

SKRIPSI

DESEMBER 2021

**KORELASI PENURUNAN KADAR SEL T CD8⁺ TERHADAP TINGKAT
KEPARAHAAN PASIEN COVID-19: LITERATURE REVIEW**



DISUSUN OLEH :

IRVAN USEMAHU

C011181069

Pembimbing:

Dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

**KORELASI PENURUNAN KADAR SEL T CD8⁺ TERHADAP TINGKAT
KEPARAHAAN PASIEN COVID-19: *LITERATURE REVIEW***

Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin

Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat

Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran

Irvan Usemahu

C011181069

Pembimbing

dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di bagian Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

“KORELASI PENURUNAN KADAR SEL T CD8⁺ TERHADAP TINGKAT KEPARAHAAN PASIEN COVID-19: *LITERATURE REVIEW*”

Hari, Tanggal : Senin, 27 Desember 2021

Waktu : 08.00 WITA

Tempat : Zoom meeting

Makassar, 27 Desember 2021

dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)

BAGIAN PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

2021

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

“Korelasi Penurunan Kadar Sel T CD8⁺ Terhadap Tingkat Keparahan Pasien
COVID-19: *Literature Review*”

Makassar, 27 Desember 2021

Pembimbing

dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“KORELASI PENURUNAN KADAR SEL T CD8⁺ TERHADAP TINGKAT KEPARAHAAN PASIEN COVID-19: LITERATURE REVIEW”

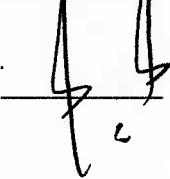
Disusun dan Diajukan oleh

Irvan Usemahu

C011181069

Menyetujui

Panitia Penguji

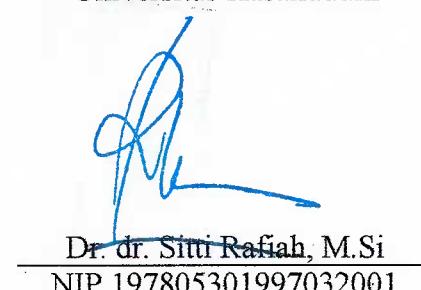
No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)	Pembimbing	1. 
2	Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes	Penguji	2. 
3	Dr. dr. Yuyun Widaningsih., M.Kes, Sp.PK(K)	Penguji	3. 

Mengetahui

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Ketua Program Studi Sarjana
Kedokteran Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Irvan Usemahu
NIM : C011181069
Fakultas/Program Studi : Kedokteran/Pendidikan Dokter Umum
Judul Skripsi : Korelasi Penurunan Kadar Sel T CD8⁺ Terhadap Tingkat Keparahan Pasien COVID-19 : *Literature Review*

Telah berhasil dipertahankan di hadapan dewan penguji dan diterima sebagai persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

DEWAN PENGUJI

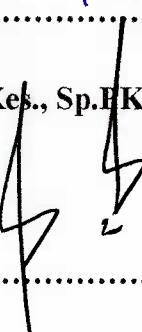
Pembimbing : dr. Fitriani Mangerangi, Sp.PK(K)


(.....)

Penguji 1 : Prof. dr. Mansyur Arif, Ph. D, Sp. PK(K), M.Kes


(.....)

Penguji 1 : dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes., Sp.EK(K)


(.....)

LEMBAR PERNYATAAN ORISINILITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Irvan Usemahu
NIM : C011181069
Tempat & Tanggal lahir : Manokwari, 08 Februari 2021
Alamat : Jalan Perintis Kemerdekaan 7, Makassar
Email : Irvan.usemahu888@gmail.com
Nomor HP : 082238841975

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul: “Analisis Hubungan C-Reactive Protein (CRP) dengan Keparahan Covid-19: *Literature Review*” adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Makassar, 27 Desember 2021

Yang menyatakan



KATA PENGANTAR

Bismillahirahmanirahim,

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran **Allah SWT** atas segala limpahan rahmat, hidayah dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi berupa *Literature Review* yang berjudul : **Korelasi penurunan kadar sel T CD8⁺ terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19: Literature review**

penulisan *literature review* ini dibuat sebagai syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran pada fakultas kedokteran universitas hasanuddin.

selama proses penyusunan *literature review* ini, penulis mendapatkan banyak dukungan, saran moril serta materil, nasehat serta bimbingan dari banyak pihak. oleh karena itu , pada kesempatan ini, dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. **Allah Subhanahu wa ta'ala**, atas rahmat dan ridho-Nya lah skripsi ini dapat terselesaikan.
2. **Nabi Muhammad Shallallahu 'alaihi wasallam**, sebaik-baik panutan yang selalu mendoakan kebaikan atas umatnya.
3. Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengatahuan, dan keahlian.
4. Dekan dan Para Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu memberikan fasilitas dan bimbingan terbaik untuk kelancaran studi penulis.
5. **Prof. dr. Mansyur Arif, Ph. D., Sp. PK(K)** selaku pengaji atas kesediaannya meluangkan waktu memberi masukan untuk skripsi ini.

6. **Dr. dr. Yuyun Widyaningsih, M.Kes., Sp.PK(K)** selaku penguji atas kesediaannya meluangkan waktu memberi masukan untuk skripsi ini.
7. **dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K)** sebagai dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, membagikan ilmu serta memberikan arahan dan bimbingan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
8. Orang tua penulis **Abdullah Usemahu** dan **Farida Marasabessy** yang tiada hentinya memberikan doa, motivasi, semangat, dukungan maupun bantuan materil serta selalu berusaha memberikan yang terbaik kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini dapat selesai.
9. Saudara kandung penulis **Bang** dan **Tata** yang selalu memberikan perhatian, bantuan, dukungan dan senantiasa menyemangati dan menghibur dalam penyelesaian skripsi ini.
10. Teman tersayang **Egita Aprilia** yang sudah selalu bersama dalam suka dan dukanya perkuliahan, mendukung, menyemangati, menghibur, memberi masukkan perhatian dalam penyelesaian skripsi ini 24/7.
11. Semua keluarga dan teman – teman yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu yang membantu mendorong dan menyemangati dalam penyelesaian skripsi ini.

ABSTRAK

KORELASI PENURUNAN KADAR SEL T CD8⁺ TERHADAP TINGKAT KEPARAHAAN PASIEN COVID-19 : LITERATURE REVIEW

Irvan Usemahu¹

dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)²

¹*Mahasiswa Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran , Universitas Hasanuddin*

² *Dosen Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran,Universitas Hasanuddin*

Latar Belakang: COVID-19 merupakan salah satu penyakit yang menjadi pandemic sejak 2019. Penyakit ini memiliki beberapa gejala mulai dari asimptomatik sampai dapat menjadi kematian. Pemeriksaan laboratorium pada COVID-19 penting dilakukan untuk mengetahui prognosis dari penyakit COVID-19. Salah satu pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan yaitu pemeriksaan komponen sel imun pasien COVID-19. Imunitas seseorang sangat berperan dalam perkembangan penyakit kini. Salah satu komponen sel imun yang berperan penting adalah sel T, khususnya sel T CD8⁺ yang merupakan sel T sitotoksik yang berperan untuk membunuh sel virus secara langsung.

Tujuan: Untuk mengetahui korelasi penurunan nilai kadar sel T CD8⁺ terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19.

Metode: Penelitian ini dilakukan menggunakan metode *literature review* dengan mencari data atau sumber dari fasilitas interntet yang kemudian di screening menggunakan metode PRISMA dan selanjutnya dilakukan analisis.

Hasil: Diperoleh 10 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi. Secara keseleuruhan setiap penelitian mendapatkan bahwa terdapat penurunan kadar sel T CD8⁺ pada kelompok pasien dengan kasus berat atau kritis dibandingkan dengan kasus ringan atau sedang.

Simpulan: Terdapat korelasi antara penurunan kadar sel T CD8⁺ terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19

Kata kunci : *COVID-19,Coronavirus, SARS-CoV-2, CD8⁺*

ABSTRACT

CORRELATION OF DECREASING CD8⁺ T CELL LEVEL TOWARD SEVERITY OF COVID-19 PATIENTS : LITERATURE REVIEW

Irvan Usemahu¹

dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)²

¹*Undergraduated Student of Faculty of Medicine Hasanuddin University*

²*Department of Clinical Pathology of Faculty of Medicine Hasanuddin University*

Background: COVID-19 is a disease that has become a pandemic since 2019. This disease has several symptoms ranging from asymptomatic to death. Laboratory tests for COVID-19 are important to determine the prognosis of COVID-19 disease. One of the laboratory tests that can be carried out is the examination of immune cell components of COVID-19 patients. A person's immunity plays a very important role in the development of this disease. One component of immune cells that plays an important role is T cells, especially CD8+ T cells which are a cytotoxic T cells that play a role in killing cells directly. **Objective:** To determine the correlation of decreased CD8+ T cell levels to the severity of COVID-19 patients. **Methods:** This study was conducted using the literature review method by searching for data or sources from internet facilities which were then screened using the PRISMA method and then analyzed. **Results:** There were 10 journals that met the inclusion criteria. Overall, each study found that there was a decrease in CD8+ T cell levels in the group of patients with severe or critical cases compared to mild or moderate cases. **Conclusion:** There is a correlation between decreased levels of CD8+ T cells and the severity of COVID-19 patients

Keyword : *COVID-19,Coronavirus, SARS-CoV-2, CD8⁺*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINILITAS KARYA.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.3.1 Tujuan Umum.....	2
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	3
1.4.2 Manfaat Praktis	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 SARS-CoV-2.....	4
2.1.1 Virologi.....	4
2.1.2 Imunopatologi.....	5
2.1.3 Derajat Keparahan COVID-19	8

2.2 Pemeriksaan CD8⁺	10
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN	12
3.1 Kerangka Teori.....	12
3.2 Kerangka Konsep	13
BAB IV METODE PENULISAN	14
4.1 Strategi Pencarian Literatur	14
4.2 Kriteria Inklusi	14
4.3 Kriteria Eksklusi.....	15
4.4 Sintesis Data	15
4.5 Penelusuran Jurnal.....	15
BAB V HASIL	16
5.1 Karakteristik Pasien Penelitian.....	17
5.2 Karakteristik Tingkat Keparahan Pasien Covid-19	17
5.3 Karakteristik Gejala Pasien	18
5.4 Karakteristik Komorbid Pasien	19
5.5 Karakteristik Nilai Sel T CD8⁺	19
BAB VI PEMBAHASAN.....	21
BAB VII PENUTUP.....	25
7.1 Kesimpulan.....	25
7.2 Saran	25
DAFTAR PUSTAKA.....	26
LAMPIRAN.....	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1 Diagram Kerangka Teori.....	12
Gambar 3.2 Diagram Kerangka Konsep.....	13
Gambar 4.1 Diagram Alur <i>Literature Review</i>	16

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tahun 2019 bulan Desember, wabah pneumonia dengan asal mula yang tidak diketahui mulai menyebar di Provinsi Wuhan, China. Setelah beberapa penelitian dilakukan, suatu virus baru yang disebut *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) diidentifikasi sebagai penyebab dari wabah yang dinamakan sebagai “*coronavirus-19*” (COVID-19) (Esakandari *et al.*, 2020).

Sejak ditetapkan sebagai pandemic oleh World Health Organization (WHO) pada tanggal 11 Maret 2020, data sampai 21 Februari 2021 menyatakan bahwa terdapat 110.763.898 kasus yang terkonfirmasi dengan total 2.455.331 kematian (WHO, 2020). Di Indonesia, pada tanggal 2 Maret 2020 telah terkonfirmasi 2 kasus pertama COVID-19, sampai pada tanggal 21 Februari 2021, telah terkonfirmasi 1.271.253 kasus positif dengan 34.316 kematian (*Infeksi Emerging Kementerian Kesehatan RI*, 2020).

Penyakit COVID-19 dimanifestasikan oleh beberapa gejala, mulai dari gejala asimtomatis / ringan sampai penyakit berat dan kematian. Gejala umum penyakit ini antara lain batuk, demam, dan sesak napas. Adapun gejala lain yang dilaporkan adalah kelemahan, malaise, gangguan pernapasan, nyeri otot, nyeri tenggorokan, kehilangan fungsi penghidu dan/atau perasa (Esakandari *et al.*, 2020)

Faktor imun mungkin berperan penting dalam perkembangan cepat penyakit ini. Salah satu komponen sistem imun yang berperan adalah limfosit. Limfosit terdiri dari beberapa komponen antara lain yaitu sel T CD8⁺, sel T CD4⁺, sel T regulatory, dan sel B (Abbas dan Lichtman, 2006). Penelitian yang dilakukan He dkk. menemukan kadar CD8⁺ yang rendah pada pasien dengan kasus berat (He *et al.*, 2020). Penelitian mengenai karakteristik imunologis yang dilakukan oleh Pallotto dkk. menemukan bahwa infeksi SARS-CoV-2 dapat mempengaruhi kadar CD4⁺ dan CD8⁺ (Pallotto *et al.*, 2020). Maka dari itu, mempelajari peran dari faktor imun, dalam hal ini yaitu sel CD8⁺ penting dalam mengidentifikasi tingkat keparahan dari pasien COVID-19 .

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti melakukan penelitian ini untuk merangkum berbagai literatur mengenai korelasi penurunan kadar sel T CD8⁺ terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana korelasi penurunan kadar sel T CD8⁺ terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menjelaskan korelasi penurunan kadar sel T CD8⁺ terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mendeskripsikan tingkat keparahan pasien COVID-19
2. Mengetahui patomekanisme dari korelasi penurunan kadar sel T CD8⁺ terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Dengan adanya penulisan ini, maka diharapkan :

1. Bagi penulis, diharapkan dapat menjadi sarana pengembangan diri untuk peningkatan ilmu pengetahuan dan pengalaman dalam menjelaskan hubungan penurunan CD8⁺ terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19
2. Bagi pihak lain, diharapkan dapat menjadi bahan referensi bagi yang ingin melakukan penelitian lebih lanjut mengenai topik dan masalah yang berkaitan

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi pedoman bagi tenaga kesehatan setempat untuk dapat menggunakan hasil laboratorium dari pemeriksaan kadar CD8⁺ sebagai indikator tingkat keparahan pasien COVID-19

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 SARS-CoV-2

2.1.1 Virologi

Corona virus merupakan virus RNA strain tunggal positif, yang termasuk dalam urutan Nidovirales, famili Coronaviridae, sub famili Orthocoronavirinae. Virus ini dapat menginfeksi berbagai inang termasuk unggas, hewan liar, spesies mamalia dan manusia(Helmy *et al.*, 2020). Jenis-jenis *corona virus* yang menginfeksi manusia yaitu, *alphacoronavirus* 229E, *alphacoronavirus* NL63, *betacoronavirus* OC43, *betacoronavirus* HKU1, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus* (SARS-CoV), dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV)(Susilo *et al.*, 2020). Coronavirus yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus betacoronavirus. Hasil analisis filogenetik menunjukan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *coronavirus* yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Illness* (SARS) pada tahun 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*(Zhu *et al.*, 2020). Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-2(Gorbalenya *et al.*, 2020).

Penelitian untuk mengetahui agen penyebab wabah di Wuhan dilakukan oleh Zhu dkk. (2020) menunjukkan bahwa morfologi virus umumnya berbentuk bola

dengan beberapa pleomorfisme. Diameter virus bervariasi antara 60-140 nm. Partikel virus memiliki protein spike yang cukup khas, yaitu sekitar 9-12 nm dan membuat penampakan virus mirip seperti korona matahari. Protein-protein yang berperan dalam seluruh struktur dari semua *coronavirus* adalah *spike* (S), *envelope* (E), *protein membrane* (M), dan *nucleocapsid* (N)(Di Gennaro *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 memiliki bagian yang disebut *receptor-binding domain* yang terdapat pada struktur *protein spike*, struktur tersebut hamper identik dengan SARS-CoV. Pada SARS-CoV, protein ini memiliki afinitas yang kuat terhadap *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2)(H. Zhang *et al.*, 2020).

2.1.2 Imunopatologi

Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas, seperti sel epitel hidung dan bronkus, dan pneumosit(Susilo *et al.*, 2020; Wiersinga *et al.*, 2020). Struktur *protein spike* (S) pada SARS-CoV-2 akan berikatan pada reseptornya pada saluran napas yaitu, *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2)(Wiersinga *et al.*, 2020). Tipe 2 *transmembrane serine protease* (TMPRSS2) yang terdapat pada sel *host*, membantu memfasilitasi ikatan antara virus dan membran sel *host*. ACE2 dan TMPRSS2 diekspresikan pada sel host, khususnya pada sel epitel alveolar tipe II(Wiersinga *et al.*, 2020).

Siklus hidup dari virus SARS-CoV-2 dengan sel host dimulai dari *attachment* virus dan sel host melalui ikatan antara spike protein dan respetor nya yaitu ACE2. Setelah mengalami *attachment*, virus akan mengalami endositosis dan masuk ke

dalam sel host yang kemudian mengalami *uncoating*, dimana akan menyebabkan genome dari virus keluar ke sitoplasma sel *host*(Yuki, Fujiogi dan Koutsogiannaki, 2020). Genome SARS-CoV-2 yang merupakan *positive single-stranded RNA virus* akan ditranslasikan oleh ribosom sel *host* menjadi dua polyprotein yaitu polyprotein 1a (pp1a) dan polyprotein 1b (pp1b)(Yuliana, 2020). dua polyprotein tersebut akan mengalami proteolysis menjadi *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRP) yang kemudian akan membentuk struktur *replicate-transcribed complex* yang akan mentranskripsi dan mereplikasi *positive single-stranded RNA* menjadi *negative single-stranded RNA*(Atri *et al.*, 2020). *negative single-stranded RNA* akan ditranskripsi dan direplikasikan oleh RdRP menjadi subgenomic mRNA dan *positive single-stranded RNA*. Subgenomic mRNA akan ditranslasi menjadi protein struktural dan protein non-struktural(Atri *et al.*, 2020). Protein structural ini terdiri atas protein S, N, M, dan E(Yuliana, 2020). protein S, M, dan E akan berkembang di reticulum endoplasma sedangkan protein N akan bergabung dengan genom RNA di sitoplasma(Adnan *et al.*, 2020). Kemudian partikel virus baru yang merupakan gabungan dari genom RNA dan protein structural akan tumbuh pada badan golgi. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel akan bergabung dengan membrane plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru(Adnan *et al.*, 2020; Atri *et al.*, 2020; Susilo *et al.*, 2020).

2.1.2.1 Sistem imun non-spesifik/*innate immune system*

Menurut jurnal yang ditulis oleh Septyaningtrias dkk., 2020. Pada saat terinfeksi *coronavirus*, sel yang terinfeksi mendekripsi *pathogen-associated*

molecular patterns (PAMPs) dari virus melalui *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) seperti *Toll-Like Receptors* (TLRs) yang dimiliki sel host. Sebagai virus *single-stranded RNA*, TLRs yang berperan adalah TLR7 dan TLR8 yang kemudian akan merangsang pembentukan sitokin proinflamasi dan interferon- α dan interferon- β yang akan menghambat replikasi dari virus dan merangsang system imun adaptif.

2.1.2.2 Sistem Imun Spesifik/*adaptive immune system*

Respon dari system imun adaptif dimulai dari presentasi antigen oleh MHC I pada sel T melalui *antigen presentation cell* (APC) yaitu makrofag dan sel dendritic(Septyaningtrias dkk., 2020). sel T teraktifasi dan berproliferasi menjadi sel T CD4+ dan CD8+. Sel T CD4+ atau sel T helper mengaktifasi sel B untuk berproliferasi pada sel plasma dan membentuk antibody spesifik terhadap virus sedangkan sel T CD8+ membunuh sel yang terinfeksi(Yuki dkk., 2020). Pada pasien COVID-19 terutama dengan kasus berat, akan ditemukan hasil laboratorium berupa lymphopenia, dimana terdapat penurunan dari kadar CD4+, CD8+, sel *Natural Killer* (NK), dan sel B (Huang *et al.*, 2020). Terdapat beberapa mekanisme yang dapat menyebabkan limfopenia tersebut: (i) SARS-CoV-2 dapat langsung menginfeksi sel T dan makrofag, seperti pada infeksi SARS-CoV(Perlman *et al.*, 2005), yang dapat menjadi hipotesis bahwa ekspresi reseptor ACE2 pada limfosit terutama pada sel T, menginduksi masuknya SARS-CoV-2 (Yang *et al.*, 2020). (ii) Penelitian lain juga menunjukkan bahwa penurunan kadar sel T berhubungan dengan kadar TNF- α , IL-6, dan IL-10, mengindikasikan bahwa peningkatan kadar sitokin proinflamasi dapat menyebabkan penurunan dan kelelahan dari sel T seiring dengan perkembangan

penyakit (Moon, 2020). (iii) SARS-CoV-2 dapat secara langsung meninfeksi organ limfatik seperti lien dan limfonodus, dengan manifestasi klinis berupa, atrofi lien dan necrosis limfo nodus, yang akan berlanjut menyebabkan limfopenia (Cao, 2020).

2.1.3 Derajat Keparahan COVID-19

Berdasarkan Pedoman Pencegahan dan Pengendalian *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19), derajat keparahan COVID-19 dibedakan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat, dan kritis. (KEMENKES, 2020)

1. Tanpa gejala

Pasien tidak menunjukkan gejala apapun

2. Sakit ringan

Pasien dengan gejala non-spesifik seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, malaise, sakit kepala, nyeri otot. Perlu waspada pada usia lanjut dan *immunocompromised* karena gejala dan tanda tidak khas

3. Sakit sedang

Pasien remaja atau dewasa dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, dyspnea, napas cepat) dan tidak ada tanda pneumonia berat.

Anak dengan pneumonia ringan mengalami batuk atau kesulitan bernapas + napas cepat: frekuensi napas < 2 bulan, $\geq 60x/\text{menit}$; 2-11 bulan, $\geq 50x/\text{menit}$; 1-5 tahun, $\geq 40x/\text{menit}$ dan tidak ada tanda pneumonia berat.

4. Sakit berat

Pasien remaja atau dewasa dengan demam atau dalam pengawasan infeksi saluran napas, ditambah satu hari: frekuensi napas $>30x/\text{menit}$, distress pernapasan berat atau saturasi oksigen (SpO_2) $<90\%$ pada udara kamar.

Pasien anak dengan batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini:

- Sianosis sentral atau $\text{SpO}_2 <90\%$;
- Distress pernapasan berat (seperti mendengkur, tarikan dinding dada yang berat);
- Tanda pneumonia berat: ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang.

Tanda lain dari pneumonia yaitu: tarikan dinding dada, takipnea :

- <2 bulan, $\geq60x/\text{menit}$;
- 2-11 bulan, $\geq50x/\text{menit}$;
- 1 - 5 tahun, $\geq40x/\text{menit}$;
- >5 tahun, $\geq30x/\text{menit}$.

Diagnosis ini berdasarkan klinis; pencitraan dada dapat membantu penegakkan diagnosis dan dapat menyingkirkan komplikasi.

5. Kritis

Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis.

Menurut Pedoman Diagnosis dan Pengobatan Pneumonia *Coronavirus* Baru (versi percobaan7) yang diterbitkan oleh Komisi Kesehatan Nasional China (*People's Republic of China*, 2020), pasien dengan kasus berat didefinisikan sebagai berikut :

1. Distress pernapasan ($\geq 30x/\text{menit}$);
2. Saturasi oksigen $\leq 93\%$;
3. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$;
4. Peningkatan sebanyak $>50\%$ di keterlibatan area paru-paru pada pencitraan thoraks dalam 24-48 jam.

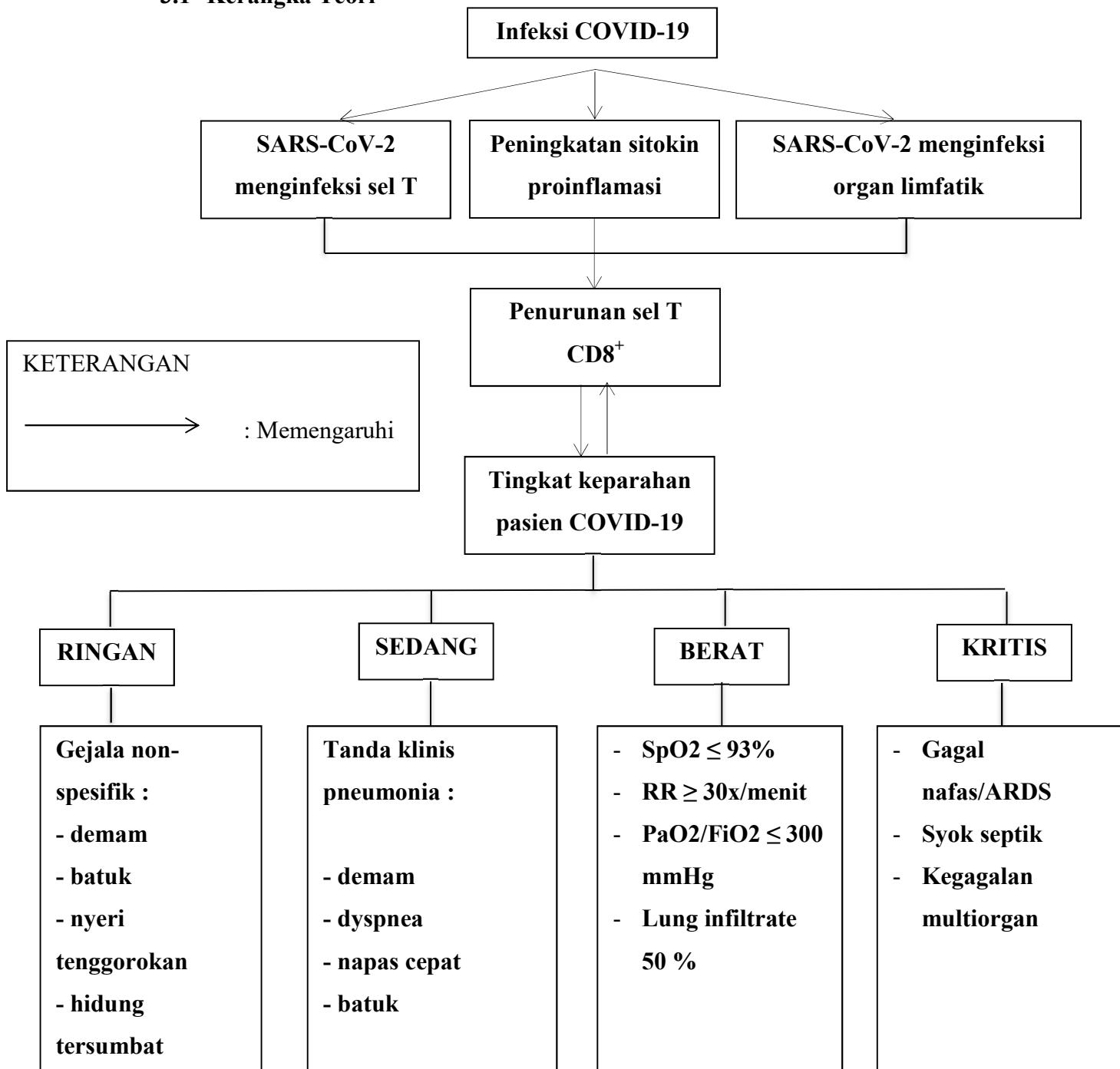
2.2 Pemeriksaan CD8⁺

Pemeriksaan dari sel T CD8⁺ salah satunya dilakukan dengan cara *flowcytometry*, dimana sampel darah EDTA sebanyak 2 ml diambil dari pasien kemudian diperiksa dengan *flowcytometry* dan kemudian dianalisis. Masing-masing sel imun, salah satunya sel T CD8⁺ mempunyai tanda khusus pada permukaan sel tersebut yang dapat secara spesifik terikat pada antibody monoklonal yang terdapat pada system *flowcytometry* sehingga dapat mengidentifikasi sel T CD8⁺ (Wang *et al.*, 2020b). Nilai normal dari sel T CD8⁺ berdasarkan penelitian yang dilakukan Lou dkk., (2020) adalah 190-1140 sel/ μl .

BAB III

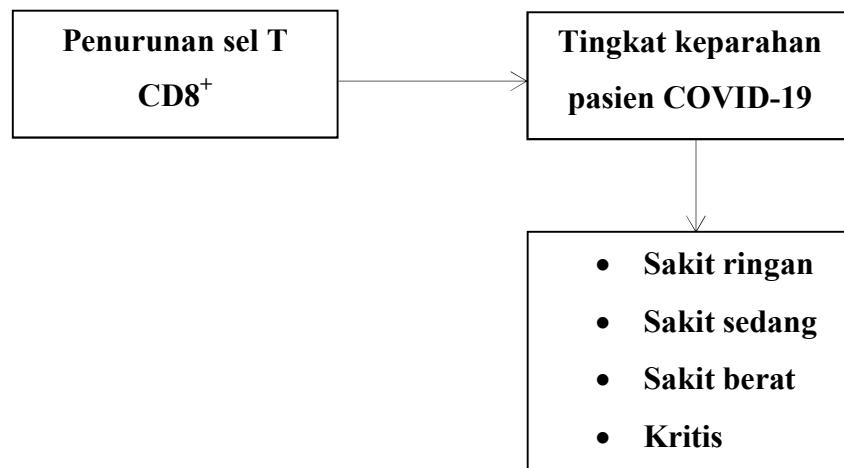
KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori



Gambar 3.1 Diagram Kerangka Teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Diagram Kerangka Konsep