

**HUBUNGAN NILAI *RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH* (RDW) DAN MORTALITAS PADA PASIEN *CONGESTIVE HEART FAILURE (CHF)* DENGAN *CORONAVIRUS DISEASE-2019 (COVID-19)* DI RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO**

ASSOCIATION BETWEEN RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW) AND MORTALITY IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE (CHF) AND CORONAVIRUS DISEASE-2019 (COVID-19) AT WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL

Laode Muhammadin Matahana



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**Hubungan Nilai *Red Blood Cell Distribution Width* (RDW) dan  
Mortalitas pada Pasien *Congestive Heart Failure* (CHF) dengan  
*Coronavirus Disease-2019* (COVID-19)  
Di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo**

Association between Red Blood Cell Distribution Width (RDW) and  
Mortality in Patients with Congestive Heart Failure (CHF) and  
Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)  
At Wahidin Sudirohusodo Hospital

Laode Muhammadin Matahana



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN  
VASKULAR  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**Hubungan Nilai *Red Blood Cell Distribution Width* (RDW) dan  
Mortalitas pada Pasien *Congestive Heart Failure* (CHF) dengan  
*Coronavirus Disease-2019* (COVID-19)  
Di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular

Disusun dan diajukan oleh

LAODE MUHAMMADIN MATAHANA

C165171006

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**TESIS****HUBUNGAN NILAI RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW)  
DAN MORTALITAS PADA PASIEN CONGESTIVE HEART FAILURE  
(CHF) DENGAN CORONAVIRUS DISEASE-2019 (COVID-19) DI  
RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO****LAODE MUHAMMADIN MATAHANA**

NIM C165171006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 17 Januari 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

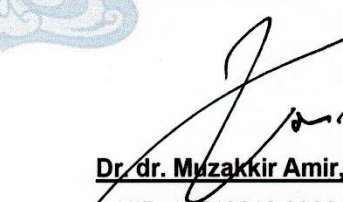
Menyetujui

Pembimbing Utama,

**Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)**

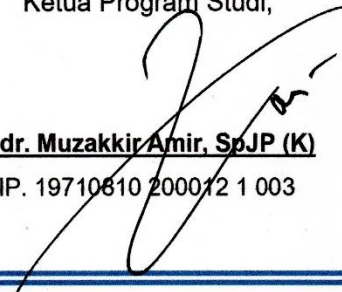
NIP. 19500329 197612 1 001

Pembimbing Pendamping,

**Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)**

NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Program Studi,

**Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)**

NIP. 19710810 200012 1 003

Dekan Fakultas Kedokteran,

**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, SpPD-KGH, SpGK, FINASIM**

NIP. 19680530 199603 2 001

TESIS

**HUBUNGAN NILAI RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW)  
DAN MORTALITAS PADA PASIEN CONGESTIVE HEART FAILURE  
(CHF) DENGAN CORONAVIRUS DISEASE-2019 (COVID-19) DI  
RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO**


**LAODE MUHAMMADIN MATAHANA**

NIM C165171006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 17 Januari 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,



Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)

NIP. 19500329 197612 1 001

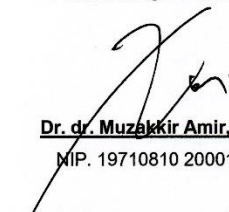
Ketua Program Studi,



Dr. dr. Muzakir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

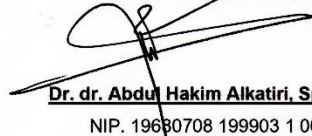
Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Muzakir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Departemen Kardiologi Dan  
Kedokteran Vaskular,



Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K)

NIP. 19680708 199903 1 002

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul “Hubungan Nilai *Red Blood Cell Distribution Width* (RDW) dan Mortalitas pada Pasien *Congestive Heart Failure* (CHF) dengan *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19) Di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo” adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP(K) sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K) sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa un 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, 17 Januari 2023



*Laode Muhammadin Matahana*

Laode Muhammadin Matahana

NIM: C 165 171 006

## **PENETAPAN PANITIA PENGUJI**

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji  
pada Tanggal 17 Januari 2023

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

No.1433/UN4.6.1/KEP/2023, tanggal 02 Maret 2022

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

Anggota : 1. Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K)  
2. Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD-KKV  
3. Dr. dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK(K)  
4. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM

## UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan Kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan berkat dan rahmat-Nya, serta shalawat dan salam untuk junjungan kita Nabi Muhammad SAW, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul “Hubungan Nilai *Red Blood Cell Distribution Width* (RDW) dan Mortalitas pada Pasien *Congestive Heart Failure* (CHF) dengan *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19) Di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo”. Tesis ini disusun untuk melengkapi persyaratan penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis pada Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP(K) sebagai Pembimbing I dan Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K) sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan selama pelaksanaan penelitian ini sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK(K) dan Dr. dr. Khalid Saleh, SP.PD-KKV yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

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

1. Kepala Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP(K), Sekretaris Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K), Ketua Program Studi Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K), Sekretaris Program Studi, Dr. dr., Az Hafid Nashar, Sp.JP(K), seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis dr. Zaenab Djafar, Sp.PD, Sp.JP, M.Kes, yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.



3. Kedua orang tua penulis : Laode Ndipata dan Ibunda Atjoe Tagu, serta mertua penulis Nurdin dan Masnia, telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.
4. Istri tercinta Sarnawati yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, pengorbanan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
5. Teman-teman Angkatan: dr. Lia Susanti, dr. Fidya Mayastri, dr. Dervin Ariansyah, dr. Zulkarnain Muin, dr. Andi Renata Bastario Sitorus dan dr. Levina Tri Ratna yang telah menjadi bagian dari pengalaman hidup saya yang paling berharga.
6. Seluruh teman sejawat PPDS-1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar: mulai dari senior hingga teman-teman junior yang telah banyak memberikan kontribusi selama proses pendidikan ini.
7. Paramedis dan staf Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular di seluruh rumah sakit jejaring atas kerja samanya selama penulis mengikuti pendidikan.
8. 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.

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.

Makassar, 17 Januari 2023

Laode Muhammadin Matahana

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** COVID-19 pertama kali ditemukan di Wuhan, China pada Desember 2019 dan menjadi pandemi global. COVID-19 diketahui menyebabkan sindrom pernapasan akut yang parah dan efek sistemik serta kegagalan multi-organ. Studi menunjukkan bahwa RDW dapat bertindak sebagai prediktor kematian pada pasien gagal jantung kongestif dengan infeksi COVID-19.

**Metode:** Penelitian ini dilaksanakan pada bulan April 2020 sampai Februari 2022 di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan melibatkan 220 rekam medis pasien gagal jantung dan terkonfirmasi COVID-19. Setelah mengeksklusi 74 pasien, 146 pasien dimasukkan dalam analisis, terdiri dari 112 orang survivor dan 34 orang nonsurvivor.

**Hasil:** Pada penelitian ini, dianalisis 146 pasien dengan usia rata-rata 56 tahun dan terdiri dari 108 laki-laki dan 38 perempuan. Hasil analisis menunjukkan bahwa pasien yang meninggal memiliki nilai RDW-CV lebih tinggi dibandingkan pasien yang selamat. Dengan menggunakan kurva ROC, nilai RDW-CV 13,35% menunjukkan hasil terbaik dengan AUC 61,8% ( $p=0,038$ ) dan HR 2,16 ( $p=0,027$ ).

**Kesimpulan :** Penelitian kami menunjukkan adanya hubungan antara nilai RDW-CV dengan mortalitas pada Pasien Gagal Jantung dengan Covid 19. Nilai RDW-CV yang tinggi ditemukan lebih banyak terjadi pada pasien nonsurvivor dan dapat memprediksi kematian yang tinggi.

**Kata kunci:** Red Blood Cell Distribution Width, Gagal Jantung Kongestif, COVID-19

## ABSTRACT

**Background:** COVID-19 was first discovered in Wuhan, China in December 2019 and became a global pandemic. COVID-19 is known to cause severe acute respiratory syndrome and systemic effects and multi-organ failure. Studies show that RDW can act as a predictor of death in congestive heart failure patients with COVID-19 infection.

**Methods:** This research was conducted from April 2020 to February 2022 at dr. Wahidin Sudirohusodo and involving 220 medical records of heart failure patients and confirmed COVID-19. After excluding 74 patients, 146 patients were included in the analysis, consisting of 112 survivors and 34 non-survivors.

**Results:** In this study, 146 patients were analyzed with an average age of 56 years and consisted of 108 males and 38 females. The results of the analysis showed that patients who died had a higher RDW-CV value than patients who survived. Using the ROC curve, the RDW-CV value of 13.35% showed the best results with an AUC of 61.8% ( $p=0.038$ ) and HR 2.16 ( $p=0.027$ ).

**Conclusion :** Our research suggests an association between RDW-CV values and mortality in Heart Failure Patients with Covid 19. The high value of RDW-CV is found to be more prevalent in patients who do not survive and can predict high mortality.

**Keywords:** Red Blood Cell Distribution Width, Congestive Heart Failure, COVID-19

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	v
PENETAPAN PANITIA PENGUJI .....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH .....	vii
ABSTRAK.....	ix
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN, ISTILAH, DAN LAMBANG.....	xv
<b>BAB I _ PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang Masalah .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	2
1.3 Tujuan Penelitian .....	2
1.4 Hipotesis Penelitian .....	2
1.5 Manfaat Penelitian .....	3
<b>BAB II _ TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>4</b>
2.1 Epidemiologi COVID-19.....	4
2.2 Virologi SARS-CoV-2.....	5
2.3 Transmisi Virus SARS-CoV2 .....	6
2.4 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) .....	7
2.5 Komplikasi Kardiovaskular pada COVID-19.....	14
2.6 Nilai Red Blood Cell Distribution Width pada COVID-19 ....	16
2.7 Nilai Red Blood Cell Distribution Width pada pasien Heart Failure.....	17
<b>BAB III KERANGKA TEORI .....</b>	<b>18</b>
3.1 Kerangka Teori .....	18
3.2 Kerangka Konsep .....	18
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>	<b>19</b>
4.1. Rancangan Penelitian .....	19
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	19
4.3. Populasi Penelitian .....	19
4.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	19
4.5. Perkiraan Jumlah Sampel .....	19
4.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	19
4.6.1. Kriteria Inklusi .....	19
4.6.2. Kriteria eksklusi.....	20
4.7. Izin Penelitian dan Ethical Clearance .....	20
4.8. Alur Penelitian.....	20
4.9. Cara Kerja .....	21
4.9.1. Subyek Penelitian .....	21
4.9.2. Cara Penelitian .....	21
4.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	21

4.10.1. Definisi Operasional .....	21
4.10.2. Kriteria Obyektif .....	22
4.11. Pengolahan Data dan Analisis Data .....	23
BAB V HASIL PENELITIAN.....	24
5.1 Karakteristik Dasar Sampel.....	24
5.2 Hasil Analisis Parameter Eritrosit sebagai Prediktor Kematian pada Populasi Penelitian dengan Menggunakan Kurva Receiver Operating Curve.....	28
5.3 Hasil analisis rasio berbasis indeks RDW-CV sebagai prediktor kematian pada populasi penelitian dengan menggunakan kurva Receiver Operating Curve.....	29
5.4 Analisa Survival pada Indeks RDW-CV sebagai Prediktor Mortalitas Intra hospital .....	31
5.5 Penilaian RDW-CV sebagai Komponen Prediktor Mortalitas pada Pasien CHF dengan Covid 19 .....	33
BAB VI PEMBAHASAN.....	35
6.1 Nilai RDW-CV pada pasien Covid 19 .....	36
6.2 Penilaian Akurasi Prediksi Kematian Nilai Cut off RDW-CV pada pasien Congestive Heart Failure dengan Covid-19 ...	37
6.3 Nilai RDW-CV pada analisa survival pasien Heart Failure dan Covid-19 .....	38
BAB VII KESIMPULAN.....	39
7.1 Kesimpulan .....	39
7.2 Saran .....	39
7.3 Keterbatasan Penelitian .....	39
DAFTAR PUSTAKA.....	41
LAMPIRAN .....	48

**DAFTAR TABEL**

Tabel 2.4-1. Klasifikasi pasien COVID-19 berdasarkan tingkat keparahan penyakit <sup>19</sup> .....	10
Tabel 5.1-1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian.....	25
Tabel 5.1-2. Karakteristik Parameter Laboratorium Subjek Penelitian saat Admisi .....	26
Tabel 5.2-1. Perbandingan Area under the curve (AUC) dan nilai p kedua parameter pada subjek penelitian.....	28
Tabel 5.3-1. Perbandingan Area under the curve (AUC) dan nilai p pada rasio/product berbasis indeks RDW-CV .....	30
Tabel 5.3-2. Penilaian Akurasi Prediksi Kematian Nilai Cut off RDW-CV pada pasien Heart Failure dengan Covid-19.....	30

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.2-1. Coronavirus dan struktur penyusunnya <sup>15</sup> .....	6
Gambar 2.4-1. Manifestasi klinis COVID-19 pada manusia <sup>71</sup> .....	9
Gambar 2.4-2. Gambaran radiologis COVID-19 pada pemeriksaan X-Ray dan CT scan <sup>40</sup> .....	14
Gambar 2.5-1. Spektrum klinis ACoVCS <sup>41</sup> .....	15
Gambar 3.1-1. Kerangka Teori .....	18
Gambar 3.2-1. Kerangka Konsep .....	18
Gambar 4.8-1. Alur Penelitian .....	20
Gambar 5.2-1. Receiver Operating Curve dari MCV dan RDW-CV pada subjek penelitian .....	29
Gambar 5.3-1. Receiver Operating Curve dari indeks RDW pada subjek penelitian .....	29
Gambar 5.4-1. Kurva Kaplan Meier yang menunjukkan perbedaan rerata kesintasan pada pasien dengan nilai RDW-CV $\leq 13,35$ dan $>13,35$ .....	31
Gambar 5.4-2. Kurva Kaplan Meier yang menunjukkan perbedaan kesintasan pada pasien dengan nilai RDWxNLR Product $\leq 106,99$ dan $>106,88$ , nilai p $< 0.001$ .....	32
Gambar 5.4-3. Kurva Kaplan Meier yang menunjukkan perbedaan kesintasan pada pasien dengan nilai rasio RDW/limfosit $\leq 137,98$ dan $>137,98$ .....	32
Gambar 5.4-4. Kurva Kaplan Meier yang menunjukkan perbedaan kesintasan pada pasien dengan RDWxNeutrofil Product $\leq 10,02$ dan $>10,02$ .....	33
Gambar 5.5-3. Diagram aluvial dan Decision Tree mortalitas Covid-19 berdasarkan RDW dan NLR .....	34

## 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
CRP	C-Reactive Protein
DC	Direct Current
dL	Desiliter
DM	Diabetes Mellitus
EKG	Elektrokardiografi
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
PT	Prothrombin Time
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 Masalah

COVID-19 pertama kali teridentifikasi pada Desember 2019 di Wuhan, Cina dan saat ini telah menjadi pandemi yang menjadi masalah di seluruh dunia. Pada 11 Maret 2020, WHO telah secara formal mengumumkan COVID-19 sebagai sebuah pandemi, dan COVID-19 telah menyebabkan angka kematian yang signifikan dengan angka infeksi yang terus meningkat secara eksponensial. Penyakit ini awalnya dikenali menyebabkan *severe acute respiratory syndrome* (SARS) dengan manifestasi terminal gagal nafas.(Jin, Yang, Ji, Wu, Chen, & Duan, 2020; H. Lu et al., 2020) Namun, observasi lebih lanjut pada beberapa pasien menunjukkan adanya progresi ke arah gangguan sistemik dan *multi-organ failure*. COVID-19 telah menimbulkan berbagai spektrum fenotipe yang luas.(Karimzadeh et al., 2020)

Pada bulan Juni 2020, *American Heart Association* mendeskripsikan komplikasi kardiovaskular spesifik pada COVID-19 sebagai *acute coronavirus cardiovascular syndrome* (ACoVCS). ACoVCS mencakup sindroma koroner akut, *acute myocardial injury* tanpa obstruksi koroner, aritmia, gagal jantung, syok kardiogenik, efusi perikardium, dan koagulopati dengan komplikasi tromboemboli pada pasien dengan COVID-19. Karakteristik klinis dan gambaran parameter reologi pada pasien COVID-19 dengan komplikasi ACoVCS masih belum banyak diteliti.

Pada pasien Covid 19 terjadi peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL 6 dan TNF- $\alpha$  serta dapat menyebabkan *cytokine storm* yang dapat mengganggu eritropoiesis sehingga dapat menyebabkan perubahan nilai RDW. Stres oksidatif dan kondisi hipoksia yang terjadi pada pasien Covid 19 juga dapat mengganggu eritropoiesis dan dapat mempengaruhi nilai RDW-CV.(Bommenahalli Gowda et al., 2021; Ghaffari, 2008; Hornick et al., 2020; Lorente et al., 2014, 2020; Pierce & Larson, 2005; Scharfe & Fink, 2003) Kondisi patobiologi yang memperburuk keadaan pasien Covid 19 mengganggu matirasi eritrosit sehingga dapat meningkatkan nilai RDW-CV. Halini menjadi dasar pemikiran peneliti bahwa RDW dapat berperan sebagai prediktor mortalitas pada pasien *Congestive Heart Failure*

dengan infeksi COVID-19, sehingga komplikasi COVID-19 dapat dikenali lebih dini pada pusat pelayanan kesehatan tanpa fasilitas pemeriksaan yang memadai.

## 1.2 Rumusan Masalah

“Bagaimanakah hubungan nilai *Red Blood Cell Distribution width* (RDW) dengan mortalitas pada pasien *Congestive Heart Failure* yang terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?”

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan hubungan nilai *Red Blood Cell Distribution Width* (RDW) dengan mortalitas pada pasien *Congestive Heart Failure* yang terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

### 2. Tujuan Khusus

- Mengetahui karakteristik nilai RDW pada pasien *Congestive Heart Failure* yang terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- Mengetahui hubungan nilai *RDW* dengan mortalitas pada pasien *Congestive Heart Failure* yang terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- Menilai kemampuan sebagai prediktor mortalitas pasien *Congestive Heart Failure* yang terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

## 1.4 Hipotesis Penelitian

- **H0:** Tidak terdapat nilai *Red Blood Cell Distribution Width* (RDW) dengan mortalitas pada pasien *Congestive Heart Failure* yang terkonfirmasi COVID-19
- **H1:** Terdapat nilai *Red Blood Cell Distribution Width* (RDW) dengan mortalitas pada pasien *Congestive Heart Failure* yang terkonfirmasi COVID-19

## 1.5 Manfaat Penelitian

- *Pengembangan ilmu pengetahuan*
  - ✓ Penelitian ini menjadi salah satu sumber referensi dalam memperluas pengetahuan mengenai utilisasi parameter hematologi khususnya RDW-CV dalam memprediksi mortalitas COVID-19
  - ✓ Penelitian ini dapat menjadi salah satu referensi mengenai utilisasi parameter hematologi dalam memprediksi severitas penyakit infeksi secara umum dalam menghadapi wabah atau pandemi virus berikutnya
- *Komponen dalam usaha penurunan angka mortalitas dan morbiditas COVID- 19*
  - ✓ Penelitian ini dapat memberikan hasil yang membantu dalam proses penatalaksanaan pasien *Congestive Heart Failure* yang terkonfirmasi COVID-19.
  - ✓ Nilai *Red Blood Cell Distribution Width* secara luas dan diharapkan dapat membantu pengenalan prediksi mortalitas pasien *Congestive Heart Failure* yang terkonfirmasi COVID-19 di daerah yang tidak memiliki fasilitas pemeriksaan yang canggih. 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 Epidemiologi COVID-19

Kemunculan suatu kelompok penderita pneumonia berat dengan etiologi yang tidak diketahui di kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada akhir tahun 2019 merupakan awal pandemi *coronavirus disease-19* (COVID-19). Salah satu jenis novel corona virus dengan istilah *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) telah diisolasi dari sampel saluran nafas bagian bawah penderita pneumonia berat dan dikonfirmasi sebagai agen penyebab. Penyakit infeksi dengan SARS-CoV-2 sebagai penyebab diberi istilah sebagai *coronavirus disease-19* (COVID-19) oleh *World Health Organization (WHO)*. COVID-19 menyebar dengan cepat. Beberapa saat setelah kemunculan COVID-19 di Wuhan, COVID-19 menyebar dengan cepat ke 114 negara dan menyebabkan kematian sebanyak 4.000 jiwa hingga awal bulan Maret 2020. WHO mencetuskan COVID-19 sebagai pandemik pada 11 Maret 2020. (World Health Organization, n.d., 2020) Kemunculan COVID-19 telah menambah penyakit infeksi pada saluran pernafasan yang disebabkan oleh *novel coronavirus* selama 2 dekade terakhir, termasuk *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)* pada tahun 2002-2003 dengan etiologi SARS-CoV dan *Middle East respiratory syndrome (MERS)* dengan etiologi *Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS CoV)*. (Jin, Yang, Ji, Wu, Chen, Zhang, et al., 2020) Data terbaru mencatat bahwa kasus COVID-19 telah mencapai angka 238.668.492 dan menyebabkan 4.867.610 kematian di seluruh dunia. Angka tersebut diperkirakan akan terus bertambah. (World Health Organization, n.d.) Angka tersebut diperkirakan akan terus bertambah. Total *case-fatality rate* diperkirakan mencapai 4,5%. Beberapa negara seperti Italia, Spanyol, Amerika Serikat, Jerman, Iran, dan Prancis mengalami peningkatan kasus terbanyak. Negara dengan kasus terbanyak di seluruh dunia meliputi Cina (24,6%), Italia (17,8%), Amerika Serikat (9,5%), Spanyol (8,6%), dan Jerman (7,5%). Beberapa negara tercatat sebagai penyumbang rasio total kematian tertinggi antara lain Italia (9,3%), Iran (7,8%), dan Spanyol (6,0%). (Jin, Yang, Ji, Wu, Chen, Zhang, et al., 2020; H. Lu et al., 2020)

Pandemi COVID-19 telah menimbulkan berbagai macam fenotip. Spektrum

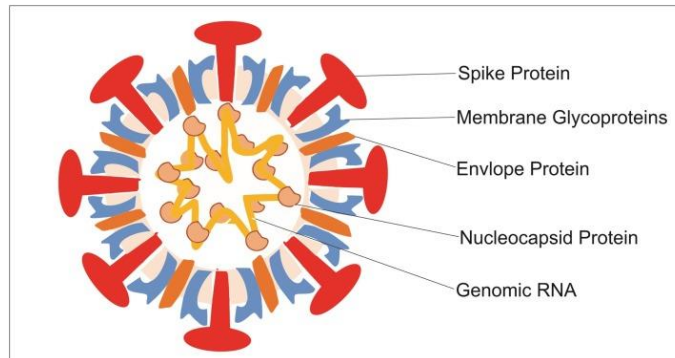
COVID-19 sangat luas, mulai dari tanpa gejala, gejala minor, gejala tidak spesifik seperti demam, batuk kering dan diare, pneumonia ringan disertai dispnea ringan, hingga pneumonia berat disertai dispnea berat, takipnea, dan gangguan pertukaran gas. Penderita COVID-19 memunculkan berbagai macam gejala, mulai dari gejala pada organ spesifik maupun gejala sistemik. Beberapa gejala khusus telah diidentifikasi sebagai infeksi beberapa jenis virus, termasuk SARS-CoV-2. Berbagai laporan klinis, temuan pada saat otopsi, penelitian in-vitro dan penelitian ex-vivo telah dilakukan untuk meneliti mekanisme penyakit, tanda dan gejala, serta alur tatalaksana pada penderita COVID-19. Namun beberapa penemuan masih menimbulkan pertanyaan bagi para peneliti. (Karimzadeh et al., 2020)

## 2.2 Virologi SARS-CoV-2

Etiologi COVID-19 adalah SARS-CoV-2 yang termasuk dalam golongan *coronavirus*. *Coronavirus* merupakan virus yang memiliki *ribonucleic acid* (RNA) rantai tunggal dengan ukuran diameter 80-220 nm. Bagian *envelope* virus memiliki struktur seperti duri dengan ukuran 20 nm. Struktur tersebut memberikan gambaran seperti gambaran *corona* pada matahari jika dilihat menggunakan mikroskop elektron. Virus ini memiliki genom terbesar diantara virus RNA lain. *Coronavirus* merupakan virus dari subfamili *coronavirinae*, famili *coronaviridae*, dan ordo *nidovirales*. Subfamili tersebut terbagi dalam empat genera, yaitu *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus*, dan *deltacoronavirus*. Diantara beberapa tipe *coronavirus*, terdapat enam tipe *coronavirus* dengan potensi menyebabkan penyakit pada manusia, empat diantaranya merupakan penyebab penyakit endemik pada manusia. (Park, 2020)

*Coronavirus* terdiri dari sejumlah komponen penyusun virus. Komponen tersebut dimulai dari *nucleoprotein* (N), *viral envelope* (E), protein matriks (M), dan protein struktural (S). *Nucleoprotein* (N) merupakan komponen pembungkus RNA sehingga menjadi suatu struktur melengkung dan berbentuk tubular yang disebut *nucleocapsid*. Struktur *nucleocapsid* kemudian dibungkus oleh *viral envelope*. Protein matriks menempel di sepanjang struktur *envelope* tersebut. Selain protein matriks, protein struktural juga terdapat di sekeliling *viral envelope*. Protein struktural memberikan bentuk "*spike*" pada permukaan virus. Protein struktural merupakan target antibodi pada proses netralisasi. *Coronavirus* memiliki lima

jenis gen esensial untuk transkripsi keempat protein penyusun virus serta replikasinya. Selain beberapa komponen tersebut, beberapa *betacoronavirus* memiliki hemagglutinin esterase.(Park, 2020) Gambaran ilustrasi struktur *coronavirus* dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 2.2-1. Coronavirus dan struktur penyusunnya(Hosseini et al., 2020)

SARS-CoV-2 memasuki sel inang melalui ikatan antara sel inang dengan protein S. Penelitian terbaru menyatakan bahwa SARS-CoV-2 mungkin berbagi reseptor serupa pada sel inang. Hal ini didasari oleh penemuan struktur reseptor identik pada dua tipe berbeda. SARS-CoV-2 dan SARS-CoV dapat berikatan dengan reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2). Tipe lain seperti *human coronavirus NL63* (HCoV-NL63) juga dapat berikatan dengan ACE2, tetapi dengan aviditas lebih rendah. Tipe MERS-CoV tidak berikatan dengan ACE2, tetapi berikatan dengan *dipeptidyl peptidase-4*. SARS-CoV-2 pertama kali diisolasi melalui sampel *bronchoalveolar lavage*, selanjutnya RNA virus diketahui juga dapat dideteksi melalui apus nasofaring dan apus tenggorok. Selain itu, pengambilan sampel juga dapat diambil dari darah, feses, urin, dan air liur.(Park, 2020)

### 2.3 Transmisi Virus SARS-CoV2

*Coronavirus disease 2019* diketahui berhubungan dengan pasar hewan di Kota Wuhan, sehingga diduga terjadi transmisi dari hewan ke manusia.(Li et al., 2020) Pada awal kemunculan COVID-19 di Wuhan, tidak ditemukan laporan kasus pada tenaga kesehatan sehingga transmisi SARS-CoV-2 dianggap tidak melalui manusia. (Park, 2020) Namun, adanya kluster keluarga serta tenaga kesehatan yang terinfeksi menunjukkan bahwa penyakit ini menular antar manusia.(Chan et al., 2020) *Coronavirus* menular melalui droplet, kontak



langsung, dan kontak tidak langsung. (Park, 2020) Penularan terjadi terutama melalui droplet (dalam jarak 1 meter) yang dihasilkan ketika pasien batuk atau bersin. Penularan juga dapat terjadi melalui *fomite* dikarenakan SARS-CoV-2 diduga dapat bertahan di permukaan benda sampai dengan 9 hari. (Kampf et al., 2020) Beberapa penelitian menyatakan kemungkinan penyebaran virus melalui aerosol. Beberapa prosedur medis dengan potensi memproduksi aerosol seperti nebulisasi atau intubasi diduga meningkatkan risiko transmisi virus. Namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai hal ini. Risiko penularan tertinggi diperoleh di hari-hari pertama penyakit disebabkan oleh konsentrasi virus pada sekret yang tinggi. (Sugihantono et al., 2020) Penularan kasus dilaporkan juga dapat terjadi ketika fase presimtomatik. (Qian et al., 2020; Wei et al., 2020) Kasus konfirmasi tanpa gejala (asimtomatik) memiliki risiko penularan yang rendah, tetapi masih ada kemungkinan untuk terjadi penularan. (Sugihantono et al., 2020) Sejak penelitian pada MERS-CoV menyatakan potensi penularan virus melalui fekal-oral, SARS-CoV-2 juga diperkirakan memiliki potensi untuk menular melalui fekal-oral. Studi pada wanita hamil yang terkonfirmasi COVID-19 menunjukkan bahwa tidak terdapat bukti adanya infeksi intrauterin akibat penularan secara vertikal dari ibu ke bayi. (H. Chen et al., 2020)

#### **2.4 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**

Penyakit ini pertama kali terjadi pada akhir Desember 2019, sekelompok pasiendirawat di rumah sakit dengan diagnosis awal pneumonia dengan etiologi yang belum diketahui. Sejumlah penyakit yang memungkinkan telah disingkirkan, seperti SARS, MERS, flu burung, dan yang lainnya. Berdasarkan hasil penyelidikan epidemiologi, kelompok pasien tersebut berhubungan dengan *seafood* dan pasar hewan di Kota Wuhan. (Bogoch et al., 2020; D. Lu et al., 2020) Kasus-kasus selanjutnya terus terjadi di Kota Wuhan dan menyebar ke beberapa kota di Cina serta negara lain. Pada tanggal 30 Januari 2020, tercatat 7734 kasus konfirmasi di Cina dan juga 90 kasus di beberapa negara lain. (Bassetti et al., 2020) Pada tanggal 30 Januari 2020, WHO menetapkan COVID-19 sebagai *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) atau Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (KKMMD). 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) Sampai dengan tanggal 12 Oktober 2021, Indonesia menempati urutan ke-14 kasus tertinggi COVID-19 dengan jumlah 4.228.552 kasus konfirmasi yang tersebar di 34 propinsi dengan 142.716 kasus meninggal, *case fatality rate* (CFR) sebesar 3,37%. (Satuan Tugas Penanganan COVID-19, 2021)

Berikut merupakan kelompok pasien yang memiliki risiko lebih tinggi terinfeksi SARS-CoV-2: (N. Chen et al., 2020; Sugihantono et al., 2020)

1. Pasien lanjut usia, terutama laki-laki lanjut usia
2. Pasien dengan penyakit komorbid kronis seperti penyakit kardiovaskular, serebrovaskular, diabetes, dan kanker
3. Pasien dengan koinfeksi bakteri dan jamur

Sementara itu anak-anak memiliki risiko terinfeksi SARS-CoV-2 lebih kecil dibandingkan dewasa dengan gejala yang lebih ringan dan prognosis yang lebih baik. (Harapan et al., 2020)

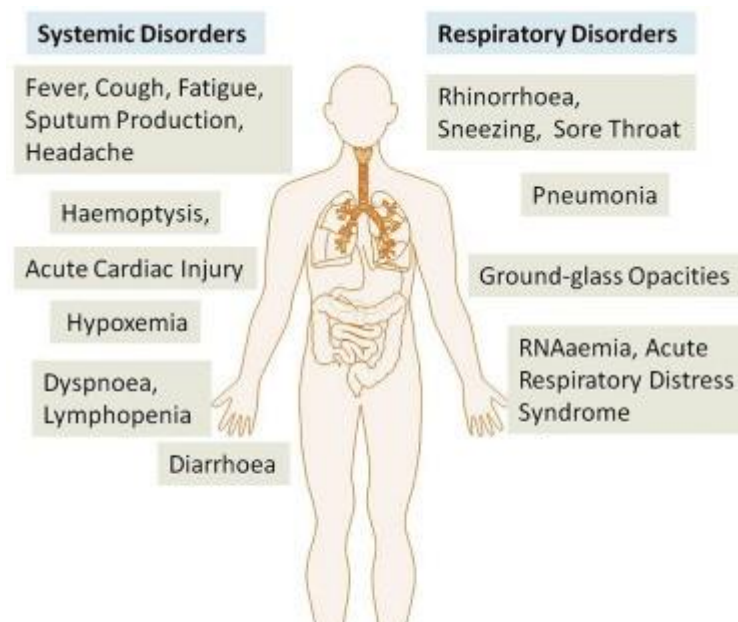
Secara umum, protein *spike* SARS-CoV-2 terdiri dari 2 macam domain yaitu S1 dan S2. Protein S1 berperan dalam ikatan dengan reseptor, sedangkan protein S2 berperan dalam fusi membran sel. (R. Lu et al., 2020) Analisis struktural SARS-CoV-2 menunjukkan bahwa virus tersebut berikatan dengan reseptor ACE2 untuk masuk ke dalam sel tubuh manusia. (Wan et al., 2020) Setelah berikatan dengan reseptornya, SARS-CoV-2 masuk ke tubuh manusia dan harus mengalahkan sistem imun non-spesifik. Mekanisme SARS-CoV-2 dalam melewati sistem imun non-spesifik belum diketahui secara rinci, tetapi diduga memiliki kemiripan dengan SARS-CoV. Sistem imun yang berperan dalam infeksi SARS-CoV adalah interferon (IFN) tipe 1 yang menginduksi ekspresi IFN-*stimulated genes* (ISGs) untuk menghambat replikasi virus. Dalam menghadapi hal tersebut, SARS-CoV mengkode setidaknya 8 protein viral antagonis yang dapat memodulasi induksi IFN dan sitokin serta menghindari efek dari ISGs. (Tatura & Baric, 2012)

Respon sistem imun tubuh terhadap infeksi virus melalui inflamasi dan aktivitas seluler antiviral merupakan hal yang penting untuk menghambat replikasi dan distribusi virus dalam tubuh. Namun, respon imun yang berlebihan disertai efek litik virus pada sel tubuh juga berperan dalam patogenesis. (Harapan et al.,

2020) Pasien COVID-19 dapat mengalami *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan kerusakan paru yang ekstensif. Hal tersebut menandakan bahwa ACE2 merupakan *site of entry* SARS-CoV-2 mengingat ACE2 banyak terdapat pada sel epitel bersilia sistem pernapasan dan sel alveolar tipe II. (Hamming et al., 2004)

Pasien SARS dan COVID-19 memiliki kesamaan pola respon inflamasi. Pada pasien SARS terdapat peningkatan sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-1, IL-6, IL-12, IFN $\gamma$ , IFN- $\gamma$ -induced protein 10 (IP10), *macrophage inflammatory proteins 1A* (MIP1A), dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP1) yang berhubungan dengan inflamasi paru dan kerusakan paru yang berat. Pasien COVID-19 dilaporkan memiliki sitokin proinflamasi yang lebih tinggi diantaranya IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-7, *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , *granulocyte colony-stimulating factor* (GCSF), dan MCP1 dibandingkan orang sehat. Pasien COVID-19 yang dirawat di *intensive care unit* (ICU) memiliki GCSF, IP10, MCP1, dan TNF- $\alpha$  yang lebih tinggi dibandingkan pasien COVID-19 yang tidak dirawat di ICU. Hal tersebut mendukung kemungkinan bahwa *cytokine storm* merupakan penyebab keparahan penyakit. (C. Huang et al., 2020) Studi lebih lanjut masih diperlukan untuk mengetahui faktor virulensi SARS-CoV-2 serta respon sistem imun manusia yang berperan dalam patogenesis penyakit.

Masa inkubasi COVID-19 rata-rata selama 5,2 hari dengan masa inkubasi



Gambar 2.4-1. Manifestasi klinis COVID-19 pada manusia (Rothan & Byrareddy, 2020)

terpanjang selama 14 hari.(Li et al., 2020; Sugihantono et al., 2020) Manifestasi klinis SARS-CoV-2 mirip dengan SARS dengan gejala yang paling sering adalah demam, batuk kering, dispnea, nyeri dada, lemah badan, dan nyeri otot.(Huang C et al., 2020; D. Wang et al., 2020; Zhu et al., 2020) Gejala lain yang jarang ditemukan adalah nyeri kepala, pusing, nyeri perut, diare, mual, dan muntah.(Huang C et al., 2020; D. Wang et al., 2020) Diketahui sekitar 75% pasien mengalami pneumonia bilateral.(H. Chen et al., 2020) COVID-19 berbeda dengan SARS maupun MERS dimana pasien jarang menunjukkan gejala infeksi saluran pernapasan atas seperti rinore, bersin, atau nyeri tenggorokan. Hal tersebut mungkin dikarenakan SARS-CoV-2 lebih dominan menginfeksi saluran pernapasan bawah.(Huang C et al., 2020) Manifestasi klinis COVID-19 secara ringkas dapat dilihat pada gambar berikut.

Pasien konfirmasi COVID-19 dibagi menjadi 2 yaitu simtomatik dan asimtomatik. Pasien konfirmasi simtomatik dibagi menjadi 4 berdasarkan tingkat keparahan penyakit, yaitu sakit ringan, sakit sedang, sakit berat, dan sakit kritis.(Sugihantono et al., 2020) Berikut merupakan penjelasan kriteria pasien konfirmasi COVID-19 berdasarkan manifestasi klinis yang dialami pasien.

Tabel 2.4-1. Klasifikasi pasien COVID-19 berdasarkan tingkat keparahan penyakit(Sugihantono et al., 2020)

Kriteria Gejala	Manifestasi Klinis	Penjelasan
Sakit Kritis	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</i>	<p>Onset: baru terjadi atau perburukan dalam waktu satu minggu.</p> <p>Pencitraan dada (CT scan toraks, atau ultrasonografi paru): opasitas bilateral, efusi pluera yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, kolaps paru, kolaps lobus atau nodul.</p> <p>Penyebab edema: gagal napas yang bukan akibat gagal jantung atau kelebihan cairan. Perlu pemeriksaan objektif (seperti ekokardiografi) untuk menyingkirkan bahwa penyebab edema bukan akibat hidrostatik jika tidak ditemukan faktor risiko.</p> <p>KRITERIA ARDS PADA DEWASA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARDS ringan: <math>200 \text{ mmHg} &lt; \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}</math> (dengan PEEP atau <i>continuous positive airway pressure</i> (CPAP) <math>\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}</math>, atau yang tidak diventilasi)</li> <li>• ARDS sedang: <math>100 \text{ mmHg} &lt; \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}</math> dengan PEEP <math>\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}</math>, atau yang tidak diventilasi)</li> <li>• ARDS berat: <math>\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}</math> dengan PEEP <math>\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}</math>, atau yang tidak diventilasi)</li> </ul> <p>Ketika <math>\text{PaO}_2</math> tidak tersedia, <math>\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315</math> mengindikasikan ARDS (termasuk pasien yang tidak diventilasi)</p>

Kriteria Gejala	Manifestasi Klinis	Penjelasan
Tanpa Gejala (asimtomatik)	<i>Tidak ada gejala klinis</i>	Pasien tidak menunjukkan gejala apapun.
Sakit ringan	Sakit ringan tanpa komplikasi	Pasien dengan gejala non-spesifik seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, malaise, sakit kepala, nyeri otot. Perlu waspada pada usia lanjut dan <i>immunocompromised</i> karena gejala dan tanda tidak khas.
Sakit Sedang	Pneumonia ringan	<b>Pasien Remaja atau Dewasa</b> dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, dyspnea, napas cepat) dan tidak ada tanda pneumonia berat.  <b>Anak</b> dengan pneumonia ringan mengalami batuk atau kesulitan bernapas + napas cepat: frekuensi napas: <2 bulan, $\geq 60$ x/menit; 2–11 bulan, $\geq 50$ x/menit; 1–5 tahun, $\geq 40$ x/menit dan tidak ada tanda pneumonia berat.
Sakit Berat	Pneumonia berat / ISPA berat	<b>Pasien remaja atau dewasa</b> dengan demam atau dalam pengawasan infeksi saluran napas, ditambah satu dari: frekuensi napas $>30$ x/menit, distress pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO <sub>2</sub> ) $<90\%$ pada udara kamar.  <b>Pasien anak</b> dengan batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini: <ul style="list-style-type: none"> <li>- sianosis sentral atau SpO<sub>2</sub> <math>&lt;90\%</math>;</li> <li>- distress pernapasan berat (seperti mendengkur, tarikan dinding dada yang berat);</li> <li>- tanda pneumonia berat: ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang.</li> </ul> Tanda lain dari pneumonia yaitu: tarikan dinding dada, takipnea : <2 bulan, $\geq 60$ x/menit; 2–11 bulan, $\geq 50$ x/menit; 1–5 tahun, $\geq 40$ x/menit; >5 tahun, $\geq 30$ x/menit. Diagnosis ini berdasarkan klinis; pencitraan dada dapat membantu penegakan diagnosis dan dapat menyingkirkan komplikasi.

Komplikasi yang dilaporkan akibat COVID-19 sampai saat ini diantaranya adalah hipoksemia, ARDS, aritmia, syok, *acute cardiac injury*, *acute kidney injury*, dan kematian.(N. Chen et al., 2020; Huang C et al., 2020; Sugihantono et al., 2020) Studi deskriptif pada 99 pasien di Kota Wuhan menunjukkan bahwa 17% diantaranya mengalami ARDS, dan 11% diantara mereka mengalami kematian

akibat gagal organ multipel.(N. Chen et al., 2020) COVID-19 juga diketahui dapat mengakibatkan komplikasi pada sistem hematologi dan neurologi.(Filatov et al., 2020; Terpos et al., 2020) Perubahan yang terjadi pada sistem hematologi diantaranya adalah gangguan eritrositosis, limfopenia, peningkatan marker inflamasi, dan hiperkoagulabilitas. Gangguan eritrositosis ini dapat menyebabkan perubahan pada indeks eritrosit. COVID-19 juga dapat menyerang sistem neurologi yaitu dapat menyebabkan penurunan kesadaran dan ensefalopati akut.(Filatov et al., 2020; Lorente et al., 2020)

Diagnosis COVID-19 ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis yang harus ditanyakan mencakup gejala seperti ada demam atau riwayat demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, sesak napas, malaise, sakit kepala, nyeri otot, serta ada tidaknya riwayat kontak erat dengan pasien konfirmasi COVID-19 dan atau riwayat perjalanan dalam 14 hari dari negara atau wilayah transmisi lokal.(Sugihantono et al., 2020) Pemeriksaan fisik ditujukan untuk mencari tanda klinis yang berhubungan dengan COVID-19 sesuai dengan tabel pada bagian manifestasi klinis. WHO merekomendasikan pemeriksaan molekuler untuk seluruh pasien yang diduga terinfeksi SARS-CoV-2. Metode yang dianjurkan adalah metode deteksi molekuler/*Nucleic Acid Amplification Test (NAAT)* seperti pemeriksaan *real-time reactive transcriptase polymerase chain reaction (RT- PCR)*.(World Health Organization, n.d.)

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 hinggaberat.
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.

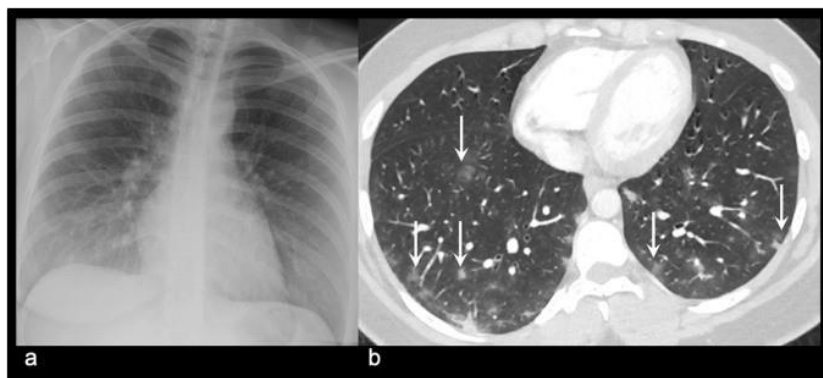
Pasien *probable* adalah pasien suspek dengan ISPA berat/ARDS/meninggal dengan gambaran klinis yang meyakinkan COVID-19 dan belum ada hasil pemeriksaan laboratorium RT-PCR. Pasien konfirmasi adalah ketika seseorang dinyatakan positif terinfeksi virus COVID-19 yang dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium RT-PCR. Pasien konfirmasi dibagi menjadi dua yaitu pasien konfirmasi simtomatik dan asimtomatik. (Sugihantono et al., 2020)

Pengambilan dan pemeriksaan spesimen dari pasien yang memenuhi definisi kasus suspek COVID-19 merupakan prioritas untuk manajemen klinis atau pengendalian wabah, sehingga harus dilakukan secara cepat. Spesimen dapat berasal dari usap nasofaring dan orofaring, sputum, *bronchoalveolar lavage*, dan aspirasi trakea. Hasil pemeriksaan yang negatif pada spesimen tunggal, terutama bila spesimen berasal dari saluran pernapasan atas tidak menyingkirkan kemungkinan infeksi. Beberapa faktor yang dapat menyebabkan hasil negatif pada pasien yang terinfeksi ialah kualitas spesimen yang tidak baik karena mengandung sedikit material virus, spesimen yang diambil pada masa akhir infeksi atau masih sangat awal, spesimen tidak dikelola dan tidak dikirim dengan transportasi yang tepat, serta adanya kendala teknis yang dapat menghambat pemeriksaan RT-PCR. Jika hasil negatif didapatkan dari pasien dengan kecurigaan tinggi suspek terinfeksi virus COVID-19 maka perlu dilakukan pengambilan dan pengujian spesimen berikutnya, termasuk spesimen saluran pernapasan bawah. Koinfeksi dapat terjadi sehingga pasien yang memenuhi kriteria suspek harus dilakukan pemeriksaan COVID-19 meskipun telah ditemukan patogen lain. (Sugihantono et al., 2020)

Pemeriksaan laboratorium lain selain RT-PCR disesuaikan dengan manifestasi klinis pasien. Pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan diantaranya adalah darah rutin, laju endap darah (LED), gula darah, ureum, kreatinin, *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT), *serum pyruvic oxaloacetic transaminase* (SGPT), natrium, kalium, klorida, analisa gas darah, prokalsitonin, PT, *activated partial thromboplastintime* (aPTT), waktu perdarahan, bilirubin direk, bilirubin indirek, dan bilirubin total. (Sugihantono et al., 2020) Hasil pemeriksaan laboratorium yang biasanya ditemukan pada pasien COVID-19

adalah limfopenia, PT memanjang, dan peningkatan laktat dehidrogenase. (Bai et al., 2020; H. Chen et al., 2020; D. Wang et al., 2020) Hasil laboratorium yang abnormal pasien yang dirawat di ICU lebih banyak dibandingkan pasien yang tidak dirawat di ICU, yaitu peningkatan aspartat aminotransferase, kreatinin kinase, kreatinin, dan *C-reactive protein* (CRP). (Bai et al., 2020; Chan et al., 2020; Huang C et al., 2020) Pasien COVID-19 juga memiliki IL1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IP10, dan MCP1 yang tinggi dengan hasil yang lebih tinggi pada pasien yang dirawat di ICU. (Huang C et al., 2020)

Hasil pemeriksaan radiologi pasien COVID-19 bervariasi bergantung pada usia, progresifitas penyakit, status imunitas, komorbiditas, dan intervensi medis awal yang diterima. (Jin, Yang, Ji, Wu, Chen, Zhang, et al., 2020) Studi yang telah dilakukan menunjukkan bahwa gambaran radiologis tipikal yang ditemukan pada pasien COVID-19 adalah *bilateral pulmonary parenchymal ground-glass* dan konsolidasi paru. (N. Chen et al., 2020; Huang C et al., 2020; D. Wang et al., 2020) Progresifitas penyakit biasanya dapat terlihat dari perluasan dan peningkatan opasitas paru. (Jin, Yang, Ji, Wu, Chen, & Duan, 2020) Gambaran tipikal yang ditemukan pada pasien yang dirawat di ICU adalah konsolidasi bilateral multipel lobular dan subsegmental. (Huang C et al., 2020) Berikut merupakan salah satu contoh gambaran radiologis COVID-19 pada X-Ray dan CT scan.



Gambar 2.4-2. Gambaran radiologis COVID-19 pada pemeriksaan X-Ray dan CT scan (El Homsy et al., 2020)

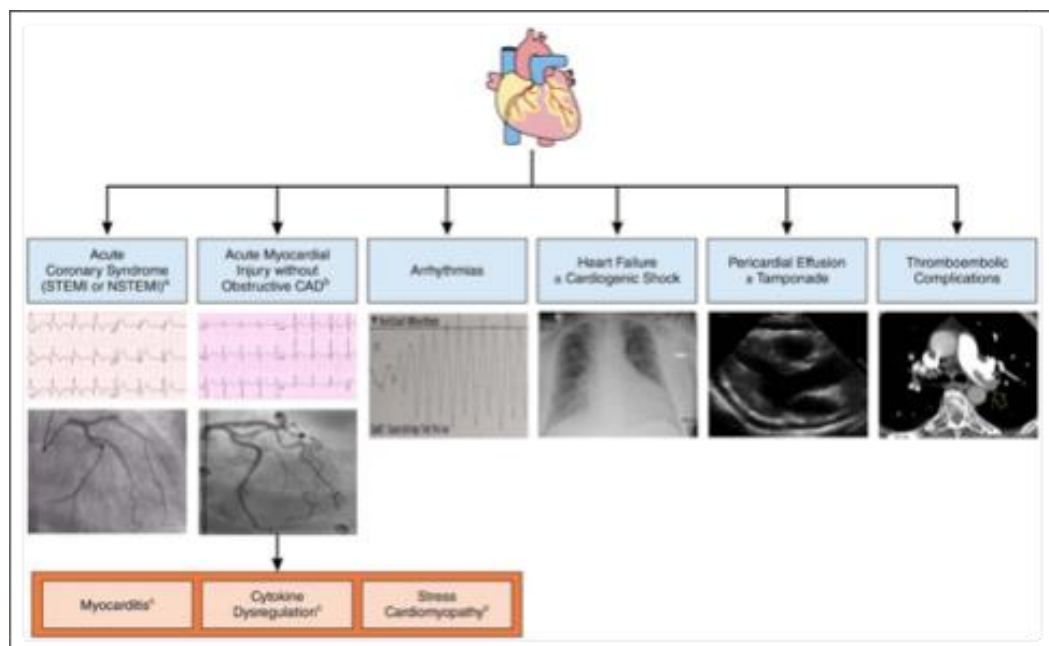
## 2.5 Komplikasi Kardiovaskular pada COVID-19

Selain komplikasi sistemik dan respirasi, COVID-19 dapat bermanifestasi sebagai ACovCS. Komplikasi kardiovaskular ini dapat terjadi tiba-tiba pada suatu titik selama perawatan dan dapat pula muncul sebagai komplikasi lambat yang terjadi setelah perbaikan gejala respirasi. ACovCS dapat disebabkan oleh



sindroma koroner akut, iskemia akibat ketidakseimbangan suplai dan kebutuhan, iskemia mikrovaskular, *injury* akibat disregulasi sitokin, atau miokarditis. (Hendren et al., 2020)

Spektrum ACovCS dapat berupa sindroma koroner akut, *acute myocardial injury* 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 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. (Hendren et al., 2020)



Gambar 2.5-1. Spektrum klinis ACoVCS (Hendren et al., 2020)

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, trombosis mikrovaskular pada pembuluh darah koroner yang terjadi akibat koagulopati COVID-19 adalah mekanismepotensial yang lain, tetapi masih belum dapat dibuktikan.

## **2.6 Nilai *Red Blood Cell Distribution Width* pada COVID-19**

Dalam studi kohort oleh Foy dkk., RDW lebih besar dari 14,5% pada saat masuk rumah sakit karena infeksi SARS-CoV-2 dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian (dari 11% menjadi 31%) pada kohort dari 1641 pasien. Risiko kematian yang terkait dengan RDW tetap signifikan secara statistik setelah penyesuaian untuk usia pasien, ras, etnis, tingkat D-dimer, jumlah limfosit, nilai hematologi lainnya, dan 5 komorbiditas utama. Pasien yang RDW meningkat selama perawatan juga memiliki peningkatan risiko kematian. Pengukuran RDW secara rutin dapat membantu memprioritaskan pasien untuk intervensi dini, agresif dan mengelola penggunaan sumber daya rumah sakit. (Foy et al., 2020)

Volume sel eritrosit berkurang sepanjang masa siklus hidupnya, Keberadaan sel-sel yang lebih tua dan lebih kecil ini meningkatkan varians volume dan menyebabkan peningkatan RDW. RDW yang tinggi dapat mencerminkan kondisi klinis perlambatan produksi sel darah merah yang dapat disebabkan oleh inflamasi, serta dapat menunjukkan adanya hemolisis. Peningkatan kematian yang signifikan dapat dilihat pada pasien dengan peningkatan nilai RDW saat masuk dan selama rawat inap. RDW lebih dari 14,5% saat masuk RS pada pasien Covid-19 menunjukkan peningkatan risiko kematian dan RDW dapat menjadi indikator risiko dan prognosis. Pengikatan SARS-CoV-2 pada CD147 dan CD26 dalam eritroblas mempengaruhi proses hematopoiesis. (Yağcı et al., 2021)

Pasien dengan peningkatan nilai RDW saat masuk adalah 6,12 kali lebih berisiko meninggal dalam waktu 48 jam (23 dari 470 pasien [4,9%]) dibandingkan pasien dengan nilai RDW normal (9 dari 1.175 pasien [0,8%]). Peningkatan nilai RDW menyebabkan peningkatan risiko kematian yang lebih besar pada pasien yang lebih muda (<70 tahun) dibandingkan dengan pasien yang lebih tua. Pada penelitian ini angka kematian yang lebih tinggi pada pasien yang lebih tua,

mengurangi efek RDW dalam menilai risiko pasien. Faktor yang mungkin berkontribusi pada kelompok usia yang lebih muda adalah RDW yang lebih rendah saat masuk RS, sehingga menyiratkan bahwa RDW > 14,5% mewakili perubahan yang lebih besar dibandingkan dengan RDW awal pada kelompok pasien ini. Mungkin juga RDW yang lebih besar dari 14,5% adalah penanda inflamasi yang lebih kuat pada pasien yang lebih muda dibandingkan pada pasien yang lebih tua. Ras dan etnis secara statistik tidak terkait secara signifikan dengan peningkatan risiko kematian setelah disesuaikan dengan usia dan RDW, menunjukkan bahwa baik ras maupun etnis tidak memiliki implikasi untuk kondisi pasien setelah masuk RS. (Foy et al., 2020)

### **2.7 Nilai *Red Blood Cell Distribution Width* pada pasien *Heart Failure***

Berbagai penelitian telah menyelidiki peran prognostik *red blood cell distribution width* (RDW) pada pasien gagal jantung (*heart failure*/HF), tetapi tidak menunjukkan hasilnya konsisten. Namun salah satu meta-analisis yang dilakukan oleh Huang dkk, menunjukkan bahwa nilai RDW yang lebih tinggi menunjukkan prognosis yang lebih buruk. Namun, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk menunjukkan mekanisme yang mendasari hubungan ini. (Y.-L. Huang et al., 2014; Lippi & Cervellin, 2014; Su et al., 2014)