

PLATELETCRIT, RASIO PLATELETCRIT NEUTROFIL, DAN RASIO PLATELETCRIT LIMFOSIT: PREDIKTOR KEMATIAN PADA PASIEN SINDROMA KORONER AKUT (SKA) DENGAN CORONAVIRUS DISEASE-19 (COVID-19)

PLATELETCRIT, PLATELETCRIT NEUTROPHIL RATIO, AND PLATELETCRIT LYMPHOCYTE RATIO: NOVEL PREDICTORS OF IN-HOSPITAL MORTALITY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)

LEVINA TRI RATANA



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**PLATELETCRIT, RASIO PLATELETCRIT NEUTROFIL, DAN
RASIO PLATELETCRIT LIMFOSIT: PREDIKTOR KEMATIAN
PADA PASIEN SINDROMA KORONER AKUT (SKA) DENGAN
CORONAVIRUS DISEASE-19 (COVID-19)**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular

Disusun dan diajukan oleh

LEVINA TRI RATANA

NIM

C 165171004

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

Commented [WB1]: Nama penulis tidak disingkat dan ditulis tanpa gelar kesarjanaan

Lengkapi NIM

PLATELETCRIT, RASIO PLATELETCRIT NEUTROFIL, DAN RASIO PLATELETCRIT LIMFOSIT: PREDIKTOR KEMATIAN PADA PASIEN DENGAN SINDROMA KORONER AKUT (SKA) DENGAN CORONAVIRUS DISEASE-19 (COVID-19)

NAMA: LEVINA TRI RATANA

NIM: C.165171004

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi PPDS 1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran


Universitas Hasanuddin
pada tanggal 00 Mei 2022


dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

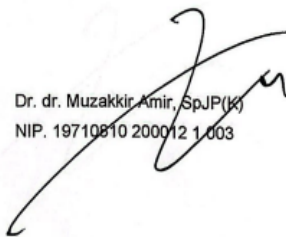
Pembimbing Pendamping


Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP(K)
NIP. 19500329 197612 1 001

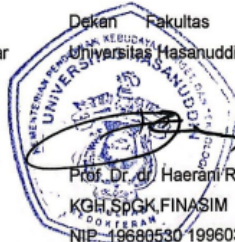

dr. Hendrik Tandean, SpPD-KKV
NIP. 1960003251986101001

Ketua Program Studi
PPDS 1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP(K)
NIP. 19710810 200012 1 003


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, SpPD-
KGH, SpGK, FINASIM
NIP. 19680530 199603 2 001



**PLATELETCRIT, RASIO PLATELETCRIT NEUTROFIL, DAN RASIO
PLATELETCRIT LIMFOSIT: PREDIKTOR KEMATIAN PADA PASIEN
DENGAN SINDROMA KORONER AKUT (SKA) DENGAN CORONAVIRUS
DISEASE-19 (COVID-19)**

Disusun dan diajukan oleh :

LEVINA TRI RATANA

Nomor Pokok : C165171004

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian Akhir

pada tanggal 24 Mei 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK,
SpJP(K)
NIP. 19500329 197612 1 001

dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV
NIP. 1960003251986101001

Ketua Program Studi Jantung dan
Pembuluh Darah,
Universitas Hasanuddin

Ketua Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular,
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Muzakir Amir, Sp.JP(K)
NIP. 19710810 200012 1 003

Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP(K)
NIP. 19660721 199603 1 004

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Plateletcrit, Rasio Plateletcrit Neutrofil, dan Rasio Plateletcrit Limfosit: Prediktor Kematian pada Pasien Sindroma Koroner Akut (SKA) dengan Coronavirus Disease-19 (COVID-19)" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP(K) sebagai Pembimbing Utama dan dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin

Makassar, 22 Mei 2022



Levina Tri Ratana

C 165171004

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada

Tanggal 24 Mei 2022

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

No.4443/UN4.6.1/KEP/2022, tanggal 21 Maret 2022

Ketua : Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K)

Anggota : 1. dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV
2. Dr. dr. Muzakkir Amir SpJP(K)
3. Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, SpP(K)
4. dr. Asvin Nurulita, M.Kes, SpPK(K)
5. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM

Ucapan Terima Kasih

Commented [WB2]: Bisa diedit sesuai keinginan

Dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, atas segala berkat, karunia, dan lindungan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan Magister dan Spesialis pada Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Saya menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan baik isi maupun bahasanya, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan demi perbaikan selanjutnya.

Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP(K), dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV, Dr. dr. Muzakir Amir, SpJP(K), Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, SpP(K), dr. Asvin Nurulita, SpPK(K), Dr. dr. Muh Alfian Zainuddin, MKM atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
3. dr. Uleng Bahrn, Sp.PK (K), Ph.D, Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
4. Kepala Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP(K), Sekretaris Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dr. Akhtar Fajar Muzakir, SpJP(K), Ketua Program Studi Dr. dr. Muzakir Amir, SpJP(K), Sekretaris

- Program Studi, dr. Az Hafid Nashar, SpJP(K) yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
5. Penasihat akademik penulis Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, SpPD, SpJP(K) yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
 6. Guru penulis, seluruh Guru Besar, Konsultan, dan Staf Pengajar Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar: Prof. dr. Junus Alkatiri, SpPD-KKV, SpJP (K), Prof. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP (K), Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K), dr. Yulius Patimang, SpA, SpJP (K), dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV, dr. Muh. Nuralim Mallapasi, Sp.B, Sp.BTKV, dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K), dr. Almudai, Sp.PD, Sp.JP, dr. Zaenab Djafar, Sp.PD, Sp.JP, M.Kes, dr. Andi Alief Utama Armyn, M.Kes, Sp.JP (K), dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP (K), dr. Az Hafid Nashar, SpJP (K) yang senantiasa penuh kesabaran dan keikhlasan memberikan ilmu, wawasan, pengalaman, bimbingan serta motivasi bagi penulis selama menempuh pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
 7. dr. Muh Firdaus Kasim, MSc yang telah membimbing proposal penelitian hingga selesai ujian proposal dan memberikan masukan selama pengolahan data
 8. Teman sejawat peserta PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular khususnya angkatan Juli 2017, dr. Fidya Mayastri, dr. Zulkarnain, dr. La Ode Muhammadin, dr. Lia Susanti, dr. Andi Renata, dr. Dervin Ariansyah atas bantuan dan kerja samanya selama proses pendidikan.
 9. Paramedis dan staf Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular di seluruh rumah sakit jejaring atas kerja samanya selama penulis mengikuti pendidikan.
 10. Kedua orang tua penulis drg. Entjun Setiawan dan drg. Nany Wahyuning, serta mertua penulis dr. Agni Anastasia Sahulata, SpKK, telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.

11. Suami tercinta dr. Timothy Yusuf Sangian, beserta buah hati terkasih Caca yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, pengorbanan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
12. Kakak kandung penulis Ir. Hans Afriandy Setiawan dan Aditya Firmansyah Setiawan, SE, Adik ipar Budiman, saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
13. Senior terkasih, dr. Edy Kurniawan, dr. Paskalis Indra Suryajaya, dr. Abdul Ghofur, dr. Nirsyad Saphiro, dr. Maya Shofia, dr. Adelaide Adiwana yang telah membimbing dan memberikan semangat kepada penulis.
14. Junior terkasih, dr. Aulia Thufael, dr. Tito Armando, dr. Hasnawiah, dr. Hendry Yoseph, dr. Nur Arwita Rahayu, dr. Dwi Widya, dr. Hafiz Idul, dr. Deni Syamsuddin, dr. Jacky Hartanto, dr. Fathlina, dan dr Zulkifli Bachmid yang telah membantu penulis selama masa penulisan tesis ini.
15. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.
16. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis ini memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Kardiologi dan Kedokteran Vaskular pada khususnya di masa yang akan datang.

Penulis

Levina Tri Ratana

ABSTRAK

Levina Tri Ratana. ***Plateletcrit, Rasio Plateletcrit Neutrofil, dan Rasio Plateletcrit Limfosit: Prediktor Kematian pada Pasien Sindroma Koroner Akut (SKA) dengan Coronavirus Disease-19 (COVID-19) di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar*** (dibimbing oleh Peter Kabo, Pendrik Tandean, Muzakkir Amir, Irawaty Djaharuddin, Asvin Nurulita, Muh. Alfian Zainuddin)

Platelet, neutrofil, dan limfosit merupakan sel yang memainkan peranan sentral dalam patofisiologi sindroma koroner akut maupun Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). Stratifikasi risiko dibutuhkan untuk mengetahui kelompok pasien dengan risiko kematian tinggi. Penelitian ini bertujuan mempelajari peran *plateletcrit* dan parameter baru berupa rasio *plateletcrit* neutrofil, dan rasio *plateletcrit* limfosit sebagai prediktor kematian *in-hospital* pada pasien sindroma koroner akut dengan COVID-19. Penelitian dilakukan pada pasien sindroma koroner akut dengan COVID-19 terkonfirmasi yang dirawat di ruang isolasi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo pada bulan April 2020-Februari 2022. Terdapat total 54 pasien sindroma koroner akut dengan COVID-19. Angka mortalitas pasien sebesar 20.4%. Parameter *plateletcrit* dan hitung jenis neutrofil lebih tinggi, sedangkan parameter limfosit lebih rendah pada pasien meninggal dibandingkan pasien hidup. Rasio *plateletcrit* neutrofil dan rasio *plateletcrit* limfosit lebih tinggi pada pasien meninggal dibandingkan pasien hidup. *Plateletcrit*, rasio *plateletcrit* neutrofil, dan rasio *plateletcrit* limfosit merupakan prediktor mortalitas *in hospital* yang baik. Rasio *plateletcrit* limfosit dengan *cut-off* 0.915 merupakan prediktor yang lebih baik dibandingkan *plateletcrit* secara individu (AUC 0.915, $p < 0,001$ vs AUC 0.888, $p < 0,001$), dengan sensitivitas 81.8%, spesifitas 81.2%, dan *hazard ratio* 7.192.

Kata kunci: COVID-19, mortalitas, prediktor, sindroma koroner akut

ABSTRACT

Levina Tri Ratana. ***Plateletcrit, Plateletcrit Neutrophil Ratio, and Plateletcrit Lymphocyte Ratio: Novel Predictors of In-Hospital Mortality in Patients with ACS and COVID-19*** (supervised by Peter Kabo, Pendrik Tandean, Muzakkir Amir, Irawaty Djaharuddin, Asvin Nurulita, Muh. Alfian Zainuddin).

Platelets, neutrophils, and lymphocytes are the central players in the pathophysiology of acute coronary syndrome (ACS) and Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). Risk stratification to determine patients needing more meticulous observation is important due to the critical nature of the two entities. This research aims to learn the role of *plateletcrit*, and novel parameters *plateletcrit:neutrophil* ratio and *plateletcrit:lymphocyte* ratio as a predictor of in-hospital mortality in patients ACS with COVID-19 confirmed status. Fifty four patients hospitalized in April 2020-February 2022 with ACS and COVID-19 were enrolled. Mortality rate in this study was 20.4%. *Plateletcrit* and neutrophil count is higher in *non-survivors*, while lymphocyte count was lower. *Plateletcrit*, *plateletcrit:neutrophil* ratio, and *plateletcrit:lymphocyte* ratio is a potential in-hospital mortality predictor for patients with ACS and COVID-19. *Plateletcrit* lymphocyte ratio with cut-off 0.915 is a better predictor compared to *plateletcrit* alone ((AUC 0.915, $p < 0,001$ vs AUC 0.888, $p < 0,001$) with sensitivity of 81.8%, specificity 81.2%, and hazard ratio 7.192.

Keywords: COVID-19, predictor, mortality, acute coronary syndrome

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK.....	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN, ISTILAH, DAN LAMBANG.....	xvii
BAB I	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II	5
2.1. Sindroma Koroner Akut (SKA).....	5
2.2. Corona Virus Disease 2019 (COVID-19).....	7
2.3. Platelet dan <i>Plateletcrit</i>	10
2.4. Neutrofil.....	12
2.5. Limfosit.....	14
2.6. Pemeriksaan Hitung Jenis	17
2.7. Kerangka Teori.....	18
2.8. Kerangka Konsep.....	18
BAB III	19
3.1. Rancangan Penelitian	19
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	19
3.3. Populasi Penelitian	19
3.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	19
3.5. Perkiraan Jumlah Sampel.....	19
3.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	20

3.7. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	20
3.8. Alur Penelitian	21
3.9. Cara Kerja	21
3.10. Variabel Penelitian	21
3.11. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	22
3.12. Pengolahan Data dan Analisis Data.....	25
BAB IV.....	26
4.1. Hasil	26
4.2. Pembahasan	36
BAB V.....	41
5.1. Kesimpulan.....	41
5.2. Saran.....	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN: HASIL OLAH DATA PENELITIAN	52

DAFTAR TABEL

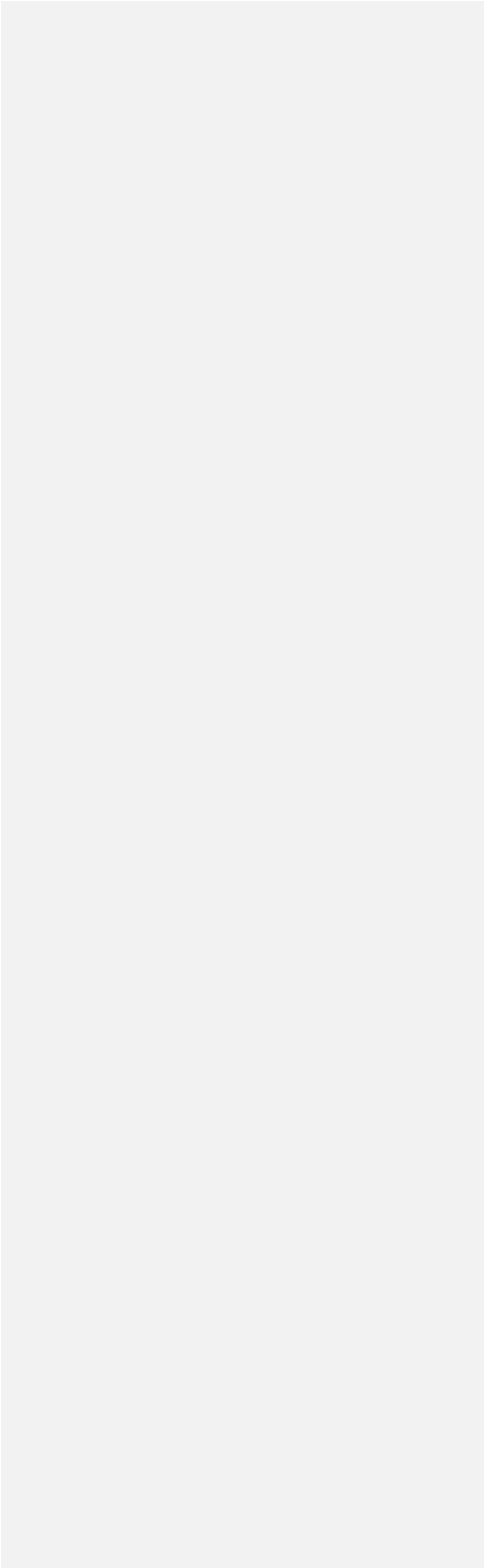
Nomor urut	Halaman
1. Tabel 4.1 Karakteristik dasar subjek penelitian berdasarkan luaran pada akhir masa perawatan.....	26
2. Tabel 4.2 Karakteristik parameter laboratorium subjek penelitian saat admisi berdasarkan luaran pada akhir masa perawatan	28
3. Tabel 4.3 Perubahan nilai <i>plateletcrit</i> pada kontrol per 3 hari selama masa perawatan pada pasien hidup dan meninggal.....	29
4. Tabel 4.4 Perbandingan AUC dan nilai p ketiga parameter pada subjek penelitian	32
5. Tabel 4.5 Rerata kesintasan pasien berdasarkan nilai <i>plateletcrit</i> admisi.....	32
6. Tabel 4.6 Rerata kesintasan pasien berdasarkan nilai rasio <i>plateletcrit</i> : neutrofil admisi.....	33
7. Tabel 4.7 Rerata kesintasan pasien berdasarkan nilai rasio <i>plateletcrit</i> : limfosit admisi	35

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Spektrum Klinis ACoVCS	9
2. Disregulasi sel TH pada SKA	16
3. Kurva boxplot yang menunjukkan perubahan distribusi sentral nilai <i>plateletcrit</i> pada kontrol per 3 hari selama masa perawatan pada pasien hidup (penyintas) dan meninggal (non-penyintas).....	30
4. ROC dari <i>plateletcrit</i> , rasio <i>plateletcrit</i> :neutrofil, dan rasio <i>plateletcrit</i> limfosit pada subjek penelitian.....	31
5. Kurva Kaplan-Meier sebagai survival analysis pasien berdasarkan <i>plateletcrit</i> dengan cut-off 0,195	33
6. Kurva Kaplan-Meier sebagai survival analysis pasien berdasarkan rasio <i>plateletcrit</i> : neutrofil dengan cut-off 0,012.	34
7. Kurva Kaplan Meier yang menunjukkan perbedaan kesintasan pada pasien dengan nilai <i>plateletcrit</i> :limfosit $\leq 0,043$ dan $>0,043$, nilai p 0,00.....	35

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil pengolahan data dengan SPSS.....51



DAFTAR SINGKATAN, ISTILAH, DAN LAMBANG

Istilah/Lambang/Singkatan	Arti dan penejelasan
ACE-2	Angiotensin Converting Enzym-2
ACoVCS	Acute Coronavirus Cardiovascular Syndrome
ACS	Acute Coronary Syndrome
AHA	American Heart Association
AMI	Acute Myocardial Injury
APC	Antigen Presenting Cells
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AUC	Area Under Curve
AOR	Adjusted Odd Ratio
CK-MB	Creatine Kinase Myocardial Band
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
CRAMP	Cathelicidin-related Antimicrobial Peptide
CRP	C-Reactive Protein
CXCL	C-X-X Motif Chemokine 12
DC	Direct Current
dL	Desiliter
DM	Diabetes Mellitus
EKG	Elektrokardiografi
FAH	Fumarylacetoacetase
GPI	Glucose-6-Phosphate Isomerase
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Event
HbA1c	Hemoglobin A1c
HHD	Hypertensive Heart Disease
ICU	Intensive Care Unit
IFN	Interferon
ISPA	Infeksi Saluran Pernapasan Akut
K-EDTA	K-Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
Kg	Kilogram
LED	Laju Endap Darah

MACE	Major Adverse Cardiac Event
MCP	Monocyte-Chemoattractant Protein
MHC	Major Histocompatibility C
mL	Mililiter
MPV	Mean Platelet Volume
NETs	Neutrophil Extracellular Traps
NK	Natural Killer
NLR	Neutrophil Lymphocyte Ratio
NSTEACS	Non ST-segment Elevation ACS
NSTEMI	Non-ST Elevation Myocardial Infarct
ORR	Overall Relative Risk
PCT	<i>Plateletcrit</i>
PDIA3	Protein Disulfide-Isomerase A3
PDW	Platelet Distribution Width
PHEIC	Public Health Emergency of International Concern
PT	Prothrombin Time
RANTES	Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted
RBC	Red Blood Cell
RF	Radio Frequency
RNA	Ribonucleic Acid
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Relative Risk
RT-PCR	Real Time Polymerase Chain Reaction
SAA1	Serum Amyloid A-1 Protein
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
SGOT	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
SKA	Sindroma Koroner Akut
SOD1	Superoxide Dismutase 1
SPSS	Statistical Package for Social Science
STEMI	ST-segment Elevation Myocardial Infarct

SYNTAX	Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery
TFH	T Follicular Helper
TH	T-Helper
TMPRSS-2	Transmembrane Serine Protease-2
Treg	T-regulatory
UAP	Unstable Angina Pectoris
UDMI	Universal Definition of Myocardial Infarction
uL	Unit liter
vWF	von Willebrand Factor
WBC	White Blood Cell
WHO	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Acute Coronary Syndrome (ACS) atau Sindroma Koroner Akut (SKA) meliputi spektrum gangguan klinis yang disebabkan oleh iskemik atau infark miokardium akibat penurunan aliran darah koroner secara tiba-tiba (Kurup dan Patel, 2017). SKA mengacu kepada dua kelompok pasien berdasarkan elektrokardiografi (EKG): pasien dengan nyeri dada akut yang disertai elevasi segmen ST persisten (lebih dari 20 menit) yang disebut dengan *ST-segment elevation myocardial infarct (STEMI)* dan pasien dengan nyeri dada akut tanpa disertai elevasi segmen ST, yang dikenal dengan *non ST-segment elevation ACS (NSTEMACS)* (Collet JP et al., 2021, Ibanez B et al., 2017). Berdasarkan *4th Universal Definition of Myocardial Infarction (UDMI)*, terdapat beberapa mekanisme patofisiologi pada infark miokardium, yaitu infark miokardium tipe 1, tipe 2, dan tipe 3-5. Mekanisme klasik yang terjadi pada SKA adalah infark miokardium tipe 1, yang ditandai dengan ruptur, ulserasi, fisura, atau erosi pada plak aterosklerotik. Ruptur plak memicu aktivasi kaskade koagulasi, yang pada akhirnya menghasilkan thrombus intraluminal pada satu atau lebih cabang arteri koroner yang menyebabkan berkurangnya aliran darah miokardium dan/atau embolisasi distal yang berujung pada nekrosis miokardium (Thygesen K et al., 2019).

Saat ini, dunia sedang menghadapi pandemi yang mengubah pelayanan kesehatan di seluruh dunia. *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)* pertama kali teridentifikasi pada Desember 2019 di Wuhan, Cina (Jin et al., 2020, Lu et al., 2020). Pada awal gelombang pertama pandemi, telah dikenali bahwa infeksi SARS-CoV-2 berhubungan dengan komplikasi trombosis arteri dan vena. Lebih lanjut lagi, telah diketahui bahwa risiko infark miokardium meningkat dua kali lipat pada 7 hari pertama setelah diagnosis COVID-19 (Helms et al., 2020). Komplikasi sistem kardiovaskular pada COVID-19 telah dikenali dan pada bulan Juni 2020, *American Heart Association (AHA)* mendeskripsikan komplikasi kardiovaskular spesifik pada COVID-19 sebagai *Acute Coronavirus Cardiovascular Syndrome (ACoVCS)*, yang di dalamnya termasuk SKA pada COVID-19 (Hendren et al., 2020). Sindrom ini menunjukkan interaksi kuat antara sistem inflamasi dan sistem koagulasi, inflamasi dapat merusak endotel secara langsung, menginisiasi proses

pembekuan, mengurangi aktivitas antikoagulan natural, dan merusak sistem fibrinolisis alami. Sitokin proinflamasi menginduksi ekspresi *tissue factor*, memfasilitasi interaksi antara monosit dengan sel endotelium, meningkatkan produksi platelet trombogenik, menurunkan konsentrasi antitrombin, dan menyebabkan *downregulation* jalur antikoagulasi natural; dan ketika kontrol koagulasi hilang, terjadi promosi inflamasi. Platelet menghasilkan mediator proinflamasi dengan konsentrasi tinggi, yang dapat berpartisipasi dalam meningkatkan respons inflamasi. Kompleks antara *tissue factor* dan *factor VIIa* dapat menginduksi efek proinflamasi pada makrofag, dan fibrin berpartisipasi dalam regulasi beberapa aspek respons inflamasi (Esmon, 2005). Interaksi dua arah antara respons inflamasi dan sistem koagulasi ini memperburuk prognosis pasien dengan COVID-19 dan SKA. Berbagai penelitian telah menyimpulkan peningkatan angka mortalitas pada pasien COVID-19 dan infark miokardium, baik akibat *cytopathic effect* (perubahan atau kelainan struktur setelah infeksi) virus pada sel endotel, peningkatan risiko trombosis vaskular, maupun deviasi dari protokol revaskularisasi awal dan kurangnya *monitoring* akibat pencegahan penularan virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) pada tenaga kesehatan (Fanaroff, Garcia, dan Giri, 2021, Saad, 2021).

SKA dan COVID-19 merupakan dua penyakit dengan angka mortalitas yang tinggi, sehingga berbagai penelitian untuk stratifikasi risiko, baik dengan parameter klinis maupun laboratorium telah dilakukan untuk memprediksi luaran pada kelompok pasien tersebut. Platelet sebagai komponen utama homeostasis primer memainkan peran sentral pada SKA. Platelet bersirkulasi dalam kondisi hiperaktif pada pasien SKA dan jumlah *platelet-derived microparticles* dan *chemokines* yang bersumber dari platelet meningkat sejalan dengan jumlah kerusakan miokardium (Adamski et al., 2019, Maguire et al., 2020). Aktivasi platelet sebagai kejadian hulu pada SKA mendorong banyak peneliti untuk mempelajari platelet dan indeks platelet sebagai prediktor luaran pada pasien SKA. Peningkatan massa absolut platelet, yang ditandai dengan parameter *plateletcrit*, menandai peningkatan aktivitas protrombotik dan proinflamasi yang secara teoretis meningkatkan risiko luaran buruk pada pasien dengan SKA. Pemikiran teoretis ini sejalan dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan pada populasi pasien dengan SKA. *Plateletcrit* diketahui berhubungan dengan syok kardiogenik, penggunaan inotropik, dan ejeksi fraksi ventrikel kiri (Cetin et al., 2017). Pada penelitian lain, *plateletcrit* diketahui meningkat pada pasien dengan

high thrombus burden pada angiografi (Ugur et al., 2014). *Plateletcrit* telah diketahui sebagai prediktor independen mortalitas jangka pendek selain umur, diabetes mellitus, kelas Killip, ejeksi fraksi, dan tingkat CK-MB (Keskin et al, 2020). Peningkatan mortalitas jangka panjang juga telah dipelajari pada pasien STEMI dengan jumlah *plateletcrit* yang meningkat (Ugur et al., 2014).

Interaksi antara sistem koagulasi dan respons inflamasi juga mendorong penelitian mengenai parameter inflamasi sebagai prediktor luaran pada pasien SKA. Neutrofil adalah leukosit pertama yang ditemukan pada area yang rusak. Aktivasi neutrofil memproduksi mediator inflamasi yang meregulasi respons terhadap kerusakan jaringan. Pada lokasi infark, neutrofil melepaskan radikal bebas yang semakin merusak kardiomyosit. Neutrofil juga melepaskan proteoenzim yang membantu pembersihan infark dan memperkuat rekrut sel imun, terutama makrofag (Ong et al., 2018, Chen et al., 2018). Limfosit memainkan peran penting pada *remodelling* miokardium pasca inflamasi. *CD4+ regulatory T cells* merupakan subset limfosit antiinflamasi. Sel T penting untuk rekrut makrofag proangiogenik dan pembentukan arteri kolateral (Chen et al., 2018). Neutrofil sebagai penanda inflamasi berkelanjutan dan limfosit sebagai penanda imunoregulasi, dalam bentuk rasio neutrofil limfosit telah diketahui dapat menjadi prediktor luaran pada pasien dengan SKA (Azab et al., 2010, Nunez et al., 2008, Park et al., 2013, Arbel et al., 2014, Chen et al., 2018). Pada pasien dengan COVID-19, *plateletcrit* dan rasio neutrofil limfosit juga telah terbukti menjadi prediktor mortalitas jangka pendek dan jangka panjang (Taj et al., 2021, Alberca et al., 2021).

Parameter *plateletcrit*, neutrofil, dan limfosit telah menjadi marka prognostik pada kasus SKA dan COVID-19 secara terpisah. Penelitian mengenai ketiga parameter laboratorium ini pada populasi ACoVCS dengan subset SKA belum pernah dilakukan sebelumnya. Lebih lanjut lagi, mengingat ACoVCS terjadi sebagai akibat dari interaksi antara sistem koagulasi dan respons inflamasi, peneliti tertarik untuk menggabungkan *plateletcrit*, sebagai penanda sistem koagulasi, dan neutrofil dan limfosit, sebagai penanda respons inflamasi, dalam sebuah rasio, yaitu rasio *plateletcrit* neutrofil dan rasio *plateletcrit* limfosit dalam usaha untuk menemukan prediktor luaran yang lebih baik pada pasien ACoVCS dengan subset SKA.

1.2. Rumusan Masalah

“Bagaimana peran parameter *plateletcrit*, rasio *plateletcrit* neutrofil, dan rasio *plateletcrit* limfosit sebagai prediktor mortalitas *in-hospital* pada pasien SKA dengan COVID-19?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui peran parameter *plateletcrit*, rasio *plateletcrit* neutrofil, dan rasio *plateletcrit* limfosit sebagai prediktor mortalitas *in-hospital* pada pasien SKA dengan infeksi COVID-19.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui gambaran parameter *plateletcrit*, rasio *plateletcrit* neutrofil, dan rasio *plateletcrit* limfosit admisi pada pasien SKA dengan infeksi COVID-19
- b. Mengetahui akurasi *plateletcrit*, rasio *plateletcrit* neutrofil, dan rasio *plateletcrit* limfosit sebagai prediktor kematian *in-hospital* pada pasien SKA dengan infeksi COVID-19
- c. Mengetahui perbedaan kesintasan *in-hospital* berdasarkan *cut-off* *plateletcrit*, rasio *plateletcrit* neutrofil, dan rasio *plateletcrit* limfosit pada pasien SKA dengan infeksi COVID-19

1.4. Manfaat Penelitian

1. Pengembangan ilmu pengetahuan

Penelitian ini menjadi salah satu sumber referensi dalam memperluas pengetahuan mengenai utilisasi parameter hematologi rutin dalam memprediksi mortalitas pada pasien SKA dengan COVID-19

2. Komponen dalam usaha penurunan angka mortalitas dan morbiditas COVID-19

Penelitian ini dapat memberikan hasil yang membantu dalam proses penatalaksanaan pasien COVID-19. Indeks platelet tersedia secara luas dan diharapkan dapat membantu stratifikasi pasien COVID-19 dengan SKA. Hal ini kemudian diharapkan dapat menambah efektivitas strategi dalam tatalaksana COVID-19 dan menurunkan angka mortalitas akibat COVID-19.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sindroma Koroner Akut (SKA)

SKA adalah suatu istilah yang meliputi spektrum gangguan klinis akibat infark atau iskemik miokardium, yang secara klinis muncul sebagai *unstable angina pectoris* (UAP), *non-ST elevation myocardial infarct* (NSTEMI), dan STEMI (Kurup dan Patel, 2017, Thygesen et al., 2019).

Studi post-mortem menunjukkan bahwa ruptur/fisura plak menyebabkan infark miokardium fatal. Temuan ini mengarah pada plak yang terganggu dengan risiko ruptur tinggi yang ditandai dengan inti lemak sentral, banyak sel inflamasi, sedikit sel otot polos, dengan *fibrous cap* tipis (Finn et al., 2010). Kemajuan teknologi dan penggunaan pencitraan intravaskular saat ini menunjukkan terdapat setidaknya 4 jalur patofisiologi SKA. Mekanisme ini dapat terjadi bersamaan atau saling memicu satu sama lain, tetapi secara sederhana dapat diklasifikasikan menjadi: ruptur plak dengan inflamasi sistemik, ruptur plak tanpa inflamasi sistemik, erosi plak, dan plak tanpa trombus (Crea dan Libby, 2017).

Pada ruptur plak dengan inflamasi, biomarker inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP) ditemukan meningkat. Sel inflamasi adalah salah satu regulator penting dari kekuatan *fibrous cap* dan potensi trombogenik *lipid core*. Makrofag kemungkinan merupakan salah satu sel yang memainkan peranan penting pada ruptur *fibrous cap*. Saat makrofag teraktivasi, sel ini menghasilkan enzim *matrix metalloproteinase* dan *cathepsin* yang dapat mendegradasi matriks ekstrasel. Peningkatan jumlah proteinase atau penurunan inhibitor dari enzim ini dapat meningkatkan penghancuran matriks ekstrasel plak (Liuzzo et al., 1993, Schonbeck et al., 1997, Crea dan Libby, 2017). Selain itu, imunitas adaptif juga terganggu pada SKA, dimana pasien dengan SKA cenderung memiliki populasi Sel T CD4+ proinflamasi yang ditandai dengan ekspresi CD28 yang rendah. SKA juga dapat mengganggu populasi CD17 T *Helper* (TH) dan CD4+CD25+ T *regulatory* (Treg). TH17 menghasilkan IL-17 yang memiliki sifat proaterogenik, dan Treg memiliki peran dalam homeostasis sel imun lainnya dengan menghasilkan sitokin antiinflamasi seperti interleukin-10 dan *transforming growth factor beta*. Pasien dengan SKA diketahui memiliki jumlah Treg lebih sedikit dengan fungsi yang terganggu, tetapi mekanisme yang mendasari hal ini belum diketahui secara pasti (Liuzzo et al., 2013).

Selain akibat proses inflamasi dan disregulasi imun, ruptur plak juga dapat disebabkan oleh mekanisme lainnya, seperti aktivitas sangat berat, stres mekanis lokal pada dinding arteri, peningkatan *circumferential stress* dan penurunan *shear stress*, dan gangguan emosi ekstrim mungkin dapat memicu ruptur plak. Selain itu, inflamasi subklinis pada arteri *culprit* mungkin memicu serangkaian kejadian yang menyebabkan SKA, tetapi dengan mekanisme yang berbeda dengan pasien dengan inflamasi sistemik. Beberapa pemicu non-inflamasi tersebut mungkin berhubungan dengan aktivasi sistem saraf simpatik dan pelepasan katekolamin, yang menyebabkan peningkatan denyut jantung, tekanan darah, dan vasokonstriksi arteri koroner. Selain itu, pelepasan katekolamin dapat memicu aktivasi platelet, hiperkoagulabilitas, dan konstiksi mikrovaskular koroner. Lebih lanjut lagi, aktivasi B3 adrenergik dapat menyebabkan pelepasan monosit proinflamasi dari sumsum tulang yang secara eksperimental dapat memicu pembentukan *atheroma* dan memperberat inflamasi lokal (Crea dan Libby, 2017).

Perubahan pada keseimbangan antara kolesterol ester dan kolesterol bebas dapat meningkatkan risiko ruptur plak. Pembentukan kristal kolesterol pada lipid *core* dapat meningkatkan risiko ruptur plak dan platelet, dan dapat mengaktifasi *inflammasome*, sebuah kompleks intrasel multimer yang menghasilkan interleukin-1beta dan IL-18 yang aktif. Kristal kolesterol dan fokus kalsifikasi kecil di dalam intima mungkin dapat mengganggu stabilitas biokimia dalam plak dan dapat memicu SKA (Crea dan Libby, 2017).

Mekanisme lain yang dapat menimbulkan SKA adalah erosi plak tanpa ruptur. Penelitian menunjukkan bahwa plak yang mengalami erosi berbeda karakternya dengan plak yang mengalami ruptur. Erosi plak utamanya dipicu oleh aktivasi neutrofil, bukan makrofag seperti pada ruptur plak. Stimulus eksternal, seperti gangguan aliran darah atau aktivasi *Toll-like receptor 2* dapat mengaktifasi sel endotel pada intima. Sel ini dapat mengalami apoptosis atau terluka sehingga mengalami deskuamasi dan mengekspos membran basalis. Neutrofil mengalami kemotaksis akibat kemokin yang diaktivasi oleh endotel sel yang terluka dan dapat berkumpul pada intima yang terbuka, mengalami degranulasi dan kematian sel, sehingga melepaskan *neutrophil extracellular traps* (NET). NET menghasilkan oksidan yang mengaktifasi koagulasi lokal. Platelet yang berinteraksi dengan membran basalis dapat teraktivasi dan melepaskan isi granulanya, termasuk kemokin yang memanggil lebih banyak lagi neutrofil dan menimbulkan trombus (Luscher, 2015, Crea dan Libby, 2017).

Selain mekanisme terkait trombosis di atas, disfungsi dan hipersensitivitas pada sel otot polos pada media arteri koroner, baik makro maupun mikrovaskular dapat menyebabkan vasokonstriksi dan dapat memicu SKA. Pemicu sensitisasi ini belum diketahui secara jelas, tetapi vasospasme berat pada area yang luas dapat menimbulkan peningkatan troponin (Beltrame et al., 2016).

2.2. Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)

Pada tanggal 30 Januari 2020, *World Health Organization* (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC), dan pada tanggal 11 Maret 2020, WHO sudah menetapkan COVID-19 sebagai pandemi (Sugihantono et al., 2020). Indonesia melaporkan kasus pertama COVID-19 pada tanggal 2 Maret 2020 sebanyak 2 kasus konfirmasi. Kasus meningkat dan menyebar dengan cepat di seluruh wilayah Indonesia. Pada tanggal 13 April 2020, telah dikeluarkan Keputusan Presiden Nomor 12 Tahun 2020 tentang Penetapan COVID-19 sebagai Bencana Nasional (Sugihantono et al., 2020). Definisi status klinis pasien COVID-19 menurut Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID-19 Revisi ke-5 dibagi menjadi tiga kriteria yaitu pasien suspek, pasien *probable*, dan pasien konfirmasi. Pasien suspek adalah seseorang yang memiliki salah satu kriteria berikut: (Sugihantono et al., 2020)

1. Orang dengan infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) dan pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat perjalanan/tinggal di negara/wilayah Indonesia yang melaporkan transmisi lokal. ISPA yang dimaksud adalah demam $\geq 38^{\circ}\text{C}$ atau riwayat demam disertai salah satu gejala/tanda penyakit pernapasan seperti batuk, sesak napas, sakit tenggorokan, pilek, serta pneumonia ringan hingga berat.
2. Orang dengan salah satu gejala/tanda ISPA dan pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat kontak dengan kasus konfirmasi/*probable* COVID-19.
3. Orang dengan ISPA berat atau pneumonia berat yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dan tidak ada penyebab lain berdasarkan gambaran klinis yang meyakinkan.

Pasien *probable* adalah pasien suspek dengan ISPA berat/*Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS)/meninggal dengan gambaran klinis yang meyakinkan COVID-19 dan belum ada hasil pemeriksaan laboratorium *real time polymerase chain reaction* (RT-PCR). Pasien konfirmasi adalah ketika seseorang dinyatakan

positif terinfeksi virus COVID-19 yang dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium RT-PCR. Pasien konfirmasi dibagi menjadi dua yaitu pasien konfirmasi simtomatik dan asimtomatik (Sugihantono et al., 2020).

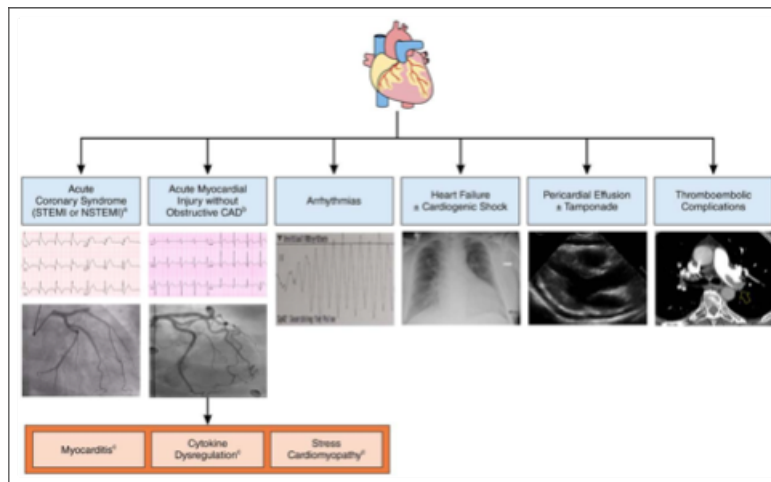
Pemeriksaan laboratorium lain selain RT-PCR disesuaikan dengan manifestasi klinis pasien. Pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan di antaranya adalah darah rutin, laju endap darah (LED), gula darah, ureum, kreatinin, *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT), *serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT), natrium, kalium, klorida, analisis gas darah, prokalsitonin, *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT), waktu perdarahan, laktat dehidrogenase (LDH), bilirubin direk, bilirubin indirek, dan bilirubin total (Sugihantono et al., 2020). Hasil pemeriksaan laboratorium yang biasanya ditemukan pada pasien COVID-19 adalah neutrofilia, limfopenia, PT memanjang, dan peningkatan LDH (Chen et al., 2020, Wang et al., 2020, Bai et al., 2020). Hasil laboratorium yang abnormal pasien yang dirawat di *intensive care unit* (ICU) lebih banyak dibandingkan pasien yang tidak dirawat di ICU, yaitu peningkatan aspartat aminotransferase, kreatinin kinase, kreatinin, dan *C-reactive protein* (CRP) (Chan et al., 2020, Huang et al., 2020, Bai et al., 2020). Pasien COVID-19 juga memiliki interleukin (IL)-1 β , interferon (IFN)- γ , dan *monocyte-chemoattractant protein* (MCP)-1 yang tinggi dengan hasil yang lebih tinggi pada pasien yang dirawat di ICU (Huang et al., 2020).

2.2.1. Acute Coronavirus Cardiovascular Syndrome (ACoVCS)

Selain komplikasi sistemik dan respirasi, COVID-19 dapat bermanifestasi pada sistem kardiovaskular. Patofisiologi ACovCS meliputi SKA, iskemik akibat ketidakseimbangan suplai dan kebutuhan, iskemik mikrovaskular, *injury* akibat disregulasi sitokin, atau miokarditis (Hendren et al., 2020).

ACovCS meliputi beberapa spektrum yakni SKA, *acute myocardial injury* (AMI) tanpa penyakit jantung koroner obstruktif, aritmia, gagal jantung, syok kardiogenik, efusi perikardium, dan komplikasi tromboemboli. Beberapa mekanisme mungkin berhubungan dengan ACovCS, seperti adanya komorbid kardiovaskular sebelumnya, kardiomiopati stress, badai sitokin, miokarditis viral, hipotensi, hipoksemia, dan aritmia. Teori mengenai *acute cellular injury* yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 pada kardiomyosit, perisit, atau fibroblas yang dimediasi oleh reseptor *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE-2) dan replikasi virus di dalam sel jantung masih belum dapat dibuktikan. *Direct cellular injury* yang

disebabkan oleh COVID-19 dapat memicu respons imun yang menyebabkan nekrosis kardiomyosit. Dalam beberapa hari, edema dan nekrosis kardiomyosit ini dapat menyebabkan disfungsi kontraksi dan gejala klinis. Mekanisme ini dapat bermanifestasi sebagai penurunan klinis akut setelah pasien stabil selama beberapa hari. Kemungkinan lain adalah SARS-CoV-2 dapat memicu produksi autoantibodi kardiak yang terjadi akibat mimikri molekuler. Selain itu, masih belum diketahui apakah virus ini dapat menetap dan menyebabkan inflamasi persisten yang menyebabkan kardiomiopati dilatasi kronis. Spektrum klinis ACoVCS ditunjukkan pada Gambar 2.1 (Hendren et al., 2020).



Gambar 2.1 Spektrum Klinis ACoVCS

Hendren, N. S., Drazner, M. H., Bozkurt, B., & Cooper, L. T., Jr (2020). Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*, 141 (23), 1903–1914. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349.

Aktivasi inflamasi hebat dan pelepasan sitokin masif pada COVID-19 juga dicurigai dapat memicu *myocardial injury*. SARS-CoV-2 tidak dapat diisolasi dari jaringan kardiak, hasil histopatologi menunjukkan adanya mekanisme kerusakan sekunder, bukan invasi virus langsung. Selain itu, trombotik mikrovaskular pada pembuluh darah koroner yang terjadi akibat koagulopati COVID-19 adalah mekanisme potensial yang lain, tetapi masih belum dapat dibuktikan (Hendren et al., 2020).

2.3. Platelet dan *Plateletcrit*

Platelet di dalam sirkulasi dalam responder pertama pada tempat luka vaskular atau jaringan dan adalah pemain aktif dalam inflamasi vascular, progresi aterotrombotik dan penyakit tromboiskemik (Gawaz et al., 2002, Pagel et al., 2017). Platelet merupakan sel tidak berinti dan diturunkan dari megakariosit dan berukuran 2-3 mikrometer. Platelet mengandung banyak protein efektor di dalam granula pada sitoplasma. Setelah aktivasi, platelet melepaskan sejumlah sinyal yang dapat larut pada sirkulasi atau di dalam vesikel, yang dinamai dengan "*platelet release*". Protein yang terkandung dalam *release* ini memainkan peran signifikan dalam homeostasis, inflamasi, dan sekuele patologis (Maguire et al., 2020).

Pada SKA, platelet bersirkulasi dalam kondisi hiperaktif yang diperberat setelah kejadian SKA dan berhubungan dengan jumlah kerusakan miokardium. Chemokine yang dihasilkan oleh platelet seperti CXCL12 dan CXCL16 meningkat kadarnya pada pasien SKA. Protein *release* yang meningkat pada pasien SKA adalah *fumarylacetoacetase* (FAH), *glucose-6-phosphate isomerase* (GPI), *protein disulfide-isomerase A3* (PDIA3), protein *serum amyloid A-1* (SAA1), dan *superoxide dismutase 1* (SOD1). GPI bekerja sebagai sitokin tumor dan faktor angiogenik yang memicu motilitas sel endotel. Platelet mensekresikan PDIA3 sebagai respons terhadap *vascular injury*, sehingga memicu aktivasi platelet dan pembentukan *thrombus*. SAA1 adalah *acute phase protein* yang dihasilkan sebagai respons terhadap inflamasi dan kerusakan jaringan (Maguire et al., 2020, Pagel et al., 2017).

Pada COVID-19 platelet dapat memproteksi atau meningkatkan respons dimediasi imun terhadap patogen (Pick et al., 2017). Platelet mengikat sejumlah mikroba, baik melalui interaksi langsung yang dimediasi oleh reseptor Fc atau secara tidak langsung melalui protein plasma (Fitzgerald et al., 2006). Sama dengan aktivasi agonis, pengikatan patogen dapat memicu pelepasan granula dan pelepasan platelet microbial protein and peptide, termasuk *platelet factor 4*, yang meregulasi aktivasi, RANTES dan fibrinopeptide B. Interaksi platelet dengan leukosit memicu inflamasi dan infiltrasi jaringan yang penting untuk membunuh patogen (Guo et al., 2019). Pada COVID-19, terdapat megakariosit ekstramedular yang memproduksi platelet secara aktif, terutama pada sirkulasi pulmonal. Peningkatan *thrombopoiesis* dan aktivasi platelet dapat menyebabkan hiperkoagulabilitas dan menyebabkan kerusakan yang lebih berat (Becker, 2020).

Platelet memainkan peranan penting dalam rekrutmen dan transmigrasi neutrofil ke tempat inflamasi. *Von Willebrand Factor* (vWF) terlibat aktif dalam proses ini. Interaksi antara platelet dan neutrofil terjadi melalui beberapa jalur persinyalan yang berbeda dari jalur aktivasi dan agregasi platelet (Pitchford et al., 2017). Akumulasi platelet dan VWF di dalam pembuluh darah mikro adalah langkah penentu untuk aktivasi sel endotelium, gangguan integritas vaskular, rekrut leukosit, migrasi trans-endotel, inflamasi jaringan, dan kerusakan target organ (Thornton et al., 2010).

Walaupun platelet memisahkan diri dari leukosit selama proses migrasi trans-endotel pada kondisi *high shear stress*, kompleks platelet-leukosit dapat tetap utuh ketika *stress* mekanik rendah. Inflamasi dan pemicunya dapat merangsang pembentukan *ultra-large VWF fiber* yang menetap di permukaan sel endotelium, yang akhirnya menjadi sebuah benang yang sangat adhesif dan menjadi tempat penempelan sel-sel inflamasi (Grassle et al., 2014).

Platelet mengandung *ribonucleic acid* (RNA) fungsional yang dapat ditransfer ke sel lain, (limfosit T, neutrofil, monosit, makrofag, dan sel otot polos) melalui sebuah proses yang disebut dengan transfer horizontal. (Clancy et al., 2017). Transfer RNA sitosol platelet menuju sel lain meningkatkan translasi protein dan efek biologis pada tingkat vaskuler dan tingkat jaringan (Risitano et al., 2012, Edelstein et al., 2017).

2.3.1. Pemeriksaan Jumlah Platelet dan Indeks Platelet

Pemeriksaan jumlah platelet dapat dilakukan menggunakan teknik kamar hitung *Improved Neubauer*, apus darah tepi, maupun *automated cell counter*. Cara *Automatic Cell Counter* menggunakan sampel darah K-EDTA. Pemeriksaan platelet dengan *Sysmex* menggunakan metode *light scatter impedance*. Hitung platelet lebih sulit dilakukan dibandingkan sel lain karena dimensi sel yang kecil. Lebih lanjut lagi residu dari sel lain yang terdegradasi, mikroeritrosit, dan bakteri dapat menyebabkan nilai hitung platelet tinggi, dan giant platelet atau agregasi platelet dapat menyebabkan nilai hitung platelet rendah. Selain hitung platelet, hasil *automated cell counter* juga meliputi indeks platelet (Aksungar, 2020);

1. *Mean platelet volume* (MPV). MPV adalah ukuran rata-rata trombosit/platelet. Hasil tes MPV dapat digunakan untuk membuat kesimpulan tentang gangguan produksi trombosit pada sumsum tulang dan gangguan destruksi trombosit. MPV lebih tinggi bila terjadi kerusakan platelet. Sebaliknya nilai

MPV yang rendah secara abnormal berkorelasi dengan trombositopenia bila disebabkan oleh penurunan produksi seperti pada anemia aplastic.

2. *Platelet distribution width* (PDW). Seperti halnya RDW, PDW merupakan indikasi variasi ukuran trombosit yang dapat menjadi tanda pelepasan platelet aktif. Kadar PDW tinggi dapat ditemukan pada *sickle cell disease* dan trombositosis, sedangkan kadar PDW yang rendah menunjukkan trombosit yang mempunyai ukuran yang kecil.
3. *Plateletcrit* memproyeksikan jumlah platelet dalam satu unit volume darah, merupakan penanda massa platelet total. Nilai *plateletcrit* dalam *automated cell counter* merupakan hasil perhitungan dengan rumus $plateletcrit = \text{jumlah trombosit} \times MPV / 10,000$.

2.3.2. *Plateletcrit* sebagai marker

Pada SKA, *plateletcrit* diketahui meningkat pada pasien dengan *high thrombus burden* pada angiografi (Ugur et al., 2014). Peningkatan jumlah *plateletcrit* ditemukan pada pasien dengan STEMI dan berhubungan dengan mortalitas yang buruk. Penelitian oleh Cetin et al menyimpulkan bahwa nilai *plateletcrit* lebih tinggi pada pasien STEMI dibandingkan *age-matched control* (Cetin et al., 2017). Penelitian oleh Psarakis et al juga menyimpulkan *plateletcrit* admisi dan pulang yang meningkat pada pasien SKA dengan prognosis buruk (Psarakis et al., 2022). Pada kasus COVID-19, Bhandary et al mempelajari kemampuan indeks platelet sebagai prediktor severitas penyakit, yang menyimpulkan bahwa nilai *plateletcrit* lebih tinggi pada kasus COVID-19 sedang-berat dibandingkan dengan kasus ringan, (Bhandari et al., 2020). Namun, penelitian oleh Chaudhary et al menyimpulkan bahwa *plateletcrit* lebih rendah pada pasien berat dibandingkan kasus sedang tetapi tidak bermakna secara statistik. Penelitian oleh Psarakis et al. menyimpulkan bahwa selisih penurunan *plateletcrit* selama perawatan berhubungan dengan penurunan angka *major adverse cardiac event* (MACE) (Psarakis et al., 2022).

2.4. Neutrofil

Neutrofil disebut juga dengan sel *polymorphonuclear*, adalah tipe sel yang paling banyak di dalam tubuh manusia, sekitar 50-70% dari sel darah putih yang beredar dengan jumlah hitung neutrofil absolut rata-rata $1.7-7.5 \times 10^3/uL$. Neutrofil berwarna pink pada pewarnaan *haematoxylin eosin*. Nukleus neutrofil berukuran

12-15 mikrometer dan memiliki 2-5 segmen (Aksungar et al., 2020). Neutrofil diproduksi di sumsum tulang dalam jumlah besar. Dalam kondisi homeostasis, neutrofil memasuki sirkulasi, bermigrasi ke jaringan, menjalankan fungsi di jaringan, dan dieliminasi oleh makrofag dalam satu hari. Neutrofil adalah sel efektor yang penting untuk sistem imunitas *innate*. Neutrofil berpatroli dan mengenali tanda infeksi, dan Ketika terdapat tanda infeksi, sel ini secara cepat merespons untuk menangkap dan membunuh organisme asing. Tiga aksi antimikrobal pada neutrofil adalah: fagositosis, degranulasi, dan pelepasan materi nukleus dalam bentuk *neutrophil extracellular traps* (NETs) (Rosales, 2018)

Penelitian lebih lanjut menemukan bahwa neutrofil memiliki fungsi lain di luar membasmi mikroorganisme asing. Neutrofil merespons terhadap beberapa macam sinyal dengan mengeluarkan beberapa jenis sitokin dan faktor inflamasi lain yang memengaruhi dan membantu meregulasi sistem imun. Saat ini neutrofil dikenali sebagai sel kompleks yang aktif secara transkripsional yang mampu memodulasi aktivitas sel imun lainnya dan berkontribusi terhadap resolusi inflamasi, meregulasi makrofag, berpartisipasi secara aktif dalam beberapa jenis penyakit, dan memiliki peran dalam memori imun (Rosales et al., 2018, Kurup dan Patel, 2017).

Proses produksi NETs dapat diaktivasi oleh beberapa tipe mikroorganisme. Kapasitas neutrofil untuk menghasilkan NETs tergantung kepada beberapa kondisi fisiologis. NETs dapat memengaruhi dan bahkan memicu trombosis dan inflamasi vaskular. Beberapa kondisi inflamasi kronis dapat menjadikan neutrofil lebih rentan terhadap NETosis. Neutrofil pada pasien dengan diabetes atau kondisi autoimun lebih rentan mengalami NETosis. NET telah dikenali berperan penting pada beberapa proses patofisiologi termasuk aterosklerosis dan thrombosis vena. Neutrofil melekatkan diri pada plak aterosklerosis, dan kristal kolesterol memicu pelepasan NET oleh neutrofil yang dimediasi oleh IL-1B. Kemudian komponen NET seperti *cathepsin G* dan *cathelicidin-related antimicrobial peptide* (CRAMP) menarik monosit dan makrofag ke dalam plak. NET juga dapat meregulasi produksi sitokin dari makrofag pada lesi aterosklerosis dan menginduksi disfungsi endotel langsung melalui aktivasi dan kerusakan sel endotel. Proteinase dari NET juga dapat berkontribusi pada instabilitas plak (Kurup dan Patel, 2017).

Berbagai parameter aktivitas neutrofil pada pasien SKA telah dipelajari secara luas, termasuk rasio neutrofil limfosit perifer, mikro partikel spesifik

neutrofil, *myeloperoxidase*, *matrix metalloproteinase*, dan interaksi dengan *tissue factor*. Hitung leukosit telah diketahui sebagai faktor prognostik independen pada pasien dengan SKA dan berkorelasi secara positif dengan derajat penyakit jantung koroner. Rasio neutrofil limfosit diketahui mampu memprediksi mortalitas jangka pendek dan jangka panjang pada pasien dengan SKA dan berkorelasi dengan *Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE)* dan *Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) score* (Verdoia et al., 2016). Hitung jenis neutrofil juga salah satu prediktor terjadinya SKA dan secara langsung dapat memengaruhi luaran jangka pendek dan panjang. Harga yang murah dan ketersediaan yang luas memfasilitasi penggunaan biomarker ini sebagai prediktor pada beberapa kasus.

Pada kasus COVID-19, perubahan pada neutrofil ditandai dengan lebih banyaknya neutrofil dengan fenotipe dan fungsi yang berubah dari kondisi normal. Pada infeksi SARS-CoV-2, peningkatan jumlah neutrofil terlihat pada epitel nasofaring, bagian paru distal, dan pada darah rutin dan aktivasi neutrofil menunjukkan gambaran khas pada kasus COVID-19 berat (Qin et al., 2020). Degranulasi granula primer meningkat pada pasien dengan kasus COVID-19 berat. Peningkatan kapasitas pembentukan NET juga ditemukan pada kasus COVID-19. Pada kasus COVID-19 terjadi peningkatan agregat platelet-neutrofil yang meningkatkan risiko pembentukan NET. Risiko imunotrombosis juga semakin meningkat dengan terjadinya vasokonstriksi yang diinduksi oleh pelepasan sitokin pada COVID-19 berat (Reusch et al., 2021).

2.5. Limfosit

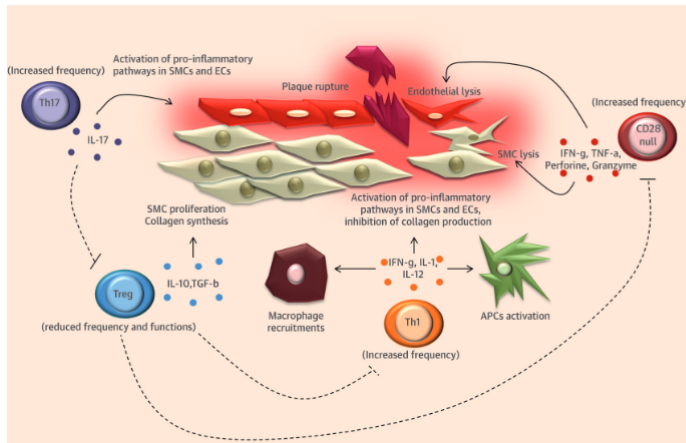
Limfosit menyusun 20-40% sel darah putih, dengan hitung limfosit absolut berkisar $1.0-3.2 \times 10^3/\text{mikroliter}$. Limfosit terbagi ke dalam subtype seperti sel B, sel T, dan sel *natural killer (NK)*. Sel ini berfungsi baik dalam innate dan adaptive immunity. Nukleus sel ini berukuran sekitar 7 mikrometer sehingga hampir memenuhi seluruh sitoplasma (Aksungar et al., 2020). Limfosit memainkan peranan penting dalam imunitas, termasuk *cell mediated* dan *humoral immunity*. Sel T adalah salah satu kelompok limfosit yang mengalami maturasi dan mengalami proses seleksi di dalam timus. Terdapat beberapa jenis sel T, yang paling dikenal adalah sel TH CD4+ dan CD8+ T *cytotoxic cell*. Sel T hanya dapat mengenali antigen yang menempel ke protein atau reseptor. Pengenalan ini terjadi melalui reseptor *Major Histocompatibility C (MHC)* kelas 1 dan 2, yang berikatan

dengan *T-cell receptor* (TCR) mengikat antigen dan membentuk kompleks yang memungkinkan sel T untuk mengenali antigen. Sel T CD4+ mengikat antigen yang terikat ke MHC2 sedangkan sel T CD8+ mengikat antigen yang terikat ke MHC1 (Sauls et al., 2021).

Sel T CD4+ adalah regulator kunci dari imunitas adaptif. Setelah aktivasi TCR oleh antigen presenting cells, sel T berdiferensiasi ke dalam sel TH yang diklasifikasikan berdasarkan surface marker, produksi sitokin, dan produksi faktor transkripsi. Subset sel TH utama adalah TH1, TH2, TH17, dan *follicular helper* (TFH CD4 T cell). Sebuah populasi sel TH1 yang ditandai dengan tidak adanya ekspresi CD28 ditemukan meningkat pada beberapa kondisi inflamasi kronik. Pasien SKA ditandai dengan diferensiasi sel T yang berbeda dengan kondisi normal, dimana sel T efektor agresif meningkat dan Treg menurun. Disregulasi sel TH ini dapat memengaruhi respons imun pada umumnya dan berkontribusi terhadap destabilisasi plak (Geginat et al., 2013, Flego et al., 2016).

TH1 meningkat pada pasien dengan SKA, dengan peningkatan pada frekuensi TH1 dan peningkatan ekspresi efektor terkait TH-1 seperti IFN-gamma dan T-bet pada pasien dengan SKA. IFN-gamma dapat menyebabkan destabilisasi plak melalui beberapa cara: aktivasi dan rekrut makrofag pada lesi aterosklerotik, mengurangi sintesis kolagen, meningkatkan produksi protein pendeградasi matriks ekstraseluler, dan mengaktifkan *antigen presenting cells* (APC). Lebih lanjut lagi, peningkatan ekspresi IFN-gamma menginduksi TH1, sehingga menimbulkan lingkaran setan kondisi proinflamasi. Ketika teraktivasi dalam intima, sel TH1 memproduksi sitokin proinflamasi dan meningkatkan ekspresi ligan CD40. Ligasi CD40 pada APC oleh ligan menginduksi pelepasan matrix metalloproteinase (Methe et al., 2015, Flego et al., 2016).

Sel Treg menginduksi immunosupresi melalui banyak mekanisme, termasuk produksi sitokin inflamasi IL-10 dan TGF-beta, sitolisis, dan inhibisi fungsi dan maturasi sel dendritik. Sel Treg menghambat progresi aterosklerosis melalui supresi respons sel T efektor. Pasien dengan SKA menunjukkan kadar Treg yang rendah pada sirkulasi, penurunan efisiensi supresi oleh Treg dan meningkatnya kerentanan Treg terhadap apoptosis (Mor et al., 2006, Flego et al., 2016).



Although no direct evidence exists for some of the pathways proposed, it could be hypothesized that the proinflammatory environment in patients with acute coronary syndrome (ACS), because of the skewed CD4⁺ T-cell differentiation oriented toward an aggressive phenotype, may induce a positive feed-forward loop, causing inflammation and local T-cell recruitment that could damage atherosclerotic plaque through multiple pathways. APC = antigen-presenting cell; EC = endothelial cell; IFN-g = interferon gamma; IL = interleukin; SMC = smooth muscle cell; TGF-b = transforming growth factor beta; TNF-a = tumor necrosis factor alpha; Treg = regulatory T cell.

Gambar 2.2 Disregulasi sel TH pada SKA

Sumber: Flego, D., Liuzzo, G., Weyand, C. M., & Crea, F. (2016). Adaptive Immunity Dysregulation in Acute Coronary Syndromes: From Cellular and Molecular Basis to Clinical Implications. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(19), 2107–2117. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.036>.

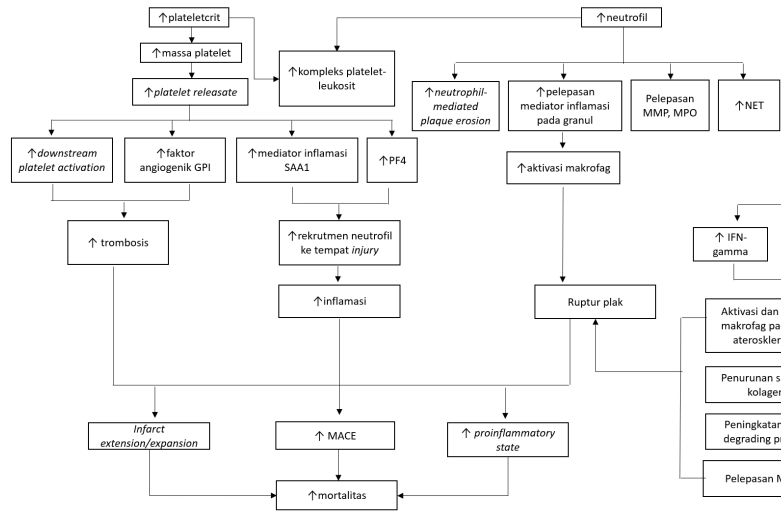
Penurunan limfosit merupakan salah satu khas infeksi COVID-19, dan penurunan ini lebih jelas pada kasus COVID-19 berat. Sel T CD8⁺ mengalami penurunan lebih signifikan dibandingkan subset lain, terutama pada pasien COVID-19. Selain sel T efektor, sel T memori juga mengalami penurunan jumlah. Pada COVID-19 juga terjadi penurunan sel B naïve dan memori (Qin et al, 2020) Sel T pada COVID-19 lebih rentan terhadap infeksi, sehingga terjadi penurunan jumlah sel T hingga 50% nilai normal. Sel T juga tidak teraktivasi pada kasus COVID-19. Pada COVID-19 terjadi peningkatan rasio sel T CD4⁺: CD8⁺, dan sebagai respons terhadap penurunan jumlah ini, terjadi respons CD8⁺ overagresif dan peningkatan sitotoksitas. Pada COVID-19 juga terjadi penurunan jumlah Treg yang berfungsi dalam imunoregulasi. Terdapat hipotesis bahwa virus dapat secara langsung menyerang sel pada tingkat organ limfatik, sumsum tulang, dan perubahan ekspresi gen yang terlibat pada proliferasi/apoptosis limfosit (Delshad M et al., 2021).

Hitung limfosit diketahui dapat menjadi parameter yang berarti untuk stratifikasi risiko pasien COVID-19 ke dalam 3 kelompok: sedang, berat, dan kritis. Hal ini berawal dari fakta bahwa jumlah total limfosit berkurang secara signifikan pada pasien COVID-19 dengan penurunan yang lebih drastis pada pasien dengan gejala berat (Jiang et al., 2020). Penurunan signifikan limfosit T berkorelasi positif dengan kematian dan derajat penyakit (Xu et al., 2020). Huang et al menyimpulkan bahwa pada kelompok pasien dengan tingkat kematian tinggi, dengan ARDS, dan pasien dengan perawatan intensif memiliki jumlah limfosit yang lebih rendah dibandingkan pasien dengan prognosis yang lebih baik (Huang et al., 2020). Bermejo-Martin et al. memperkenalkan limfopenia sebagai tanda khas dari COVID-19 (Bermejo-Martin et al., 2020).

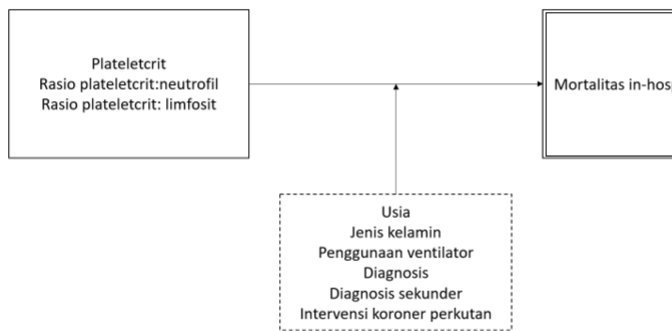
2.6. Pemeriksaan Hitung Jenis

Pemeriksaan hitung leukosit dan hitung jenis dengan *automated analyzer* menggunakan *white blood cell (WBC) channel* untuk total WBC, dan *DIFF-channel* untuk hitung jenis. *WBC channel* digunakan dengan *lysing reagent* kuat dan pengukuran impedansi elektrik dengan *direct current (DC)*. Pengukuran WBC dengan *Sysmex* menggunakan metode *fluorescent stained light scatter*. Pengukuran hitung jenis dilakukan pada *DIFF-channel*. Setelah hemolisis spesifik *red blood cell (RBC)* dan lisis selektif dari komponen WBC lain, sub-populasi WBC dapat diidentifikasi pada *scatter gram* berdasarkan pengukuran impedansi elektrik, DC akan menggambarkan ukuran sel, dan *radio frequency (RF)* menggambarkan struktur sel. Pengukuran granulosit, yaitu eosinofil dan basofil dilakukan di *channel* yang berbeda menggunakan DC berdasarkan sensitivitas sel terhadap *lysing reagent*, sementara pengukuran granulosit menggunakan RF/DC. Spesimen darah yang digunakan ditambahkan antikoagulasi dengan K-EDTA pada tabung 4.5 mL dan harus dianalisis dalam 2 jam (Fares et al., 2000).

2.7. Kerangka Teori



2.8. Kerangka Konsep



Keterangan:

- : Variabel independen
- : Variabel depend
- : Variabel perancu