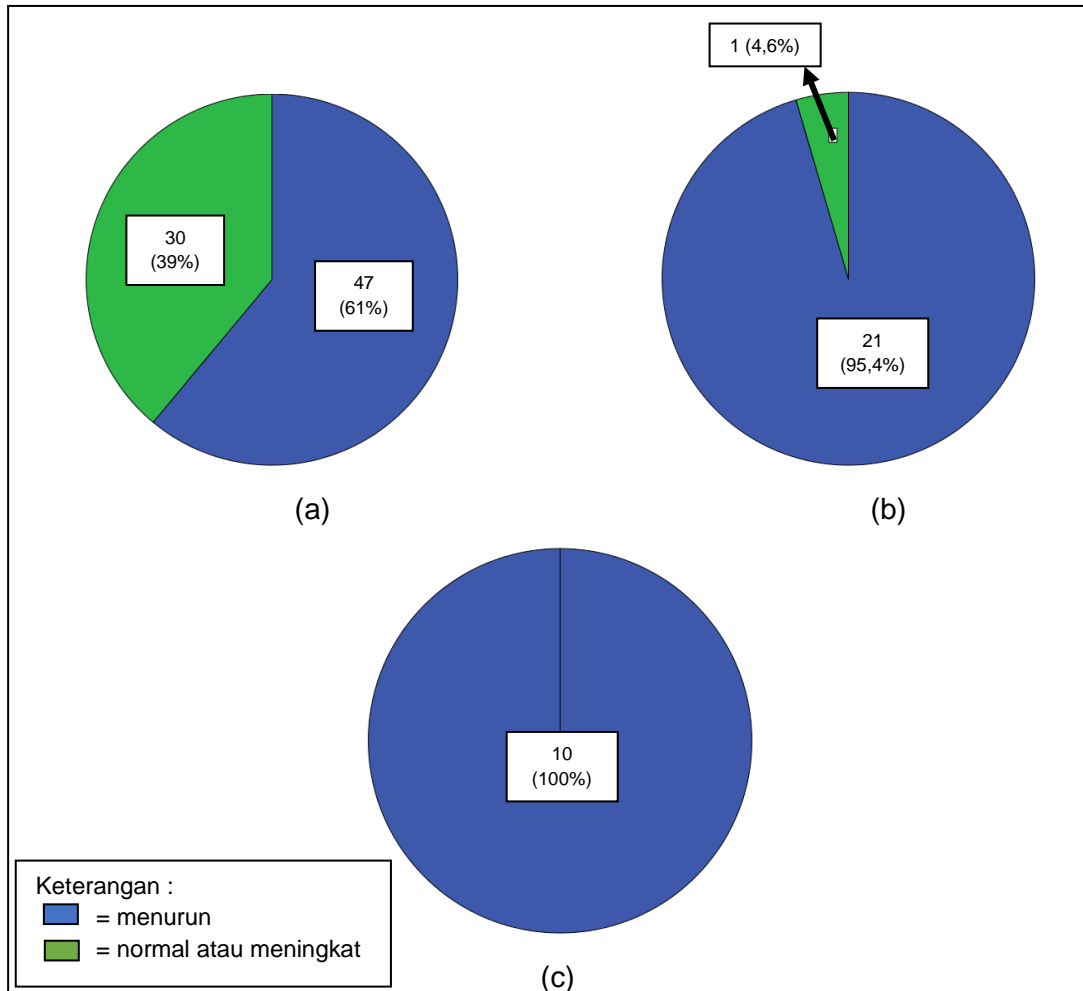
Tabel 3 juga memaparkan subjek penelitian yang memiliki komorbid dan tidak. Sebagian besar subjek penelitian yang berjumlah 64 pasien (58,7%) tidak memiliki komorbid. Komorbid terbanyak pada subjek penelitian adalah hipertensi dan DM dengan jumlah masing-masing 13 pasien (11,9%). Setelah itu, dilanjutkan komorbid hipertensi – DM (5,5%), penyakit ginjal (5,5%) yang meliputi *Acute Kidney Injury* (AKI) dan *Chronic Kidney Disease* (CKD), penyakit jantung (4,6%) yang meliputi *Ventricular Extrasystole* (VES), *Angina pectoris*, dan *Ischemic Heart Disease* (IHD), serta penyakit paru (1,8%) yang meliputi asma dan massa paru.

Tabel 4. Profil jumlah limfosit pasien terkonfirmasi Covid-19 berdasarkan tingkat keparahan

Variabel	Tingkat Keparahan	Median (%)	Minimum (%)	Maksimum (%)	Nilai rujukan (%)
Jumlah limfosit	Ringan- Sedang	21	3	66	25 – 40
	Berat	10	2	28	
	Kritis	9,5	5	13	

Tabel 4 menyajikan profil jumlah limfosit berdasarkan tingkat keparahan pasien. Berdasarkan uji normalitas dengan uji *Kolmogorov-smirnov*, jumlah limfosit pasien tidak terdistribusi dengan normal ($p < 0,05$) sehingga data yang disajikan adalah median, nilai maksimum, dan minimum. Pasien dengan tingkat keparahan ringan-sedang mengalami penurunan nilai tengah jumlah limfosit yaitu 21% dengan nilai minimum 3% dan nilai maksimum 66%. Pasien dengan tingkat keparahan berat juga mengalami penurunan nilai tengah jumlah limfosit yaitu 10% dengan nilai minimum 2% dan nilai maksimum 28%. Setelah itu disusul dengan pasien dengan tingkat keparahan kritis yang memiliki nilai tengah jumlah limfosit sebesar 9,5%, nilai minimum 5%, dan nilai maksimum 13%.

Jumlah limfosit subjek penelitian dikelompokkan menjadi limfosit normal atau meningkat (limfositosis) dan limfosit yang menurun (limfopenia). Pada penelitian ini, jumlah presentase pasien dengan limfopenia semakin bertambah seiring peningkatan tingkat keparahan. Berikut adalah *pie chart* kelompok jumlah limfosit berdasarkan tingkat keparahan pasien.



Gambar 9. Jumlah Limfosit Berdasarkan Tingkat Keparahan; (a) tingkat ringan-sedang, (b) tingkat berat, (c) tingkat kritis

Pasien dengan tingkat keparahan ringan-sedang memiliki jumlah limfosit yang bervariasi yaitu 47 (61%) pasien dengan penurunan jumlah limfosit sedangkan 30 (39%) pasien memiliki jumlah limfosit normal atau meningkat. Selain itu, dari 22 pasien dengan tingkat keparahan berat terdapat 21 (95,4%) pasien dengan penurunan jumlah limfosit. Seluruh pasien dengan tingkat keparahan kritis mengalami penurunan jumlah limfosit.

4.1.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variabel independen dan dependen dimana dalam penelitian ini adalah hubungan jumlah limfosit pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan tingkat keparahan pasien. Selain itu,

penelitian ini juga menganalisis hubungan jenis kelamin, usia, dan komorbid terhadap tingkat keparahan pasien. Uji yang digunakan adalah uji *chi-square* untuk variabel jumlah limfosit dan jenis kelamin sedangkan uji *Kolmogorv-smirnov* untuk variabel usia dan komorbid karena tidak memenuhi syarat uji *chi-square*. Kedua uji ini dilakukan menggunakan aplikasi SPSS.

Tabel 5. Hubungan karakteristik klinis dengan tingkat keparahan pasien Covid-19

Variabel	Tingkat Keparahannya		P-value
	Ringan – sedang (N=77)	Berat – kritis (N=32)	
Jumlah limfosit (%)			
Menurun	47	31	0,000 ^{a*}
Normal/Meningkat	30	1	
Jenis kelamin			
Laki – laki	38	13	0,406 ^a
Perempuan	39	19	
Usia (tahun)			
19 – 44	40	7	0,034 ^{b*}
45 – 59	24	15	
60 – 74	12	9	
≥75	1	1	
Komorbid			
Tidak ada	55	9	0,000 ^{b*}
Hipertensi	6	7	
Diabetes melitus(DM)	7	6	
Hipertensi – DM	2	4	
Penyakit paru	1	1	
Penyakit jantung	4	1	
Penyakit ginjal	2	4	

^aAnalisis menggunakan *chi-square*; ^bAnalisis menggunakan *Kolmogorov-smirnov*

*berhubungan signifikan ($p < 0,05$)

Berdasarkan hasil analisis bivariat pada Tabel 5, pasien dengan penurunan jumlah limfosit atau limfopenia yang terdiagnosis Covid-19 tingkat ringan-sedang berjumlah 47 pasien sedangkan tingkat berat-kritis berjumlah 31 pasien. Di sisi lain, pasien dengan jumlah limfosit normal atau meningkat (limfositosis) yang terdiagnosis Covid-19 tingkat ringan-sedang berjumlah 30 pasien dan tingkat berat-kritis berjumlah 1 pasien.

Berdasarkan jenis kelamin, jumlah pasien perempuan yang terdiagnosis Covid-19 tingkat berat-kritis sebanyak 19 pasien sedangkan laki-laki 13 pasien. Selain

itu, perbedaan usia juga mempengaruhi tingkat keparahan keparahan Covid-19. Pasien dengan tingkat berat-kritis paling banyak berada pada usia pertengahan (45 – 59 tahun) yaitu sebanyak 15 orang kemudian disusul lanjut usia (60 – 74 tahun) sebanyak 9 pasien, usia dewasa (19 – 44 tahun) 7 pasien, dan lanjut usia tua (≥ 75 tahun) 1 pasien. Berdasarkan komorbid, pasien dengan tingkat keparahan berat-kritis yang tidak memiliki komorbid berjumlah 9 pasien, dengan komorbid hipertensi berjumlah 7 pasien, DM berjumlah 6 pasien, hipertensi-DM dan penyakit ginjal masing-masing berjumlah 4 pasien, dan penyakit paru dan jantung masing-masing 1 pasien.

Tabel 5 menunjukkan bahwa variabel jumlah limfosit ($p = 0,000$), usia ($p = 0,034$), dan komorbid ($p = 0,000$) memiliki hubungan yang signifikan dengan tingkat keparahan pasien. Akan tetapi, variabel perbedaan jenis kelamin tidak berhubungan signifikan ($p = 0,406$) dengan tingkat keparahan.

4.1.3 Analisis Multivariat

Variabel yang memiliki hubungan signifikan dengan tingkat keparahan pada uji bivariat, yaitu variabel jumlah limfosit, kelompok usia, dan komorbid dianalisis multivariat. Uji multivariat dilakukan untuk melihat hubungan variabel independen dengan variabel dependen yang sudah dikontrol oleh variabel pengganggu dan menentukan nilai *adjusted Odd Ratio* (aOR). Uji multivariat menggunakan metode regresi logistik. Hasil analisisnya disajikan dalam Tabel 6.

Tabel 6 menyajikan hasil analisis multivariat yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan secara signifikan antara jumlah limfosit dengan tingkat keparahan pasien terkonfirmasi Covid-19 ($p = 0,009$) yang sudah dikontrol oleh variabel pengganggu yaitu kelompok usia dan komorbid. Pasien yang mengalami penurunan jumlah limfosit atau limfopenia memiliki kemungkinan 23,385 (CI 95%: 2,225 – 245,816) kali untuk memiliki tingkat keparahan yang lebih berat.

Tabel 6. Hasil Analisis Multivariat

Variabel	P-value	aOR	CI 95%	
			Lower	Upper
Jumlah limfosit (%)				
Menurun	0,009*	23,385	2,225	245,816
Normal/Meningkat		Ref		
Usia (tahun)				
45 – 59	0,084	3,029	0,863	10,624
60 – 74	0,676	1,358	0,324	5,700
≥75	0,199	8,164	0,331	201,081
19 – 44		Ref		
Komorbid				
Hipertensi	0,032*	5,227	1,155	23,659
Diabetes melitus(DM)	0,035*	5,227	1,128	24,223
Hipertensi – DM	0,083	5,484	0,801	37,544
Penyakit paru	0,108	16,282	0,540	490,541
Penyakit jantung	0,618	0,515	0,038	7,010
Penyakit ginjal	0,038*	7,605	1,117	51,786
Tidak ada		Ref		

*berhubungan signifikan ($p < 0,05$)

Keterangan :

aOR : *adjusted Odd Ratio*

CI : *Confidence Interval*

Ref : *Reference*

Berdasarkan perbedaan usia, kelompok usia pertengahan, lanjut usia, dan lanjut usia tua sama-sama meningkatkan risiko pasien terkena Covid-19 dengan tingkat keparahan yang lebih berat dibandingkan pasien usia dewasa walaupun secara statistik tidak berhubungan signifikan ($p > 0,05$). Pasien pada usia pertengahan, lanjut usia, dan lanjut usia tua secara berurutan memiliki kemungkinan 3,029 (CI 95%: 0,863 – 10,634), 1,358 (CI 95%: 0,324 – 5,700), dan 8,164 (CI 95%: 0,331 – 201,081) kali daripada pasien usia dewasa untuk memiliki tingkat keparahan yang lebih berat.

Berdasarkan hasil analisis multivariat, terdapat beberapa komorbid yang berhubungan signifikan dengan tingkat keparahan pasien yaitu hipertensi, diabetes melitus (DM), dan penyakit ginjal. Pasien dengan komorbid hipertensi dan DM masing-masing memiliki kemungkinan 5,227 kali untuk memiliki tingkat keparahan yang lebih berat daripada pasien tanpa komorbid. Pasien dengan komorbid penyakit ginjal lebih berisiko 7,605 kali untuk memiliki tingkat keparahan yang lebih berat dibandingkan

dengan pasien tanpa komorbid. Pasien dengan komorbid penyakit paru memiliki risiko yang cukup tinggi untuk terkena Covid-19 tingkat keparahan yang lebih berat yaitu 16,282 kali daripada pasien tanpa komorbid walaupun secara statistik tidak berhubungan signifikan. Selain itu pasien dengan komorbid hipertensi-DM dan penyakit jantung secara berurutan lebih berisiko 5,484 dan 0,515 kali daripada pasien tanpa komorbid walaupun secara analisis statistik juga tidak signifikan.

4.2 Pembahasan Penelitian

4.2.1 Pembahasan Hasil Analisis Univariat

Hasil analisis univariat penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien berjenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 58 pasien (53,2%). Hal ini didukung dengan data Kementerian Kesehatan RI per Januari 2023 bahwa penduduk perempuan yang terkonfirmasi positif Covid-19 lebih banyak daripada laki-laki dengan presentase 52,4%. Akan tetapi hasil ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Daud *et al.*, 2022 di Bitung yang menyatakan bahwa mayoritas pasien yang terkonfirmasi Covid-19 berjenis kelamin laki-laki dengan presentase 59,1%. Penelitian S.Ibrahim *et al.*, 2022 yang menggunakan data laporan kasus di 58 negara juga mengatakan bahwa jumlah pasien Covid-19 berjenis kelamin laki-laki mendominasi dengan presentase 56,7%. Beberapa studi literatur mengatakan bahwa laki-laki lebih berisiko terpapar Covid-19 karena mempunyai ekspresi ACE2 lebih tinggi. ACE2 dikode oleh gen pada kromosom X. Laki-laki memiliki alel X homozigot sedangkan perempuan heterozigot atau di morfisme seksual sehingga penyakit yang diperantarai ACE2 seperti Covid-19 dapat dinetralkan (Putri *et al.*, 2021). Selain faktor kromosom, perempuan memiliki hormon progesteron yang memberikan sistem imun bawaan dan adaptif. Faktor kebiasaan seperti merokok, kurangnya kepedulian terhadap kondisi lingkungan dan kesehatan, serta kurangnya pengetahuan mengenai pencegahan Covid-19 pada laki-laki meningkatkan risiko terpaparnya Covid-19 (Ernawati, 2021). Hasil penelitian yang tidak sesuai dengan beberapa literatur dapat terjadi karena tidak seimbangannya antara jenis kelamin perempuan dan laki-laki yang menjadi sampel penelitian. Selain itu, data sampel penelitian ini menunjukkan jumlah pasien lanjut usia (≥ 60 tahun) lebih banyak pada pasien berjenis kelamin perempuan

dimana semakin bertambahnya usia merupakan salah satu hal yang meningkatkan faktor risiko seseorang terinfeksi Covid-19.

Berdasarkan kelompok usia, sebagian besar pasien yang terkonfirmasi Covid-19 di RS Bhayangkara Yogyakarta berusia 19 – 44 tahun dengan presentase 43,1%. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ernawati, 2021 dimana kasus terkonfirmasi Covid-19 sebagian besar berada dalam rentang usia 19 – 44 tahun yaitu sebanyak 694 kasus (39,86%). Hasil ini menunjukkan bahwa prevalensi Covid-19 meningkat pada usia produktif karena pada usia tersebut seseorang akan lebih banyak berinteraksi dengan orang lain dan melakukan mobilitas serta aktivitas di luar rumah (Ernawati, 2021).

Variabel tingkat keparahan dibagi menjadi tiga kelompok yaitu ringan-sedang, berat, dan kritis. Tingkat ringan-sedang dijadikan satu kelompok karena dalam sampel penelitian hanya ditemukan 1 pasien tingkat ringan dan berdasarkan buku Pedoman Tata Laksana Covid-19 edisi ke-4 pasien dengan tingkat keparahan ringan tidak perlu dilakukan rawat inap. Sampel penelitian sebagian besar terdiri dari pasien Covid-19 dengan tingkat keparahan ringan-sedang yaitu sebanyak 77 pasien (70,6%). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Lim, 2021 di RS Bethesda Yogyakarta dimana sampel penelitian juga didominasi oleh pasien dengan tingkat keparahan ringan-sedang dengan jumlah 71 pasien (68,92%). Hal ini sesuai dengan pedoman tatalaksana Covid-19 dimana isolasi rawat inap dilakukan pada pasien dengan tingkat keparahan sedang, berat, dan kritis. Pasien dengan tingkat keparahan ringan yang dilakukan rawat inap adalah pasien anak yang suspek dan terkonfirmasi Covid-19 varian omicron (Burhan *et al.*, 2022).

Berdasarkan sebaran komorbid, komorbid terbanyak yang terdapat pada subjek penelitian adalah hipertensi dan DM dengan jumlah masing-masing 13 (11,9%) pasien. Hal ini sesuai dengan penelitian Buchari *et al.*, 2022 dimana komorbid terbanyak pada sampel penelitiannya adalah DM dengan jumlah 67 (23,9%), kemudian disusul oleh hipertensi-DM (11,4%), hipertensi (11,1%), penyakit jantung (3,5%), penyakit ginjal (1,8%), dan Penyakit Paru Kronis (PPOK) (0,4%). Ejaz *et al.*, 2020 juga mengatakan bahwa 11 – 58% dari seluruh pasien Covid-19 memiliki komorbid DM dan 8% tingkat mortalitas Covid-19 dilaporkan terjadi pada pasien DM.

Selain itu, penelitian yang dilakukan Sanyaolu *et al.*, 2020 menyatakan komorbid terbanyak pada pasien Covid-19 adalah hipertensi (15,80%). Pasien dengan komorbid hipertensi dan DM mengalami peningkatan ekspresi ACE2 sehingga memudahkan SARS-CoV-2 untuk masuk dan menginfeksi tubuh.

Hasil pengukuran jumlah limfosit pada pasien Covid-19 berdasarkan tingkat keparahannya menunjukkan bahwa semakin berat tingkat keparahan akan semakin menurun nilai tengah limfosit. Pasien dengan tingkat keparahan ringan-sedang memiliki nilai tengah limfosit tertinggi lalu disusul oleh tingkat berat dan kritis yaitu sebesar 21%, 10%, dan 9,5%. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Anurag *et al.*, 2020 di India yaitu rerata limfosit semakin menurun berdasarkan tingkat keparahannya. Hasil penelitiannya menyebutkan rerata limfosit pada pasien dengan tingkat keparahan ringan, sedang, dan berat adalah 29,19%, 13,0%, dan 7,58%. Selain itu, penelitian Tan *et al.*, 2020 juga mengatakan bahwa pasien dengan jumlah limfosit >20% terklasifikasi dalam tingkat keparahan sedang dan memiliki waktu penyembuhan yang lebih cepat sedangkan jumlah limfosit <20% terklasifikasi dalam tingkat keparahan berat.

Jumlah limfosit yang semakin menurun seiring peningkatan tingkat keparahan Covid-19 bisa disebabkan oleh beberapa mekanisme. Pertama, peningkatan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan yang lainnya akan menginduksi apoptosis limfosit. Kedua, limfosit mengekspresikan ACE2 sehingga virus SARS-CoV-2 dapat menginfeksi langsung limfosit dan menyebabkan kematian limfosit. Ketiga, virus SARS-CoV-2 dapat menginfeksi organ limfatik seperti limpa dan timus yang bisa menyebabkan terhambatnya proses limfopoiesis (Tan *et al.*, 2020).

4.2.2 Pembahasan Hasil Analisis Bivariat

Tabel 5 menunjukkan bahwa variabel jumlah limfosit, kelompok usia, dan komorbid berhubungan signifikan dengan tingkat keparahan pasien ($p = 0,000$; $p = 0,005$; dan $p = 0,000$) sedangkan variabel perbedaan jenis kelamin tidak berhubungan signifikan ($p = 0,406$). Variabel-variabel yang berhubungan signifikan dengan tingkat keparahan dianalisis kembali dalam analisis multivariat.

Berdasarkan analisis bivariat, perbedaan jenis kelamin tidak berhubungan secara signifikan dengan tingkat keparahan pasien Covid-19 ($p = 0,406$). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Pabidang *et al.*, 2022 di RS Darurat Covid-19 Sorong dimana laki-laki lebih banyak terkena Covid-19 tingkat keparahan berat dengan presentase 43,5% dibandingkan perempuan dengan presentase 32,1%. Akan tetapi hal ini juga tidak berhubungan dengan signifikan ($OR = 0,242$; $CI\ 95\% : 0,7 - 3,6$; $p = 0,242$). Meskipun hubungannya tidak signifikan, laki-laki dikatakan lebih berisiko terkena Covid-19 dengan tingkat keparahan yang lebih berat. Selain karena laki-laki memiliki ekspresi reseptor ACE2 yang lebih banyak, tingginya prevalensi perokok aktif pada laki-laki menjadi faktor prediksi utama. Seorang perokok aktif apalagi dalam jangka waktu yang lama rentan terkena penyakit jantung dan paru sehingga berisiko tinggi memperberat infeksi SARS-CoV-2.

4.2.3 Pembahasan Hasil Analisis Multivariat

Berdasarkan hasil analisis multivariat yang disajikan dalam Tabel 6, penurunan jumlah limfosit atau limfopenia berhubungan secara signifikan ($p = 0,009$) dengan tingkat keparahan pasien Covid-19 pada 109 sampel penelitian setelah dikontrol oleh variabel pengganggu yaitu kelompok usia dan komorbid. Pasien yang mengalami penurunan jumlah limfosit memiliki kemungkinan 23,385 ($CI\ 95\%: 2,225 - 245,816$) kali untuk terkonfirmasi Covid-19 dengan tingkat keparahan yang lebih berat dibandingkan pasien dengan jumlah limfosit normal atau meningkat. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Buchari *et al.*, 2022 di RS Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh tahun 2021 dimana penelitian ini menghubungkan kondisi limfopenia dengan tiga tingkat keparahan yaitu sedang, berat, dan kritis. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa presentase pasien dengan limfopenia meningkat seiring bertambah beratnya tingkat keparahan pada 187 pasien (66,8%) Covid-19 dengan limfopenia. Setelah dilakukan analisis bivariat, penelitian tersebut menunjukkan pasien dengan limfopenia memiliki hubungan yang signifikan ($p < 0,001$) dengan tingkat keparahan Covid-19. Selain itu, penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Huang & Pranata, 2020 juga menunjukkan bahwa keadaan limfopenia berhubungan secara signifikan ($p < 0,001$) dengan tingkat keparahan. Pasien Covid-19 dengan

limfopenia juga dikatakan memiliki kemungkinan 3,70 kali untuk memiliki tingkat keparahan yang berat.

Limfosit merupakan faktor utama pada respon imun manusia terhadap infeksi virus. Penurunan jumlah limfosit atau limfopenia tidak hanya terjadi pada infeksi virus SARS-CoV-2 saja tetapi juga pada infeksi virus beta-CoV-2 lainnya seperti SARS-CoV dan MERS-CoV. Jumlah kedua jenis limfosit T perifer baik sel T CD4+ maupun sel T CD8+ dikatakan mengalami penurunan sedangkan supresor sel T CD8+ mengalami peningkatan pada infeksi akut virus SAR-CoV (Sarmis *et al.*, 2022). Akan tetapi, Buchari *et al.*, 2022 mengatakan bahwa terdapat penelitian yang mengkonfirmasi sel T CD3+ adalah subset sel T utama yang mengalami penurunan selama infeksi virus SARS-CoV-2. Limfosit memiliki kemampuan dapat mengekspresikan reseptor ACE2 pada permukaan sel sehingga memberikan ruang bagi virus untuk menginfeksi dan menyebabkan sel lisis.

Sitokin pro-inflamasi hanya bekerja sesaat dan berhenti bekerja saat respon imun mencapai area infeksi. Akan tetapi, infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan sitokin pro-inflamasi bekerja terus-menerus sehingga sel-sel imun akan bereaksi di luar kendali atau biasa disebut badai sitokin. Badai sitokin yang ditandai dengan meningkatnya IL-2, IL-6, IL-7, IFN- γ , TNF- α , MCP-1, dan MIP1- α dapat menginduksi apoptosis limfosit dan atrofi organ limfoid yang menyebabkan melambatnya *turnover* limfosit (Terpos *et al.*, 2020). Pasien dengan tingkat keparahan berat atau kritis dimana Covid-19 berkembang menjadi ARDS, syok sepsis, dan sepsis lebih mudah mengalami badai sitokin karena limfosit tidak lagi adekuat menjaga imunitas tubuh (Buchari *et al.*, 2022).

Limfopenia seiring bertambah beratnya tingkat keparahan juga dipengaruhi oleh gangguan metabolisme seperti asidemia hiperlaktat. Asidemia hiperlaktat banyak terjadi pada pasien dengan penyakit kronis seperti kanker dan meningkatkan risiko terhadap komplikasi Covid-19 (Terpos *et al.*, 2020). Pasien Covid-19 dengan tingkat keparahan berat memiliki kadar asam laktat darah yang meningkat. Kondisi ini dapat menyebabkan inhibisi dari proliferasi limfosit sehingga jumlah limfosit akan turun dengan cepat dan limfopenia parah dapat terjadi terutama pada pasien dengan tingkat keparahan kritis (Tan *et al.*, 2020). Perihal tersebut, pada pasien tingkat keparahan

kritis dengan syok septik terdapat beberapa hal yang harus dimonitoring secara kontinyu yaitu kadar laktat dan *mean arterial pressure* (MAP) agar tidak terjadi *prolonged* Covid-19 dan perburukan prognosis (Rosita *et al.*, 2020).

Berdasarkan penelitian oleh Terpos *et al.*, 2020 di Amerika Serikat, limfopenia juga dapat dijadikan indikator prediksi hasil luaran pasien Covid-19. Pasien dengan tingkat keparahan berat dan hasil luaran yang buruk mengalami penurunan limfosit baik pada saat masuk rumah sakit ($p < 0,001$) maupun selama rawat inap ($p < 0,001$) jika dibandingkan dengan pasien dengan tingkat keparahan ringan dan sedang atau hasil luaran yang baik. Baik tingkat keparahan maupun hasil luaran pasien Covid-19 yang berhubungan dengan penurunan jumlah limfosit dikatakan tidak dipengaruhi secara signifikan oleh penyakit bawaan seperti hipertensi dan diabetes melitus (Huang & Pranata, 2020). Tan *et al.*, 2020 menyatakan bahwa perkiraan hasil luaran atau prognosis berdasarkan jumlah limfosit dapat dilihat dari dua waktu, yaitu jika pasien memiliki jumlah limfosit $<20\%$ pada hari ke-10 sampai 12 sejak onset gejala dan kurang dari 5% pada hari ke-17 sampai 19 diprediksi memiliki prognosis paling buruk.

Berdasarkan perbedaan usia, kelompok usia pertengahan (45 – 59 tahun), lanjut usia (60 – 74 tahun), dan lanjut usia tua (>75 tahun) lebih berisiko terkena Covid-19 dengan tingkat keparahan yang lebih berat daripada pasien usia dewasa (19 – 44 tahun) namun secara statistik hal ini tidak memiliki hubungan yang signifikan. Pasien dengan usia pertengahan dan lanjut usia memiliki lebih berisiko 3,029 (CI 95%: 0,863 – 10,624) dan 1,358 (CI 95%: 0,324 – 5,700) kali untuk memiliki tingkat keparahan yang lebih berat dibandingkan dengan pasien usia dewasa. Peningkatan risiko pasien lanjut usia tua paling tinggi di antara kelompok usia lain yaitu 8,164 (CI 95%: 0,331 – 201,081) kali lipat untuk tingkat keparahan lebih berat dibanding usia dewasa. Hasil ini sesuai dengan penelitian di Dubai pada 560 kasus Covid-19 tahun 2020 yang dilakukan oleh Statsenko *et al.*, 2022 yang menyatakan bahwa pasien pada kelompok usia pertengahan (40 – 64 tahun) dan lanjut usia (≥ 65 tahun) lebih berisiko 5,55 dan 17,05 kali untuk memiliki tingkat keparahan yang lebih berat daripada kelompok usia dewasa muda (18 – 39 tahun) namun penelitian ini menunjukkan hubungan yang signifikan ($p < 0,001$).

Usia merupakan salah satu faktor risiko tingkat keparahan dan mortalitas pada infeksi virus. Hal ini berkaitan dengan penurunan imunitas alami seiring bertambahnya usia sehingga pasien lanjut usia lebih rentan terinfeksi. Pasien dengan usia yang lebih tua memiliki jumlah limfosit lebih rendah secara signifikan daripada pasien yang lebih muda. Rendahnya jumlah limfosit dapat menjadi salah satu indikator tingkat keparahan Covid-19 yang lebih berat (Liu *et al.*, 2020). Selain itu, pasien lanjut usia dilaporkan lebih banyak terkena ko-infeksi bakteri atau penyakit komorbid lainnya sehingga mengharuskan mengonsumsi beberapa jenis obat yang bisa menyebabkan penurunan fungsi organ. Hal-hal tersebut merupakan faktor kemungkinan yang mempengaruhi hubungan antara perbedaan usia dengan tingkat keparahan dan hasil luaran pasien Covid-19 (Putri *et al.*, 2021).

Hasil analisis multivariat juga menunjukkan bahwa terdapat beberapa komorbid berhubungan signifikan ($p < 0,05$) dengan tingkat keparahan pasien, yaitu hipertensi, DM, dan penyakit ginjal. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Terada *et al.*, 2021 di Jepang yang menunjukkan bahwa DM, hipertensi, dan penyakit ginjal kronis berhubungan signifikan dengan tingkat keparahan dan secara berurutan lebih berisiko 2,52 (CI 95% 2,08 – 3,04 ; $p < 0,001$), 2,54 (CI 95% 2,12 – 3,05; $p < 0,001$), dan 2,14 (CI 95% 1,15 – 4,00; $p = 0,013$) kali memiliki tingkat keparahan yang lebih berat daripada pasien tanpa komorbid. Pasien dengan DM juga dikatakan 14,2% lebih berisiko untuk diterapi dengan perawatan intensif (Ejaz *et al.*, 2020).

Pasien dengan hipertensi biasa mengonsumsi obat pengontrol tekanan darah dari golongan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI) dan *angiotensin receptor blocker* (ARB). Fungsi utama dari obat golongan ACEI adalah menghambat ACE1 tetapi obat ini juga meningkatkan ekspresi dari ACE2 sehingga lebih rentan terinfeksi SARS-CoV-2 dengan risiko tingkat keparahan yang lebih tinggi (Gasmi *et al.*, 2020). Selain hipertensi, ekspresi ACE2 juga meningkat pada pasien dengan DM. Berdasarkan penelitian sebelumnya, pada pasien DM juga terdapat peningkatan ekspresi proprotein furin sebagai protease yang terikat di membran sel. Keberadaan proprotein furin akan mengurangi pengaruh enzim protease manusia terhadap SARS-CoV-2 dan mempercepat aktivasi protein S saat berikatan dengan ACE2 sehingga

memudahkan virus menginvasi dan terhindar dari sistem imun tubuh. Penderita DM juga dikatakan memiliki peningkatan kadar IL-6 dan disfungsi sel T sehingga bisa memperburuk perkembangan Covid-19 (Ejaz *et al.*, 2020).

Pasien dengan komorbid penyakit ginjal seperti AKI dan CKD juga memiliki risiko yang cukup tinggi untuk memiliki tingkat keparahan yang lebih berat. Gasmi *et al.*, 2020 menyatakan bahwa 44% dari 701 pasien Covid-19 mengalami hematuria dan gagal ginjal akut yang dapat memperburuk prognosis Covid-19. Ginjal dapat terkena dampak dari Covid-19 karena kurangnya *intake* cairan akibat demam tinggi dan radang tenggorokan sehingga terjadi dehidrasi dan mengganggu proses filtrasi ginjal. Selain itu, SARS-CoV-2 juga dilaporkan dapat menginfeksi ginjal secara langsung karena ginjal juga mengekspresikan ACE2 cukup tinggi (Gasmi *et al.*, 2020).

4.3 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan penelitian ini adalah jumlah limfosit yang digunakan pada sampel penelitian hanya berdasarkan hasil pemeriksaan darah lengkap pertama saat akan dirawat inap sehingga tidak melakukan monitor jumlah limfosit selama pasien rawat inap dan mengaitkannya dengan progres kondisi atau prognosis pasien. Selain itu periode data rekam medis yang digunakan cukup sempit yaitu hanya dari Januari hingga Juli 2021.

BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat diambil simpulan bahwa limfopenia berhubungan signifikan dengan tingkat keparahan pasien terkonfirmasi Covid-19 ($p = 0,009$). Pasien yang mengalami limfopenia memiliki risiko 23,4 kali lebih besar (OR: 23,385 CI 95%: 2,225 – 245,816) mengalami gejala klinis Covid-19 yang lebih berat.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, beberapa saran yang dapat digunakan untuk perkembangan penelitian berikutnya adalah sebagai berikut:

- a. Penelitian dilakukan pada populasi yang lebih luas dan periode waktu yang lebih panjang.
- b. Penelitian menggunakan hasil pengukuran limfosit absolut yang dihubungkan dengan tingkat keparahan pasien.
- c. Penelitian tidak hanya menggunakan jumlah limfosit dari hasil pemeriksaan darah lengkap pertama tetapi juga mengevaluasi jumlah limfosit yang didapatkan dari hasil pemeriksaan selama rawat inap.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2016). *Imunologi Dasar Abbas* (H. Kalim (ed.); 5th ed.). Elsevier.
- Amalia, N. K., Ahmad, Z., Saleh, M. I., & Rasyid, A. (2021). Korelasi Jumlah Limfosit Absolut dan Nilai CRP Kuantitatif Terhadap Derajat Keparahan Penyakit pada Pasien Covid-19 di RSUP Dr . Mohammad Hoesin Palembang Abstrak. *Sriwijaya Journal of Medicine*, 4, 107–116.
- Anurag, A., Jha, P. K., & Kumar, A. (2020). Differential white blood cell count in the COVID-19: A cross-sectional study of 148 patients. *Elsevier*, 14(2020), 2099–2102.
- Baratawidjaja, K. G., & Rengganis, I. (2012). *Imunologi Dasar* (10th ed.). Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Brass, D., Mckay, P., & Scott, F. (2014). Investigating an Incidental Finding of Lymphopenia. *BMJ*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1136/bmj.g1721>
- Buchari, B., Andayani, H., & Putri, N. A. (2022). Association Between Lymphocyte Level and Severity of Coronavirus Disease 2019 Patients: A Cross-sectional Study in Indonesia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(B), 614–618. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.8569>
- Burhan, E., Susanto, A. D., Nasution, S. A., Ginanjar, E., Wicaksono, C., Susilo, A., & Firdaus, I. (2022). *Pedoman Tatalaksana Covid-19* (4th ed.). PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI.
- Cevik, M., Kuppalli, K., Kindrachuk, J., & Peiris, M. (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *Clinical Update BMJ*, 371, 3862.
- Chandra, S., Tripathi, A. K., Mishra, S., Amzarul, M., & Vaish, A. K. (2012). Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 28(3), 144–146. <https://doi.org/10.1007/s12288-012-0175-6>
- Dahlan, M. . (2015). *Statistik untuk Kedokteran dan kesehatan* (6th ed.). Salemba Medika.
- Daud, M. L., Nelwan, J. E., & Ratag, B. T. (2022). Hubungan Antara Umur Dan Jenis Kelamin Dengan Kejadian Coronavirus Disease-19 Di Kota Bitung Tahun 2020. *Jurnal KESMAS*, 11(1), 190–195.
- Ejaz, H., Alsrhani, A., Zafar, A., Javed, H., & Junaid, K. (2020). COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health*, 13(2020), 1833–1839.
- Ernawati, A. (2021). Tinjauan Kasus COVID-19 Berdasarkan Jenis Kelamin, Golongan Usia, dan Kepadatan Penduduk di Kabupaten Pati. *Jurnal Litbang*:

Media Informasi Penelitian, Pengembangan Dan IPTEK, 17(2), 131–146.
<https://doi.org/10.33658/jl.v17i2.280>

- Gasmi, A., Peana, M., Pivina, L., & Srinath, S. (2020). Interrelations between COVID-19 and other disorders. *Clinical Immunology*, 224(2021).
- Harapan, H., Itoh, N., Yufika, A., Winardi, W., & Keam, S. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review ," *Journal of Infection and Public Health*. *Journal of Infection and Public Health*, 13(January), 667–673.
- Huang, I., & Pranata, R. (2020). Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): Systematic review and meta-analysis. *Journal of Intensive Care*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00453-4>
- Illg, Z., Muller, G., Mueller, M., Nippert, J., & Allen, B. (2020). Analysis of absolute lymphocyte count in patients with COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*, January.
- Jafarzadeh, A., Jafarzadeh, S., Nozari, P., Mokhtari, P., & Nemati, M. (2021). Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with COVID-19: Possible mechanisms. *Scandinavian Journal of Immunology*, 93(2), 1–16. <https://doi.org/10.1111/sji.12967>
- Kaushansky, K., Lichtman, M. A., Prchal, J. T., Levi, M. M., Press, O. W., Burns, L. J., & Caligiuri, M. A. (2016). *Williams Hematology* (9th ed.). McGraw-Hill Education.
- Kolli, D., Velayutham, T. S., & Casola, A. (2013). Host-viral interactions: Role of pattern recognition receptors (PRRs) in human pneumovirus infections. *Pathogens*, 2(2), 232–263. <https://doi.org/10.3390/pathogens2020232>
- Li, H., Liu, S.-M., Yu, X.-H., Tang, S.-L., & Tang, C.-K. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 14(4)(January), 293.
- Lim, I. (2021). *Perbedaan Jumlah Limfosit pada Pasien Positif Covid-19 Derajat Ringan, Sedang, Berat, dan Kritis di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta*. Universitas Sanata Dharma.
- Liu, Y., Mao, B., Liang, S., Yang, J. W., Lu, H. W., Chai, Y. H., et al. (2020). Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *European Respiratory Journal*, 318(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.01112-2020>
- Pabidang, Somarnam, Pesurnay, Y., & Ernawati. (2022). Hubungan Karakteristik dengan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19 yang dirawat di Rumah Sakit Darurat Covid-19. *Jurnal Kewarganegaraan*, 6(3), 5728–5733.
- Putri, N. A., Putra, A. E., & Mariko, R. (2021). Hubungan Usia, Jenis Kelamin Dan Gejala Dengan Kejadian COVID-19 di Sumatera barat. *Majalah Kedokteran Andalas*, 44(2), 104–111.
- Rosita, L., Yuantari, R., Mulyono, B., Intansari, U. S., & Zulfatina, I. B. (2020).

- Prolonged severe acute respiratory syndrome of Corona Virus-2 positive with polymerase chain reaction: A case report. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*, 11(3), 295–301. <https://doi.org/10.20885/jkki.vol11.iss3.art12>
- S.Ibrahim, M., Hassan, N. M., Aziz, A. A., Yusof, H. M., & Esa, N. K. (2022). Clinical manifestations of COVID-19; what have we learned from the global database? *Bangladesh Journal of Medical Science*, 21(03), 702–709.
- Sanyaolu, A., Okorie, C., Marinkovic, A., Patidar, R., & Younis, K. (2020). comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2, 1069–1076. <https://doi.org/10.1183/13993003.01227-2020>
- Sarmis, A., Agirbasil, M., Kocoglu, E., Guclu, H., Ozekinci, T., & Habip, Z. (2022). Can Hemogram Parameters Predict a Positive PCR Result in COVID-19? *Bangladesh Journal of Medical Science*, 21(2), 391–397.
- Satuan Penanganan Covid-19. (2021). *Peta Sebaran Covid-19*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. <https://covid19.go.id/peta-sebaran/>
- Singhal, T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*, 87(4), 281–286.
- Statsenko, Y., Al Zahmi, F., Habuza, T., Almansoori, T. M., Smetanina, D., Simiyu, G. L., *et al.* (2022). Impact of Age and Sex on COVID-19 Severity Assessed From Radiologic and Clinical Findings. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11(February). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.777070>
- Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y. Q., *et al.* (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(33), 16–18. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>
- Terada, M., Ohtsu, H., Saito, S., Hayakawa, K., Tsuzuki, S., Asai, Y., *et al.* (2021). Risk factors for severity on admission and the disease progression during hospitalisation in a large cohort of patients with COVID-19 in Japan. *BMJ Open*, 11(6), 1–11. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047007>
- Terpos, E., Ntanasias-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergeantanis, T. N., Politou, M., Psaltopoulou, T., Gerotziakas, G., & Dimopoulos, M. A. (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology*, 95(7), 834–847. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
- van Eijk, L. E., Binkhorst, M., Bourgonje, A. R., Offringa, A. K., Mulder, D. J., Bos, E. M., *et al.* (2021). COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. *Journal of Pathology*, 254(4), 307–331. <https://doi.org/10.1002/path.5642>
- Wang, F., Hou, H., Luo, Y., Tang, G., Wu, S., Huang, M., *et al.* (2020). The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight*, 5(10), 1–11. <https://doi.org/10.1172/JCI.INSIGHT.137799>

- Wang, F., Nie, J., Wang, H., Zhao, Q., Xiong, Y., Deng, L., *et al.* (2020). Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in covid-19 pneumonia. *Journal of Infectious Diseases*, 221(11), 1762–1769. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIAA150>
- Zhang, W., Li, L., Liu, J., Chen, L., Zhou, F., Jin, T., & Jiang, L. (2020). The characteristics and predictive role of lymphocyte subsets in COVID-19 patients. *International Journal of Infectious Diseases*, 99(2020), 92–99. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.079>

LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Keterangan 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) 898499 ext. 2007
E. f@uii.ac.id
W. f@uii.ac.id

Nomor : 20/Ka.Kom.Et/70/KE/X/2022

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 Limfosit dengan Tingkat Keparahan Pasien Terkonfirmasi Covid-19 di RS Bhayangkara Polda DIY"

Peneliti Utama : **Fidela Rifdhawati**
Principal Investigator

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

Nomor Amandemen : **03/C/Amandemen/X/2022**
Number of the Amendment

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

Yogyakarta, 26 Oktober 2022



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 2. Surat Izin Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia



FAKULTAS
KEDOKTERAN

Gedung Dr. Soekiman Wijosanidjo
Kampus Terpadu Universitas Islam Indonesia
Jl. Kaluarang km 14,5 Yogyakarta 55584
T. (0274) 890444 ext. 2096, 2097
F. (0274) 890459 ext. 2007
E. fkd@uii.ac.id
W. fkd.uii.ac.id

Nomor : 779/Dek/70/Div.Ak&TI/VIII/2022
Lamp. : -
Hal : Permohonan Ijin Penelitian

Kepada Yth.
Kepala Rumah Sakit Bhayangkara POLDA DIY
Yogyakarta

Assalamu 'alaikum wr.wb.

Dalam rangka penyusunan Karya Tulis Ilmiah (KTI) sebagai syarat kelulusan mahasiswa Prodi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, maka dengan ini kami mohon bantuan Bapak/Ibu/Sdr untuk memberi ijin pada mahasiswa kami :

Nama	: Fidela Rifdhawati
No. Mhs.	: 19711047
No. Hp	: 085854222267
Pembimbing KTI	: dr. Linda Rosita, M.Kes., Sp.PK(K)
Judul KTI	: Hubungan Jumlah Limfosit Absolut dengan Tingkat Keparahan Pasien Terkonfirmasi Covid-19 di RS Bhayangkara POLDA DIY

agar dapat melakukan pengambilan data di Instansi Bapak/Ibu/Sdr.

Demikian permohonan kami, atas perhatian dan kerjasama Bapak/Ibu/Sdr kami ucapkan terimakasih.

Wassalamu 'alaikum wr.wb.

Yogyakarta, 05 Muharram 1444 H
03 Agustus 2022 M



Dekan,
Dr. dr. Sisnarn M. Hadiyah, M.Kes

Lampiran 3. Surat Izin Penelitian RS Bhayangkara



KEPOLISIAN NEGARA REPUBLIK INDONESIA
DAERAH ISTIMEWA YOGYAKARTA
RUMAH SAKIT BHAYANGKARA

Jl. Yogya - Solo Km 14 Kalasan Yogyakarta 55571

Yogyakarta, #/ September 2022

Nomor : BI/000/IX/DIK.2.6./2022/Rumkit Bhy
Klasifikasi : BIASA
Lampiran : -
Perihal : Pemberian Ijin Penelitian

Kepada :

Yth. DEKAN FAKULTAS
KEDOKTERAN UII

di

Yogyakarta

1. Rujukan Surat Dekan Fakultas Kedokteran UII Nomor 779/Dek/70/Div.Ak&TI/VIII/2022 tanggal 3 Agustus 2022 tentang Permohonan Ijin Penelitian.
2. Sehubungan dengan rujukan tersebut diatas, bersama ini diberitahukan kepada Dekan, bahwa Rumah Sakit Bhayangkara Polda DIY memberikan izin untuk melakukan penelitian kepada mahasiswa :

Nama : FIDELA RIFDHAWATI
NIM : 19711047
Program Studi : SARJANA KEDOKTERAN
Perguruan Tinggi : UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA YOGYAKARTA
Judul Penelitian : HUBUNGAN JUMLAH LIMFOSIT ABSOLUT DENGAN TINGKAT KEPARAHAN PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19 DI RS. BHAYANGKARA POLDA DIY
3. Berkaitan dengan butir dua diatas, adapun ketentuan sebagai berikut :
 - a. selama melakukan kegiatan agar mematuhi protokol kesehatan, peraturan dan ketentuan yang berlaku di Rumah Sakit Bhayangkara Polda DIY;
 - b. setelah selesai penelitian bersedia menyerahkan copy laporan/hasil dimaksud dalam bentuk CD sejumlah 2 (dua) kepada bagian Diklit Subbag Binfung Rumah Sakit Bhayangkara Polda DIY.
4. Demikian untuk menjadi maklum.

KEPALA RUMAH SAKIT BHAYANGKARA
POLDA DI YOGYAKARTA



dr. THERESIA LINDAWATI, Sp.F
AKBP NRP 78091226

Lampiran 4. Lampiran Analisis Hasil

1. Hasil analisis univariat

Statistics

		Jenis Kelamin	Kelompok Usia	Tingkat Keparahan
N	Valid	109	109	109
	Missing	0	0	0

Jenis Kelamin

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Laki-laki	51	46.8	46.8	46.8
	Perempuan	58	53.2	53.2	100.0
Total		109	100.0	100.0	

Kelompok Usia

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<45 tahun	47	43.1	43.1	43.1
	45 - 59 tahun	39	35.8	35.8	78.9
	60 - 74 tahun	21	19.3	19.3	98.2
	>74 tahun	2	1.8	1.8	100.0
Total		109	100.0	100.0	

tingkat keparahan

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	sedang	76	69.7	69.7	69.7
	berat	22	20.2	20.2	89.9
	kritis	10	9.2	9.2	99.1
	ringan	1	.9	.9	100.0
	Total	109	100.0	100.0	

komorbid

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid				
tidak ada	64	58.7	58.7	58.7
hipertensi	13	11.9	11.9	70.6
DM	13	11.9	11.9	82.6
hipertensi-dm	6	5.5	5.5	88.1
paru	2	1.8	1.8	89.9
jantung	5	4.6	4.6	94.5
ginjal	6	5.5	5.5	100.0
Total	109	100.0	100.0	

Descriptives

	Tingkat Keparahan		Statistic	Std. Error	
Limfosit (%)	berat	Mean	11.73	1.399	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 8.82	Upper Bound 14.64	
		5% Trimmed Mean	11.37		
		Median	10.00		
		Variance	43.065		
		Std. Deviation	6.562		
		Minimum	2		
		Maximum	28		
		Range	28		
		Interquartile Range	8		
	Skewness	.994	.491		
	Kurtosis	.742	.953		
	kritis	Mean	9.70	.943	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 7.57	Upper Bound 11.83	
		5% Trimmed Mean	9.78		
		Median	9.50		
		Variance	8.900		
		Std. Deviation	2.983		
		Minimum	5		
		Maximum	13		
Range		8			
Interquartile Range		6			
Skewness	-.234	.687			
Kurtosis	-1.374	1.334			
ringan-s	Mean	23.01	1.372		
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound 20.28	Upper Bound 25.75		
	5% Trimmed Mean	22.09			
	Median	21.00			
	Variance	145.039			
	Std. Deviation	12.043			
	Minimum	3			
	Maximum	68			
	Range	63			
	Interquartile Range	14			
Skewness	1.248	.274			
Kurtosis	2.184	.541			

Tests of Normality

Tingkat Keparahan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Limfosit (%) berat	.211	22	.012	.922	22	.083
kritis	.180	10	.200*	.901	10	.225
ringan-s	.116	77	.012	.915	77	.000

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

2. Hasil analisis bivariat

a. Hubungan jumlah limfosit dengan tingkat keparahan Covid-19

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
kelompok limfosit * tingkat keparahan	109	100.0%	0	0.0%	109	100.0%

Kelompok Limfosit * tingkat keparahan Crosstabulation

			tingkat keparahan		Total
			berat-kritis	ringan-sedang	
Kelompok Limfosit	di bawah normal	Count	31	47	78
		Expected Count	22.9	55.1	78.0
	normal / di atas normal	Count	1	30	31
		Expected Count	9.1	21.9	31.0
Total		Count	32	77	109
		Expected Count	32.0	77.0	109.0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	14.264 ^a	1	.000	.000	.000
Continuity Correction ^b	12.558	1	.000		
Likelihood Ratio	18.300	1	.000		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	14.133	1	.000		
N of Valid Cases	109				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9,10.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Kelompok Limfosit (di bawah normal / normal / di atas normal)	19.787	2.564	152.682
For cohort tingkat keparahan = berat-kritis	12.321	1.758	86.369
For cohort tingkat keparahan = ringan-sedang	.623	.514	.754
N of Valid Cases	109		

b. Hubungan jenis kelamin dengan tingkat keparahan Covid-19**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Jenis Kelamin * tingkat keparahan	109	100.0%	0	0.0%	109	100.0%

Jenis Kelamin * tingkat keparahan Crosstabulation

			tingkat keparahan		Total
			berat-kritis	ringan-sedang	
Jenis Kelamin	L	Count	13	38	51
		Expected Count	15.0	36.0	51.0
	P	Count	19	39	58
		Expected Count	17.0	41.0	58.0
Total		Count	32	77	109
		Expected Count	32.0	77.0	109.0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.691 ^a	1	.406		
Continuity Correction ^b	.385	1	.535		
Likelihood Ratio	.695	1	.405		
Fisher's Exact Test				.528	.268
N of Valid Cases	109				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14,97.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Jenis Kelamin (L / P)	.702	.305	1.619
For cohort tingkat keparahan = berat-kritis	.778	.428	1.413
For cohort tingkat keparahan = ringan-sedang	1.108	.871	1.410
N of Valid Cases	109		

c. Hubungan perbedaan usia dengan tingkat keparahan Covid-19

Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

Frequencies

tingkat keparahan	N
Kelompok Usia berat-kritis	32
ringan-sedang	77
Total	109

Test Statistics^a

	Kelompok Usia	
Most Extreme Differences	Absolute	.301
	Positive	.301
	Negative	.000
Kolmogorov-Smirnov Z	1.430	
Asymp. Sig. (2-tailed)	.034	

a. Grouping Variable: tingkat keparahan

d. Hubungan komorbid dengan tingkat keparahan Covid-19

NPar Tests

Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

Frequencies

tingkat keparahan		N
komorbid	berat-kritis	32
	ringan-sedang	77
	Total	109

Test Statistics^a

		komorbid
Most Extreme Differences	Absolute	.433
	Positive	.433
	Negative	.000
Kolmogorov-Smirnov Z		2.059
Asymp. Sig. (2-tailed)		.000

a. Grouping Variable: tingkat keparahan

3. Hasil Analisis Multivariat

→ Logistic Regression

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	109	100.0
	Missing Cases	0	.0
	Total	109	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		109	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
ringan-sedang	0
berat-kritis	1

Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding					
			(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
komorbid	tidak ada	64	.000	.000	.000	.000	.000	.000
	hipertensi	13	1.000	.000	.000	.000	.000	.000
	DM	13	.000	1.000	.000	.000	.000	.000
	hipertensi-dm	6	.000	.000	1.000	.000	.000	.000
	paru	2	.000	.000	.000	1.000	.000	.000
	jantung	5	.000	.000	.000	.000	1.000	.000
	ginjal	6	.000	.000	.000	.000	.000	1.000
Kelompok Usia	<45 tahun	47	.000	.000	.000			
	45 - 59 tahun	39	1.000	.000	.000			
	60 - 74 tahun	21	.000	1.000	.000			
	>74 tahun	2	.000	.000	1.000			

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	37.744	10	.000
	Block	37.744	10	.000
	Model	37.744	10	.000

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
kel_limfosit1	3.152	1.200	6.896	1	.009	23.385	2.225	245.816
kel_usia			4.143	3	.246			
kel_usia(1)	1.108	.640	2.995	1	.084	3.029	.863	10.624
kel_usia(2)	.306	.732	.175	1	.676	1.358	.324	5.700
kel_usia(3)	2.100	1.635	1.650	1	.199	8.164	.331	201.081
komorbid			11.851	6	.065			
komorbid(1)	1.654	.770	4.609	1	.032	5.227	1.155	23.659
komorbid(2)	1.654	.782	4.468	1	.035	5.227	1.128	24.223
komorbid(3)	1.702	.981	3.007	1	.083	5.484	.801	37.544
komorbid(4)	2.790	1.738	2.579	1	.108	16.282	.540	490.541
komorbid(5)	-.663	1.332	.248	1	.618	.515	.038	7.010
komorbid(6)	2.029	.979	4.297	1	.038	7.605	1.117	51.786
Constant	-8.072	2.445	10.897	1	.001	.000		

a. Variable(s) entered on step 1: kel_limfosit1, kel_usia, komorbid.

Variabel usia dikeluarkan

Categorical Variables Codings

	Frequency	Parameter coding					
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
komorbid tidak ada	64	.000	.000	.000	.000	.000	.000
hipertensi	13	1.000	.000	.000	.000	.000	.000
DM	13	.000	1.000	.000	.000	.000	.000
hipertensi-dm	6	.000	.000	1.000	.000	.000	.000
paru	2	.000	.000	.000	1.000	.000	.000
jantung	5	.000	.000	.000	.000	1.000	.000
ginjal	6	.000	.000	.000	.000	.000	1.000

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

	Chi-square	df	Sig.
Step 1 Step	33.416	7	.000
Block	33.416	7	.000
Model	33.416	7	.000

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
kel_limfosit1	2.837	1.120	6.414	1	.011	17.058	1.899	153.222
komorbid			13.746	6	.033			
komorbid(1)	1.755	.710	6.107	1	.013	5.785	1.438	23.275
komorbid(2)	1.577	.721	4.790	1	.029	4.842	1.179	19.880
komorbid(3)	1.957	.946	4.280	1	.039	7.078	1.108	45.195
komorbid(4)	2.682	1.890	2.013	1	.156	14.616	.359	594.241
komorbid(5)	-.123	1.181	.011	1	.917	.885	.087	8.956
komorbid(6)	1.957	.946	4.280	1	.039	7.078	1.108	45.195
Constant	-6.937	2.209	9.862	1	.002	.001		

a. Variable(s) entered on step 1: kel_limfosit1, komorbid.

Variabel komorbid dikeluarkan

Categorical Variables Codings

	Frequency	Parameter coding		
		(1)	(2)	(3)
Kelompok Usia				
<45 tahun	47	.000	.000	.000
45 - 59 tahun	39	1.000	.000	.000
60 - 74 tahun	21	.000	1.000	.000
>74 tahun	2	.000	.000	1.000

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

	Chi-square	df	Sig.
Step 1			
Step	24.503	4	.000
Block	24.503	4	.000
Model	24.503	4	.000

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
kel_limfosit1	2.940	1.062	7.657	1	.006	18.914	2.357	151.758
kel_usia			5.712	3	.127			
kel_usia(1)	1.321	.567	5.437	1	.020	3.748	1.234	11.380
kel_usia(2)	.990	.622	2.536	1	.111	2.691	.796	9.103
kel_usia(3)	1.199	1.479	.657	1	.417	3.317	.183	60.185
Constant	-7.079	2.115	11.207	1	.001	.001		

a. Variable(s) entered on step 1: kel_limfosit1, kel_usia.

