

TESIS
PERBANDINGAN PARAMETER HEMATOLOGI PADA PASIEN
COVID-19 DENGAN GEJALA BERAT DAN TIDAK BERAT

COMPARISON OF HEMATOLOGIC PARAMETERS IN SEVERE AND NON
SEVERE COVID-19 PATIENTS

Disusun dan Diajukan oleh :
VANDI DWI PUTRA AMRUDDIN
C015181003



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
MAKASSAR

2023

**PERBANDINGAN PARAMETER HEMATOLOGI PADA PASIEN
COVID-19 DENGAN GEJALA BERAT DAN TIDAK BERAT**

*COMPARISON OF HEMATOLOGIC PARAMETERS IN SEVERE AND NON
SEVERE COVID-19 PATIENTS*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan Diajukan oleh :
VANDI DWI PUTRA AMRUDDIN

C015181003

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PERBANDINGAN PARAMETER HEMATOLOGI PADA PASIEN COVID – 19 DENGAN
GEJALA BERAT DAN TIDAK BERAT**

**COMPARISON OF HEMATOLOGIC PARAMETERS IN SERVE AND
NON SEVERE COVID – 19 PATIENS**

Disusun dan diajukan oleh :

VANDI DWI PUTRA AMRUDDIN


Nomor Pokok : C015181003

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 20 Juni 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

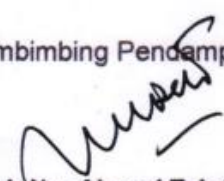
Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Dr. dr. Tutik Harjianti, SpPD, K-HOM

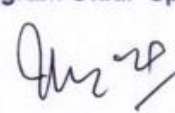
NIP : 19660916 1999903 2 001


Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, SpPD, K-P, SpP(K)


NIP: 195904121985111001

Ketua Program Studi Spesialis

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, K-P

NIP. 197506132008121001


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK

NIP. 196805301996032001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Vandi Dwi Putra Amruddin

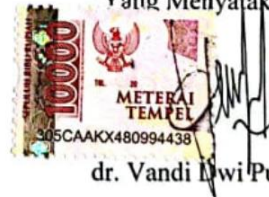
NIM : C015181003

Program Studi : Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul : “Perbandingan Parameter Hematologi Pada Pasien Covid-19 Dengan Gejala Berat Dan Tidak Berat” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 20 Juni 2023

Yang Menyatakan,



dr. Vandi Dwi Putra Amruddin

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya 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.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD, K-GH, Sp.GK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, guru sekaligus orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih telah menjadi sosok guru yang senantiasa mengajar dan mencurahkan ilmunya kepada saya. Terima kasih telah senantiasa mengayomi dan membantu saya dalam menjalani proses pendidikan selama ini, memberikan arahan dalam menghadapi setiap masalah dalam pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. dr. H. Andi Muh. Takdir, Sp.An, KMN** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku guru besar kami dan juga mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu mendidik, mengarahkan dan mengajar saya selama Pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terimakasih telah menjadi sosok guru yang cerdas, beribawa dan bijaksana dalam proses pendidikan ini.
5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terima kasih atas kesediaan beliau untuk selalu dan selalu meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam membimbing saya baik pada saat visite maupun pada saat pembacaan ilmiah di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah menjadi sosok ayah bagi saya

yang mengajar, membimbing dan senantiasa memberikan nasihat dalam setiap masalah saya. Terima kasih telah menjadi sosok yang humoris, cerdas dan bijaksana dalam mengambil keputusan, mendidik dan membimbing saya selama menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

6. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** selaku mantan Ketua Program Studi Sp-1 dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan arahan, motivasi, dan membantu saya dalam melaksanakan tugas-tugas selama proses pendidikan mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM** selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan dan arahnya selama proses pendidikan.
8. **Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM** selaku pembimbing akademik, Pembimbing tugas referat, sekaligus pembimbing karya akhir saya. Terimakasih telah senantiasa mendidik, mengajar, membimbing, mengarahkan dan memberikan motivasi kepada saya dalam menjalani proses pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. **Dr. dr. A. Fachruddin B, Sp.PD, K-HOM** selaku penguji karya akhir saya. Terima kasih atas bimbingan, limpahan ilmu pengetahuan serta kebaikan yang saya terima dari beliau selama proses pendidikan ini. Terima kasih telah menjadi sosok ayah bagi saya dalam menjalani pendidikan dokter spesialis penyakit dalam disini.
10. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P (K)** selaku pembimbing karya akhir saya, atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan koreksi, diskusi dan saran dalam menyelesaikan karya akhir saya.
11. **Dr. dr. Erwin Arief, Sp.PD, K-P** selaku penguji karya akhir saya. Terima kasih atas bimbingan, koreksi, dan arahan dalam proses pembuatan karya akhir saya. Terima kasih telah menjadi sosok guru yang baik, cerdas dan berwibawa dalam membimbing saya.
12. **Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM** selaku pembimbing statistik saya, terima kasih atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.

13. **Dr. dr. Faridin HP, Sp.PD, K-R** dan **Dr. dr. Risna Halim, Sp.PD, KPTI** selaku pembimbing tugas referat dan laporan kasus saya selama masa Pendidikan dokter spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah memotivasi, mengoreksi, diskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan tugas saya.
14. **Dr. dr. Agus Sudarso, Sp.PD, K-Ger** dan **Dr. dr. Wasis Udaya, Sp.PD, K-Ger** selaku pembimbing pembacaan paper nasional saya. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya, terima kasih atas selalu meluangkan waktu membimbing, mengarahkan dan membantu saya dalam membuat tugas paper nasional saya.
15. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa mendidik, memberikan ilmu yang bermanfaat dan banyak membantu saya untuk menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
16. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit yang menjadi tempat saya belajar, RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal, RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RSUD Kondosapata (Mamasa) atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
17. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga saat ini. Kepada **Pak Udin, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Fira, Pak Hari, Ibu Yayuk, Pak Razak, dan Kak Asmi**, terima kasih banyak bantuannya selama ini.
18. **Teman angkatan Juli 2018** : dr. Reza, dr. Adeh, dr. Faisal, dr. Ivo, dr. Khalif, dr. Yusuf, dr. Jimmy, dr. Rina, dr. Resti, dr. Erza, dr. Henny, dr. Echi, dr. Nurfathanah, dr. Fatma, dr. Umhy, dr. Restu. Terima kasih senantiasa saling membantu, saling mendukung dalam sama-sama menjalani proses pendidikan ini.
19. **Teman Seperjuangan di BOARD 47** : dr.Achwana, dr. Nova, dr. Nur Eviriani, dr. Takwin, dr. Getsa, dr. Janur, dr. Khalif, dr. A.Arny, dr. Jimmi, dr. Faizal, dr. Yusuf Irianto, dr. Marcel dan dr. Inosensius terima kasih atas segala bentuk belajar bersama, dan saling support dalam persiapan ujian hingga kelulusan.
20. **Teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**. Terima kasih atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada kesempatan ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa cinta, hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada orang tua saya: **Alm. Amruddin dan Mike Darmawati**. Terima kasih atas segala doa yang tak pernah putus, dukungan, kesabaran dan pengorbanan yang tanpa pamrih dalam membantu saya menyelesaikan proses pendidikan dokter spesialis ini.

Terima kasih juga kepada istri saya tersayang, **Adinda Fitrianti**, yang senantiasa mendukung, sabar, ikhlas, dan selalu mendoakan saya untuk dapat menyelesaikan pendidikan ini, juga untuk buah hati kami yang tercinta **Alisha Safiya Vandinda, Rehan Raffasya Vandinda, dan Ardhanu Rayshiva Vandinda**, terima kasih telah menjadi anak yang sabar dan juga menjadi motivasi kuat saya dalam menjalani proses pendidikan. Kepada saudara saudara saya, **Alm. Aldi Eka Putra Amruddin, Alm. Randi Tri Putra Amruddin, Windy Sapti Putri Amruddin, Syech Ahmad Guntur**, serta seluruh **keluarga besar saya** terima atas bantuan dan dukungan doa agar ilmu saya dapat bermanfaat dan berkah untuk banyak orang.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, 20 Juni 2023



Vandi Dwi Putra Amruddin

DAFTAR ISI

SAMPUL TESIS	i
LEMBAR PENGESAHAN TESIS.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
ABSTRAK	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	3
I.3. Tujuan Penelitian	4
I.3.1. Tujuan Umum	4
I.3.2. Tujuan Khusus	4
I.4. Manfaat Penelitian	4
I.4.1. Manfaat Akademik.....	4
I.4.2. Manfaat Klinis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 Gambaran Umum COVID-19.....	5

II.2 Penurunan kadar limfosit, trombosit, dan peningkatan NLR pada COVID-19.....	10
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
III.1 Kerangka Teori.....	15
III.2 Kerangka Konsep.....	16
III.3 Variabel Penelitian.....	16
III.4 Hipotesis.....	16
BAB IV METODE PENELITIAN.....	17
IV.1 Rancangan Penelitian.....	17
IV.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	17
IV.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	17
IV.4 Besar sample penelitian.....	18
IV.5 Metode Pengumpulan Sampel.....	18
IV.6 Teknik Pengambilan Sampel.....	18
IV.7 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	19
IV.8 Analisis Data.....	20
IV.9 Etik Penelitian.....	20
IV.10 Alur Penelitian.....	21
BAB V HASIL PENELITIAN.....	22
V.1 Gambaran Umum Sampel Penelitian.....	22
V.2 Hubungan Variabel dengan Kelompok Severitas COVID-19.....	23
V.3 Variabel yang Dominan Mempengaruhi Severitas COVID-19.....	23

BAB VI PEMBAHASAN.....	25
BAB VII PENUTUP.....	28
VII.1 Ringkasan.....	28
VII.2 Kesimpulan.....	29
VII.3 Saran.....	29
DAFTAR PUSTAKA	30

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema Replikasi dan Patogenesis SARS-CoV-2.....	8
Gambar 2. Perjalanan Penyakit Pada COVID-19 berat	10
Gambar 3. Mekanisme Limfopenia Pada COVID-19.....	12
Gambar 4. Mekanisme Trombositopenia Pada COVID-19	13

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1. Sebaran variable Penelitian.....	23
Tabel 5.2. Hubungan Varibel dengan Kelompok Severitas COVID -19.....	23
Tabel 5.3. Variabel yang Dominan Mempengaruhi Severitas COVID-19.....	24

DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
APACHE	: <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CoV	: <i>Coronavirus</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
MERS	: <i>Middle East respiratory syndrome</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MODS	: <i>Multiple Organ and Dysfunction Score</i>
NLR	: <i>Neutrophil to Lymphocyte Ratio</i>
PRRs	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SAPS	: <i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

ABSTRAK

Vandi Dwi Putra Amruddin : PERBANDINGAN PARAMETER HEMATOLOGI PADA PASIEN COVID-19 DENGAN GEJALA BERAT DAN TIDAK BERAT (Pembimbing : Tutik Harjianti dan Nur Ahmad Tabri)

Latar belakang: *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang telah menjadi pandemi di berbagai tempat. Selain sistem pernapasan, COVID-19 juga mengakibatkan masalah pada sistem lain termasuk sistem hematologi. Penelitian – penelitian sebelumnya menemukan trombositopenia, limfopenia, dan peningkatan *neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR) sebagai parameter hematologi pada COVID-19. Pada COVID-19 dengan gejala berat terjadi aktivasi sitokin yang berlebihan sehingga terjadi badai sitokin yang pada akhirnya mengakibatkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis, dan komplikasi lainnya termasuk gangguan hematologi yang lebih berat.

Tujuan: Mengetahui perbandingan parameter hematologi pada pasien COVID-19 dengan gejala berat dan tidak berat.

Metode: Penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional* menggunakan data rekam medik di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia. Total sampel adalah 100 orang dimana terbagi 2 yaitu 50 pada kelompok pasien COVID-19 dengan gejala berat dan 50 pada COVID-19 dengan gejala tidak berat. Pasien COVID-19 terkonfirmasi dengan pemeriksaan swab nasofaring PCR positif. Nilai trombosit dan limfosit dicatat pada pemeriksaan saat awal admisi. Rasio neutrofil limfosit dihitung dengan membandingkan nilai neutrofil dibagi nilai limfosit.

Hasil: Ditemukan Limfosit dan Trombosit memiliki nilai median lebih rendah pada COVID-19 dengan gejala berat dan bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Pada nilai median NLR dan usia ditemukan lebih tinggi pada COVID-19 dengan gejala berat dan bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Pada Analisa multivariat regresi logistik, dilakukan analisis 3 step terhadap variable trombosit, limfosit dan NLR. Ditemukan Trombosit (OR 1,005 CI95% 1,001-1,008) merupakan variabel yang paling berpengaruh terhadap severitas COVID-19.

Kesimpulan : Terdapat perbedaan parameter hematologi pada COVID-19 dengan gejala berat dibandingkan COVID-19 dengan gejala tidak berat dimana secara signifikan pada COVID-19 dengan gejala berat didapatkan kadar limfosit dan trombosit yang lebih rendah, dan kadar NLR yang lebih tinggi dibandingkan COVID-19 dengan gejala tidak berat. Pada analisis multivariat didapatkan bahwa trombosit merupakan variabel yang paling berpengaruh terhadap severitas COVID-19.

Kata kunci : *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR), Limfosit, Trombosit

ABSTRACT

Vandi Dwi Putra Amruddin : COMPARISON OF HEMATOLOGIC PARAMETERS IN SEVERE AND NON SEVERE COVID-19 PATIENTS (Supervised by Tutik Harjianti dan Nur Ahmad Tabri)

Background: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) which has become a pandemic in various places. Apart from the respiratory system, COVID-19 also causes problems in other systems including the hematological system. Previous studies have found thrombocytopenia, lymphopenia, and elevation of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as a hematological parameter in COVID-19. In COVID-19 with severe symptoms, there is excessive cytokine activation resulting in a cytokine storm which ultimately results in acute respiratory distress syndrome (ARDS), sepsis, and other complications including more severe hematological disorders.

Objective: Knowing the comparison of hematological parameters in COVID-19 patients with severe and non-severe symptoms.

Method: Observational study with a cross sectional approach using medical record data at Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, South Sulawesi, Indonesia. The total sample was 100 people which were divided into 2, namely 50 in the COVID-19 patient group with severe symptoms and 50 in COVID-19 with non-severe symptoms. The COVID-19 patient was confirmed with a positive PCR nasopharyngeal swab examination. Platelet and lymphocyte values were recorded at the initial admission examination. The neutrophil lymphocyte ratio is calculated by comparing the neutrophil value divided by the lymphocyte value.

Results: It was found that Lymphocytes and Platelets had a lower median value in COVID-19 with severe symptoms and were statistically significant ($p < 0.05$). The median NLR and age were found to be higher in COVID-19 with severe symptoms and statistically significant ($p < 0.05$). In multivariate logistic regression analysis, a 3-step analysis was performed on the variables of platelets, lymphocytes and NLR. Platelets (OR 1.005 CI95% 1.001-1.008) were found to be the most influential variable on the severity of COVID-19.

Conclusion : There are differences in hematological parameters in COVID-19 with severe symptoms compared to COVID-19 with non-severe symptoms where significantly in COVID-19 with severe symptoms there were lower levels of lymphocytes and platelets, and higher NLR levels compared to COVID-19 with non severe symptoms. In the multivariate analysis, it was found that platelets were the most influential variable on the severity of COVID-19.

Keywords : *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), Lymphocytes, Platelets*

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh jenis *coronavirus* baru yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), yang dilaporkan pertama kali di Wuhan pada Desember 2019. *Coronaviruses* adalah virus RNA non-segmented yang termasuk dalam famili *Coronaviridae* dan ordo *Nidovirales* dan didistribusikan secara luas pada manusia dan mamalia lainnya.^{1,2}

Selama 2 dekade terakhir, *Coronavirus* (CoV) telah dikaitkan dengan wabah penyakit yang signifikan di Asia Timur dan Timur Tengah. *Severe acute respiratory syndrome* (SARS) dan *Middle East respiratory syndrome* (MERS) mulai muncul masing-masing pada tahun 2002 dan 2012, dengan angka kematian 10% untuk SARS-CoV dan 37% untuk MERS-CoV. Baru-baru ini, *coronavirus* baru, SARS-CoV-2, yang menyebabkan COVID-19, muncul pada akhir 2019 dan telah menimbulkan ancaman kesehatan global sehingga menyebabkan pandemi yang sedang berlangsung di banyak tempat.²

Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang terdapat pada *envelope spike* virus akan berikatan dengan reseptor selular berupa *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) pada SARS-CoV-2. Di dalam sel, SARS-CoV-2 melakukan duplikasi

materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan, kemudian membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel.^{3,4}

Sebagian besar pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan gejala-gejala pada sistem pernapasan seperti demam, batuk, bersin, dan sesak napas. Perjalanan penyakit dimulai dengan masa inkubasi yang lamanya sekitar 3-14 hari (median 5 hari). Pada fase berikutnya (gejala awal), virus menyebar melalui aliran darah, diduga terutama pada jaringan yang mengekspresi ACE2 seperti paru-paru, saluran cerna dan jantung. Gejala pada fase ini umumnya ringan. Serangan kedua terjadi empat hingga tujuh hari setelah timbul gejala awal. Pada saat ini pasien masih demam dan mulai sesak, lesi di paru memburuk, limfosit menurun. Penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika tidak teratasi, fase selanjutnya inflamasi makin tak terkontrol, terjadi badai sitokin yang mengakibatkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis, dan komplikasi lainnya.^{4,5}

Selain pada sistem pernapasan, COVID-19 juga menyebabkan gangguan pada sistem pencernaan, hematopoietik dan juga homeostasis. Limfopenia dapat dianggap sebagai temuan laboratorium kardinal, dengan potensi prognostik. Rasio neutrofil / limfosit dan rasio puncak platelet / limfosit juga dapat memiliki nilai prognostik dalam menentukan kasus yang parah.⁶

Guan dkk memberikan data tentang karakteristik klinis 1099 kasus COVID-19 dengan konfirmasi laboratorium selama 2 bulan pertama epidemi di China. Saat masuk rumah sakit, sebagian besar pasien menunjukkan limfositopenia (83,2%), sedangkan 36,2% mengalami trombositopenia, dan 33,7% menunjukkan

leukopenia. Kelainan hematologi ini lebih menonjol pada kasus berat dibandingkan tidak berat (96,1% berbanding 80,4% untuk limfositopenia, 57,7% berbanding 31,6% untuk trombositopenia, dan 61,1% berbanding 28,1% untuk leukopenia).⁶

Huang dkk dan Wang dkk menyoroiti hubungan antara limfopenia dan kebutuhan perawatan ICU, sedangkan Wu dkk menunjukkan hubungan antara limfopenia dan perkembangan ARDS.¹

Di Indonesia, Rasyid dkk mendapatkan kadar feritin dan *neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR) dapat digunakan sebagai biomarker prognostik untuk memprediksi kebutuhan perawatan intensif dan risiko kematian. Penelitian tersebut juga menghubungkan dengan usia, dimana usia harus dipertimbangkan sebagai faktor prediktif awal perkembangan penyakit COVID-19.⁷ Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai perbandingan parameter hematologi pada COVID-19 agar dapat digunakan sebagai prediksi awal untuk menentukan perburukan derajat penyakit COVID-19.

I.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang diajukan adalah:

1. Bagaimana perbandingan parameter hematologi pada pasien COVID-19 dengan gejala berat dan tidak berat?

I.3. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan parameter hematologi pada pasien COVID-19 dengan gejala berat dan tidak berat

2. Tujuan Khusus

- Menentukan kadar Trombosit pada pasien *COVID-19* dengan gejala yang berat dan tidak berat
- Menentukan kadar limfosit pada pasien COVID-19 dengan gejala yang berat dan tidak berat
- Menghitung rasio neutrophil dan limfosit pada pasien COVID-19 dengan gejala yang berat dan tidak berat

I.4. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat Akademik

Memberikan data perbandingan tentang parameter hematologi yang terjadi pada pasien COVID-19 dengan gejala berat dan tidak berat di kota Makassar.

2. Manfaat Klinis

Memberikan prediksi tingkat keparahan penyakit melalui gambaran parameter hematologi pada pasien COVID-19

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. GABARAN UMUM COVID-19

Coronavirus adalah virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm. Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. Sebelum terjadinya wabah COVID-19, ada 6 jenis *coronavirus* yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus 229E*, *alphacoronavirus NL63*, *betacoronavirus OC43*, *betacoronavirus HKU1*, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus*, dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*.⁴

Coronavirus yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus *betacoronavirus*. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *coronavirus* yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Illness* pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*.¹⁵ Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-2.⁸

Untuk mengakomodasi spektrum luas dari presentasi klinis dan hasil infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 (mulai dari tanpa gejala hingga parah atau bahkan fatal dalam beberapa kasus), *world health organization* (WHO) baru-baru ini memperkenalkan nama yang agak tidak spesifik (*coronavirus disease 19*, juga dikenal sebagai COVID -19) untuk menunjukkan penyakit ini.⁸

Pasien dengan COVID-19 menunjukkan manifestasi klinis termasuk demam, batuk nonproduktif, dispnea, mialgia, kelelahan, jumlah leukosit normal atau menurun, dan bukti radiografi pneumonia, yang mirip dengan gejala infeksi SARS-CoV dan MERS-CoV. Oleh karena itu, meskipun patogenesis COVID-19 kurang dipahami, mekanisme yang sama dari SARSCoV dan MERS-CoV masih dapat memberi kita banyak informasi tentang patogenesis infeksi SARS-CoV-2 untuk memudahkan kita mengenali COVID-19.⁹

Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang terdapat pada *envelope spike* virus akan berikatan dengan reseptor selular berupa ACE2 pada SARS-CoV-2. Di dalam sel, SARS-CoV-2 melakukan duplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan, kemudian membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel.^{10,11}

Sama dengan SARS-CoV, pada SARS-CoV-2 diduga setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom virus akan mulai untuk bereplikasi. Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam membran retikulum endoplasma atau Golgi sel. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan Golgi sel. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan

bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru.¹²

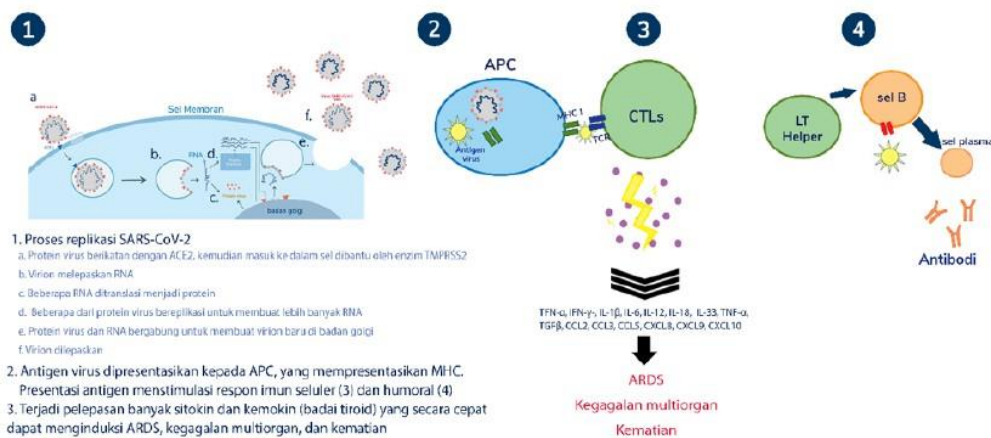
Pada SARS-CoV, Protein S dilaporkan sebagai determinan yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu. Telah diketahui bahwa masuknya SARS-CoV ke dalam sel dimulai dengan fusi antara membran virus dengan plasma membran dari sel. Pada proses ini, protein S2' berperan penting dalam proses pembelahan proteolitik yang memediasi terjadinya proses fusi membran. Selain fusi membran, terdapat juga *clathrin-dependent* dan *clathrin-independent endocytosis* yang memediasi masuknya SARS-CoV ke dalam sel pejamu.^{13,14}

Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi SARS-CoV. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi. Disregulasi sistem imun kemudian berperan dalam kerusakan jaringan pada infeksi SARS-CoV-2. Respons imun yang tidak adekuat menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Di sisi lain, respons imun yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan.^{15,16}

Respons imun yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 juga belum sepenuhnya dapat dipahami, namun dapat dipelajari dari mekanisme yang ditemukan pada SARS-CoV dan MERS-CoV. Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke *antigen presenting cell* (APC). Presentasi antigen virus terutama bergantung pada molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I. Namun, MHC kelas II juga turut berkontribusi.³⁰ Presentasi antigen selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus. Pada respons imun humoral terbentuk IgM

dan IgG terhadap SARS-CoV. IgM terhadap SAR-CoV hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan jangka panjang. Hasil penelitian terhadap pasien yang telah sembuh dari SARS menunjukkan setelah 4 tahun dapat ditemukan sel T CD4+ dan CD8+ memori yang spesifik terhadap SARS-CoV, tetapi jumlahnya menurun secara bertahap tanpa adanya antigen.^{9,17}

Virus memiliki mekanisme untuk menghindari respons imun pejamu. SARS-CoV dapat menginduksi produksi vesikel membran ganda yang tidak memiliki *pattern recognition receptors* (PRRs) dan bereplikasi dalam vesikel tersebut sehingga tidak dapat dikenali oleh pejamu. Jalur IFN-I juga diinhibisi oleh SARS-CoV dan MERS-CoV. Presentasi antigen juga terhambat pada infeksi akibat MERS-CoV.⁹



Gambar 1. Skema replikasi dan pathogenesis SARS-CoV-2⁴

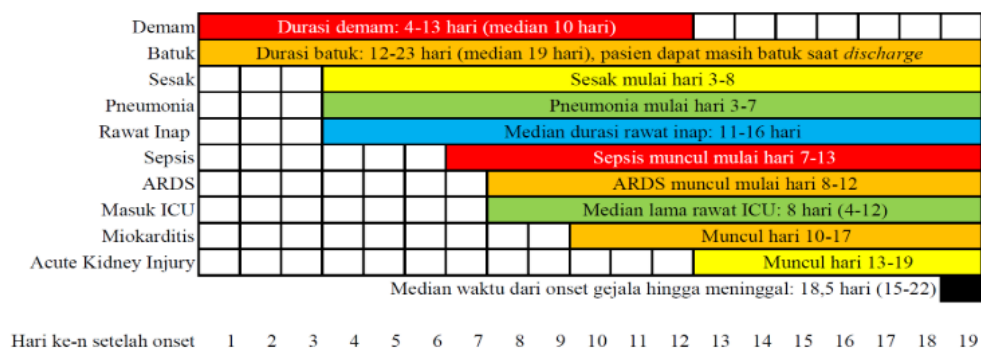
Respons imun yang terjadi pada pasien dengan manifestasi COVID-19 berbeda-beda. Pada pasien dengan manifestasi COVID-19 yang tidak berat, tidak ditemukan peningkatan kemokin dan sitokin proinflamasi, meskipun pada saat

bergejala. Gejala ringan didefinisikan sebagai pasien dengan infeksi akut saluran napas atas tanpa komplikasi, bisa disertai dengan demam, fatigue, batuk (dengan atau tanpa sputum), anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, atau sakit kepala. Pasien tidak membutuhkan suplementasi oksigen. Pada beberapa kasus pasien juga mengeluhkan diare dan muntah.⁴

Pasien COVID-19 dengan pneumonia berat ditandai dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah salah satu dari gejala: (1) frekuensi pernapasan >30x/menit (2) distress pernapasan berat, atau (3) saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen. Pada pasien geriatri dapat muncul gejala-gejala yang atipikal. Pada kasus COVID-19 yang berat didapatkan hitung limfosit yang lebih rendah, leukosit dan rasio neutrofil-limfosit yang lebih tinggi, serta persentase monosit, eosinofil, dan basofil yang lebih rendah. Sitokin proinflamasi yaitu TNF- α , IL-1 dan IL-6 serta IL-8 dan penanda infeksi seperti prokalsitonin, ferritin dan C-reactive protein juga didapatkan lebih tinggi pada kasus dengan klinis berat. Sel T helper, T supresor, dan T regulator ditemukan menurun pada pasien COVID-19 dengan kadar T helper dan T regulator yang lebih rendah pada kasus berat.^{4,18}

Perjalanan penyakit dimulai dengan masa inkubasi yang lamanya sekitar 3-14 hari (median 5 hari). Pada masa ini leukosit dan limfosit masih normal atau sedikit menurun dan pasien tidak bergejala. Pada fase berikutnya (gejala awal), virus menyebar melalui aliran darah, diduga terutama pada jaringan yang mengekspresi ACE2 seperti paru-paru, saluran cerna dan jantung. Gejala pada fase ini umumnya ringan. Serangan kedua terjadi empat hingga tujuh hari setelah timbul

gejala awal. Pada saat ini pasien masih demam dan mulai sesak, lesi di paru memburuk, limfosit menurun. Penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika tidak teratasi, fase selanjutnya inflamasi makin tak terkontrol, terjadi badai sitokin yang mengakibatkan ARDS, sepsis, dan komplikasi lainnya. Perjalanan penyakit pada pasien COVID-19 yang berat dan onset terjadinya gejala dari beberapa laporan terlihat pada gambar 2.^{4,18}



Gambar 2. Perjalanan penyakit pada COVID-19 berat⁴

II.2. PENURUNAN KADAR LIMFOSIT, TROMBOSIT, DAN PENINGKATAN NLR PADA COVID-19

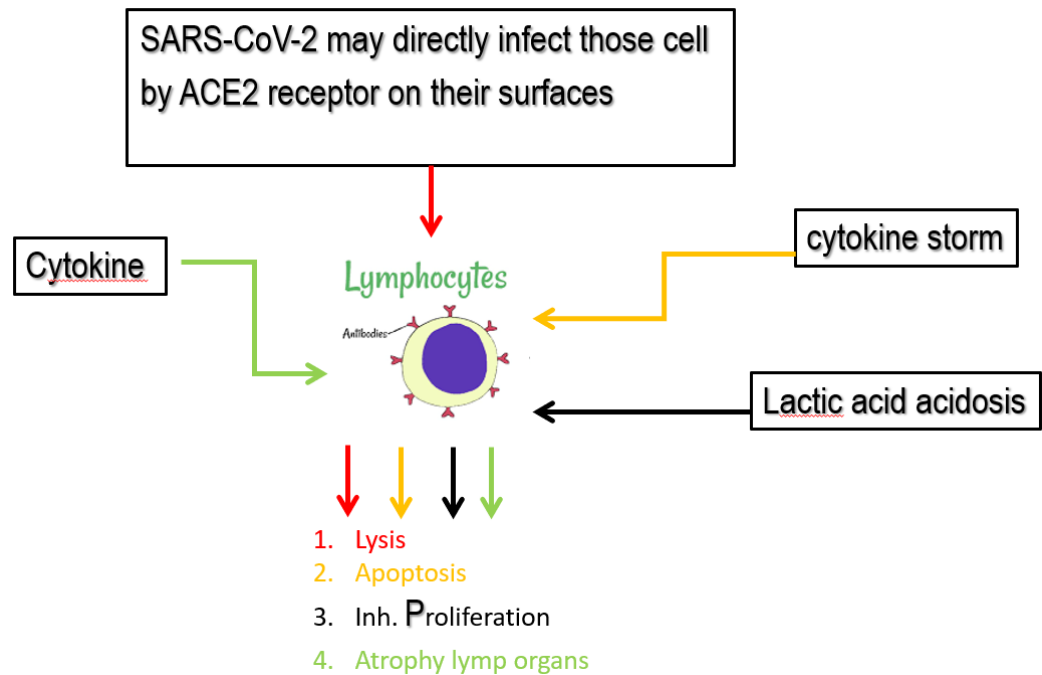
Berdasarkan penelitian yang dilakukan di China dan di berbagai tempat, laboratorium hematologi klinis berperan penting sebagai tanda prognostik. Meskipun informasinya dalam beberapa kasus berdasarkan hasil dari jumlah data yang terbatas dan harus divalidasi dengan studi tambahan, temuan yg tersedia menetapkan laboratorium hematologi klinis sebagai elemen penting dalam triase dan manajemen pada pasien. Terlepas dari pengujian RT-PCR untuk organisme, pemeriksaan laboratorium belum pernah dinilai sensitivitas atau spesifisitas

diagnosis COVID-19, walaupun nilai sebagai indikator prognostik nya telah dinyatakan.¹⁹

Limfopenia merupakan yang umum ditemukan pada pasien infeksi COVID-19, dan dipercaya menggambarkan respon imun defektif terhadap virus. Pada beberapa studi awal terhadap 41 orang dewasa dengan *Reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) terkonfirmasi infeksi COVID-19, Huang et al menekankan bahwa limfopenia (didefinisikan sebagai *absolute lymphocyte count* $<1.0 \times 10^9/L$) ditemukan pada 26 (63%) pasien. Pada penelitian 67 pasien COVID-19 dari Singapura, Fan et al mengidentifikasi *lymphocyte count* $<0,6 \times 10^9/L$ untuk indikasi perawatan ruangan intensif.²⁰

Telah diketahui bahwa limfosit mengekspresikan reseptor ACE2 pada permukaannya. dengan demikian SARS-CoV-2 dapat secara langsung menginfeksi sel-sel tersebut dan akhirnya menyebabkan lisis. Selain itu, badai sitokin ditandai dengan peningkatan kadar interleukin (sebagian besar IL-6, IL-2, IL-7, *granulocyte colony stimulating factor*, *interferon- γ inducible protein 10*, MCP-1, MIP1-a) dan *tumor necrosis factor* (TNF) -alpha, yang dapat menyebabkan apoptosis limfosit. Aktivasi sitokin substansial juga dapat dikaitkan dengan atrofi organ limfoid, termasuk limpa, dan selanjutnya merusak pergantian limfosit.⁶

Keberadaan Asidosis asam laktat, yang mungkin lebih menonjol di antara pasien kanker yang berisiko lebih tinggi untuk komplikasi dari COVID-19, juga dapat menghambat proliferasi limfosit.²¹



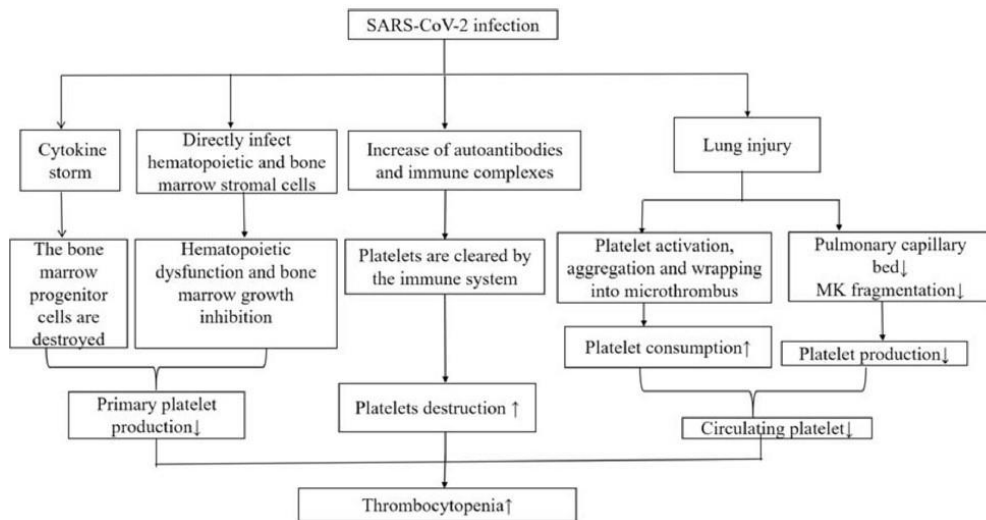
Gambar 3. Mekanisme Limfopenia pada COVID-19⁶

Trombositopenia ialah indikator penting pasien COVID-19, seperti yang disorot oleh ulasan terbaru. Hal ini tidak mengejutkan semenjak jumlah trombosit digunakan dalam sistem skoring seperti *Multiple Organ and Dysfunction Score* (MODS), *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) II, dan *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II dan trombositopenia merupakan indikator penyakit berat dalam sistem skoring tersebut.²¹

Sembilan penelitian meta-analisis menunjukkan trombositopenia dilaporkan pada kebanyakan pasien. Hal ini mirip dengan data kasus *outbreak* SARS, yang mana trombositopenia dilaporkan dalam ~55% kasus dan berkorelasi dengan peningkatan risiko penyakit berat.⁽¹⁹⁾ Pada pasien dengan infeksi berat, trombositopenia diidentifikasi hingga 57,7% pasien vs 31,6% pasien dengan

gejala COVID-19 yang kurang signifikan. Menariknya, trombositopenia diidentifikasi pada minoritas pasien, contohnya yang dilaporkan oleh Chen et al yang ditemukan pada 4% kasus.²²

Telah dilaporkan bahwa reseptor spesifik trombosit diketahui berinteraksi dengan virus. Virus dapat langsung berinteraksi dengan trombosit, sehingga mengubah jumlah dan fungsi trombosit. Berbagai mekanisme dijelaskan dan bergantung pada jenis virus. Salah satunya: memicu peradangan sistemik dan pembersihan trombosit yang diaktifkan melalui lien / makrofag hati dan atau fagositosis oleh neutrofil seperti pada kasus influenza dan rhinovirus, menekan produksi trombosit atau meningkatkan destruksi trombosit seperti pada kasus herpes dan virus simian, dan reaksi silang antibodi anti-virus dengan permukaan integrin trombosit seperti pada kasus adenovirus.²³



Gambar 4. Mekanisme trombositopenia pada pasien COVID-19²⁵

Pada SARS, diduga bahwa kombinasi infeksi virus dan ventilasi mekanik menyebabkan kerusakan endotel yang memicu aktivasi trombosit, agregasi dan trombosis di paru-paru, menyebabkan konsumsi trombosit yang luas. Selain itu, karena paru-paru mungkin merupakan tempat pelepasan trombosit dari megakaryocytes dewasa, penurunan atau pergantian morfologis dalam kapiler paru dapat menyebabkan defragmentasi trombosit yang rusak.²⁴

Pada COVID-19 terdapat beberapa mekanisme trombositopenia yang diduga termasuk perkembangan autoantibodi atau pembersihan oleh kompleks imun, infeksi langsung sel hematopoietik atau sel progenitor dan turunan megakaryocytic melalui CCD13 atau CD66a yang mengakibatkan penurunan produksi trombosit, peningkatan trombodulin yang menuju aktivasi patologis jalur koagulasi dan konsumsi trombosit, serta peningkatan konsentrasi plasma *tissue-plasminogen activator* yang mengakibatkan fibronolisis.²³

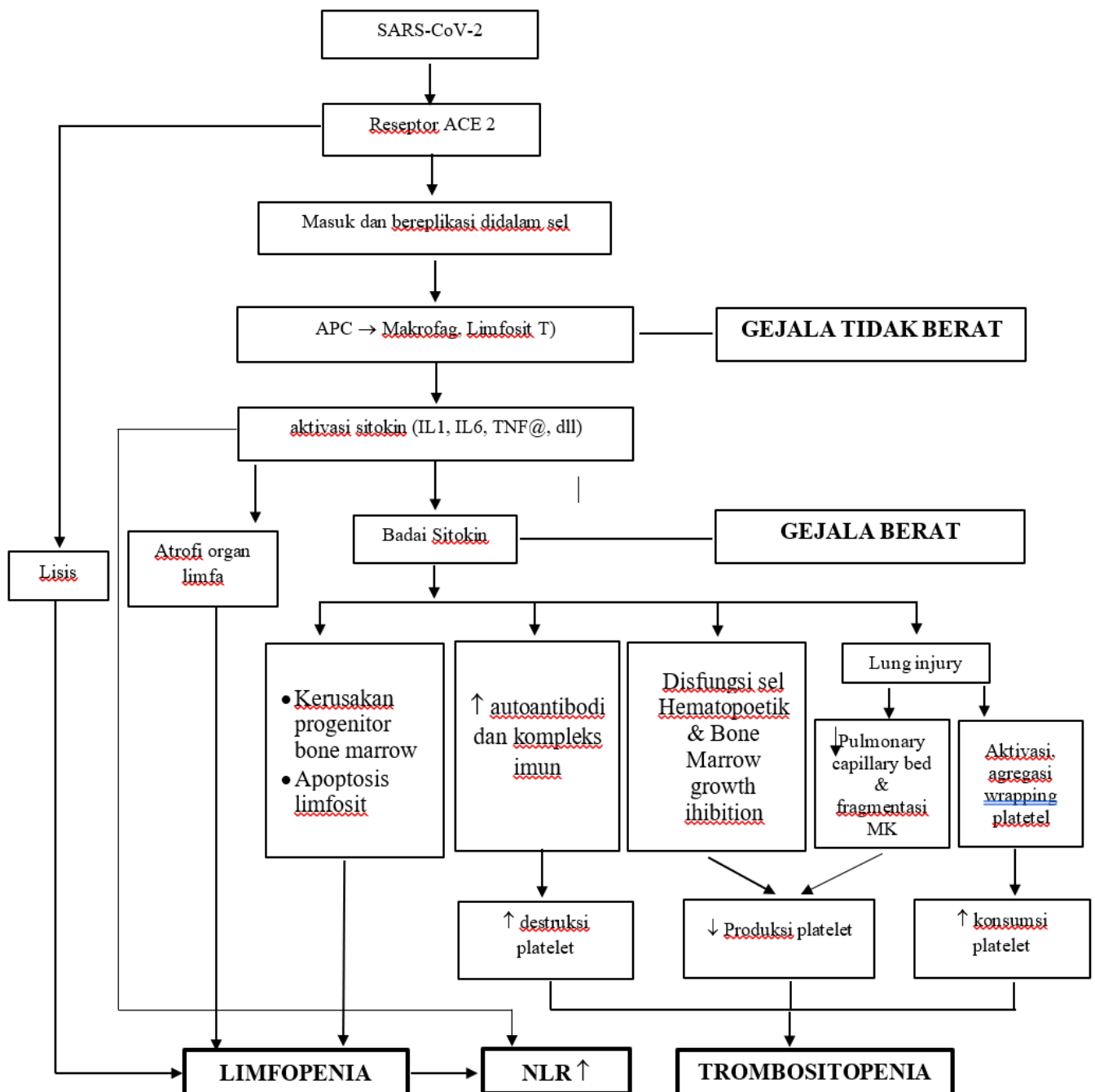
Neutrofil merupakan komponen utama dari leukosit yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh. *Neutrophyl Lymphocyte Ratio NLR* adalah biomarker yang digunakan untuk penilaian tingkat keparahan penyakit dan kematian pada banyak penyakit dan baru-baru ini dilaporkan sebagai penanda inflamasi untuk penilaian risiko pada COVID-19.²⁶⁻²⁷

Faktor inflamasi yang terjadi pada infeksi virus seperti IL-6, IL-8 dan *granulocyte colony-stimulating factor* dapat memicu produksi netrofil sementara penurunan limfosit disebabkan oleh hal – hal yang sudah dibahas sebelumnya. Bila kedua hal ini digabungkan maka didapatkan hasil peningkatan dari NLR.²⁶

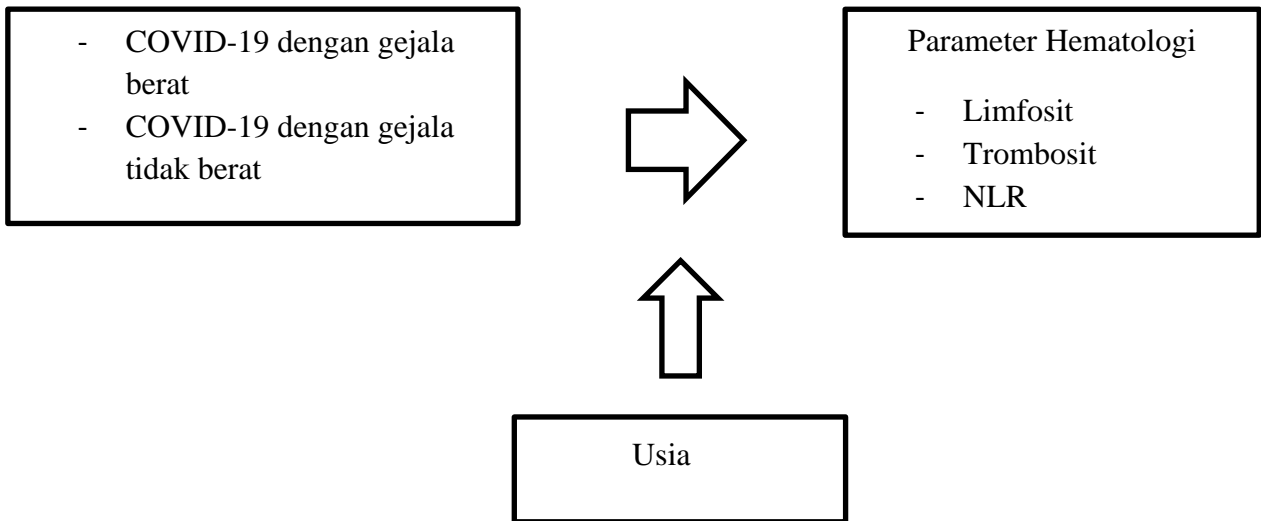
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

III.1 KERANGKA TEORI



III.2 KERANGKA KONSEP



III.3 VARIABEL PENELITIAN

Variabel bebas	: COVID-19 berat dan tidak berat
Variabel tergantung	: Limfosit, NLR dan trombosit
Variabel perancu	: Usia

III.4 HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah:

1. Terdapat perbedaan kadar trombosit pada pasien COVID-19 dengan gejala berat dibandingkan gejala tidak berat
2. Terdapat perbedaan kadar limfosit pada pasien COVID-19 dengan gejala berat dibandingkan gejala tidak berat
3. Terdapat perbedaan NLR pada pasien COVID-19 dengan gejala berat dibandingkan gejala tidak berat