

**TESIS**

**KADAR *IMMATURE PLATELET FRACTION* DAN LUARAN SINDROM  
KORONER AKUT YANG DISERTAI *PNEUMONIA CORONA VIRUS  
DISEASE-19***

**Disusun dan diajukan oleh**

**NURMINSYAH PURNAMAWAN**

**C 116 215 204**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)  
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH  
DARAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSTAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**KADAR *IMMATURE PLATELET FRACTION* DAN LUARAN SINDROM  
KORONER AKUT YANG DISERTAI *PNEUMONIA CORONA VIRUS  
DISEASE-19***

**TESIS**

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis  
Program Studi Ilmu Jantung dan Pembuluh Darah  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Disusun dan diajukan oleh

**NURMINSYAH PURNAMAWAN  
C116 215 204**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)  
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSTAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**TESIS**

**KADAR IMMATURE PLATELET FRACTION DAN LUARAN SINDROM  
KORONER AKUT YANG DISERTAI PNEUMONIA CORONA VIRUS  
DISEASE-19**

**Disusun dan diajukan oleh :**

**NURMINSYAH PURNAMAWAN**

Nomor Pokok : C116 215 204

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Pada tanggal 28 April 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Anggota

  
Prof. dr. Peter Kabe, PhD, SpFK, SpJP

  
Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP

NIP. 19500329 197612 1 001

NIP. 19660721 199603 1 004

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran Unhas,

  
Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP

  
Prof. Dr. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed

NIP. 19660721 199603 1 004

NIP. 19661231 199503 1 009



**KARYA AKHIR**

**KADAR *IMMATURE PLATELET FRACTION* DAN LUARAN SINDROM  
KORONER AKUT YANG DISERTAI *PNEUMONIA CORONA VIRUS  
DISEASE-19***

**Disusun dan diajukan oleh :**

**NURMINSYAH PURNAMAWAN**

Nomor Pokok : C116 215 204

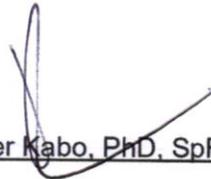
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis Pada tanggal 28 April 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Komisi penasihat,

Pembimbing Utama

Pembimbing Anggota



Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP

NIP. 19500329 197612 1 001



Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP

NIP . 19660721 199603 1 004

Ketua Program Studi jantung

Dekan Fakultas Kedokteran Unhas,

Dan pembuluh darah

Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP

NIP . 19660721 199603 1 004



Prof. Dr. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed

NIP. 19661231 199503 1 009

# PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nurminsyah Purnamawan

Nomor Induk Mahasiswa : C 116 215 204

Program Studi : Ilmu Jantung dan Pembuluh Darah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa keseluruhan karya akhir ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 28 April 2020

Yang menyatakan,

A handwritten signature in black ink is written over a green 6000 Rupiah stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem at the top right, the text 'METERAI TEMPEL' at the top, the serial number 'CE 5/AH/0187716' in the middle, and '6000 ENAM RIBU RUPIAH' at the bottom. A red floral emblem is also visible on the right side of the stamp.

NURMINSYAH PURNAMAWAN

# PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada

Tanggal 28 April 2021

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

No.330/UN4.6.1/KEP/2021, tanggal 28 April 2021

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

Anggota : 1. Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, Sp.JP(K)  
2. Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)  
3. dr Akhtar Fajar Muzakkir SpJP (K)  
4. Dr. dr. Irawaty Djaharuddin SpP (K)  
5. Dr dr Ilham Jaya Pattelongi, M.Kes

# KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa yang senantiasa melimpahkan rahmat, dan berkah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini.

Karya akhir berjudul “*Kadar Immature platelet Fraction dan luaran Sindrom Koroner Akut yang disertai dengan Pneumonia Corona Virus Disease 19*” ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di Departemen Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Sebagai insan biasa yang jauh dari sempurna, penulis sepenuhnya menyadari tanpa bantuan dari berbagai pihak maka penulisan hasil penelitian ini tidak dapat terselesaikan. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada:

1. Prof. dr. Budu, Sp.M (K), M.Med, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
2. dr. Uleng Bahrun Sp.PK (K),Ph.D, selaku Koordinator Program Pendidikan Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP(K) selaku pembimbing utama yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya tulis ini.

4. Dr. dr. Khalid Saleh, SpPD-KKV selaku pembimbing kedua yang telah banyak memberikan ide dan gagasan, serta memberikan masukan dalam banyak hal selama penulis menyusun karya tulis ini.
5. Dr. dr Muzakkir Amir SpJP (K) selaku pembimbing ketiga yang banyak memberikan ide dan dengan sabar membimbing, mengarahkan dan memberikan nasihat kepada penulis selama penulis menyusun karya tulis ini
6. dr. Akhtar Fajar Muzakkir SpJP (K) selaku pembimbing keempat yang banyak memberikan ide dan dengan sabar membimbing, mengarahkan dan memberikan nasihat kepada penulis selama penulis menyusun karya tulis ini
7. Dr. dr. Irawaty Djaharuddin SpP (K) selaku pembimbing kelima yang banyak memberikan ide dan dengan sabar membimbing, mengarahkan dan memberikan nasihat kepada penulis selama penulis menyusun karya tulis ini
8. Dr dr Ilham Jaya Pattelongi MKes sebagai pembimbing metodologi penelitian yang ditengah kesibukannya telah meluangkan waktu dan pikiran beliau untuk membantu penulis dalam menyelesaikan karya tulis ini.
9. Guru-guru kami, Prof. dr. Junus Alkatiri, SpPD-KKV, SpJP (K), Prof. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP (K), dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV, Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K), , dr. Muh. Nuralim Mallapasi, Sp.B, Sp.BTKV, dr. Rosie Sp.BTKV, dr. Almudai, Sp.PD, Sp.JP, Dr. Yulius Patimang, Sp.A, Sp.JP, dr. Zaenab Djafar, Sp.PD, Sp.JP, M.Kes, dr. Andi Alief Utama Armyn, M.Kes, Sp.JP, dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP, dr. Az Hafid, SpJP yang senantiasa memberikan bimbingan, pengajaran dan kesempatan kepada penulis dan rekan-rekan PPDS untuk menimba ilmu pengetahuan dan keterampilan tentang penyakit jantung dan pembuluh darah.

10. Direktur Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo atas kesediannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu dan menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
11. Direktur Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin dan Direktur Rumah Sakit RSUD Mokopido Toli-toli yang telah banyak memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani stase mandiri dalam rangka mengaplikasikan keterampilan dan wawasan tentang penanganan berbagai kasus penyakit jantung dan pembuluh darah di rumah sakit tersebut.
12. Teman seperjuangan selama mengikuti pendidikan: dr. Jaka, dr. Reis, dr. Randy, dr. Fritz, dr. Martin, dr. Rini. Terimakasih atas dukungan teman – teman dalam memberikan ide, masukan, dan semangat dalam penyusunan karya tulis ini.
13. Teman sejawat PPDS Kardiologi dan Kedokteran Vaskular: mulai dari senior sampai teman-teman junior yang telah banyak memberikan kontribusi selama proses pendidikan ini. Terima kasih atas bantuan, kebersamaan dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.
14. Kepada dr. Jaka Eka dan dr. Levina T. Terimakasih atas segala bantuan yang telah kalian berikan terutama dalam tahap penyelesaian karya tulis ini.
15. Teman-teman perawat, tenaga administrasi dan staf Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah, terkhusus kepada Ibu Ida, Ibu Haji Sari, Ibu Ani, Ibu Armi, Pak Mewanglo, Pak Silas, Pak Anca, Pak Rahman, Pak Hamka, Pak Edi, Ibu Rochfika, Ibu Marlina, Ibu Nuzlia, Pak Ono, Pak Enal, Pak Arul, Pak Rahmat, Pak Bara, Ibu Nurfa, Ibu Adha, Ibu Haji Ros, Ibu Haji Erna, Ibu Herlin, Ibu Adolfini, Daeng Gassing, Ibu Chia dan teman-teman semua yang tidak disebutkan namanya satu persatu, terima kasih telah banyak membantu penulis dalam menjalani pendidikan.

16. Terima kasih istri saya rezki amelia dan anak saya Dafitha Nizza dan Dzhini Natisha dan Atas dukungan, Doa, semangat dan motivasi yang tiada henti sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan
17. Terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada kedua orang tua, Ayahanda Nur Amin dan Ibunda St Rosmini , Bapak mertua saya Hamzah demmataju dan Ibu mertua saya A kurniati, yang selalu memberikan dukungan dalam segala hal, mendoakan, memberikan dorongan semangat dan motivasi yang tiada henti, yang sangat berarti bagi penulis dalam menjalani pendidikan. Tanpa kalian penulis tidak akan mampu menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas segala kebaikan yang telah kalian berikan.

Akhir kata dengan segala kerendahan hati, penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah di masa mendatang. Tak lupa penulis memohon maaf atas segala keterbatasan dalam penulisan karya tulis ini.

Makassar, 28 April 2021

Nurminsyah Purnamawan

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL .....	iii
DAFTAR ISI .....	ii
DAFTAR GAMBAR.....	iii
DAFTAR TABEL .....	iv
DAFTAR ISTILAH.....	v
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
I.1. Latar Belakang Masalah .....	1
I.2. Pertanyaan Penelitian .....	4
I.3. Tujuan Penelitian.....	4
I.4. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	7
II.1 Definisi Sindrom Koroner Akut.....	7
II.2 Patofisiologi Sindrom Koroner Akut .....	9
II.3 Corona virus disease 19.....	13
II.4 PNEUMONIA COVID-19 .....	20
II.5 Hubungan Sindrom Koroner Akut dan Pneumonia COVID-19 .....	21
II.6 <i>Immature Platelet Fraction</i> sebagai Biomarka Aktivasi Trombosit....	25
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS.....	31
III.1. Kerangka Teori .....	31
III.2. Kerangka Konsep.....	32
III.3. Hipotesis .....	33
III.4. Variabel.....	33
BAB IV METODE PENELITIAN.....	34
IV.1 Desain Penelitian .....	34
IV.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	34
IV.3 Populasi Penelitian.....	34
IV.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	34
IV.5 Jumlah Sampel.....	35
IV.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	35
IV.7. Cara Kerja.....	36

IV.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	37
IV. 9 Metode Analisis .....	42
IV.10 Pertimbangan Etik .....	43
IV.11 Kontrol Kualitas.....	43
IV.12 Skema Alur Penelitian .....	44
<b>BAB V HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>45</b>
V.I Jumlah Sampel.....	45
V.2 Karakteristik Dasar sampel .....	45
V.3 Karakteristik Dasar SKA dan COVID-19 (Variabel kategorikal) .....	46
V.4 Karakteristik Dasar SKA dan COVID-19 (Variabel Numerikal) .....	47
V.5 Hubungan antara derajat pneumonia dengan MACE .....	47
V.6 kadar IPF dan luaran klinis pasien SKA dan Pneumonia COVID-19 .	47
<b>BAB VI PEMBAHASAN .....</b>	<b>50</b>
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>58</b>
VII.1. Kesimpulan.....	58
VII.2 Saran-saran .....	58
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>59</b>

## DAFTAR GAMBAR

GAMBAR II.2.1 Struktur Coronavirus.....	15
GAMBAR II.2.2 Peran ACE2 Dalam Regulasi Invasi Virus ke Dalam Sel Pengekspres ACE2.....	16
GAMBAR II.5.1 Patofisiologi mekanisme SARS-COV-2 menyebabkan manifestasi kardiovaskuler.....	22

## DAFTAR TABEL

TABEL II.1. Definisi Universal SKA.....	8
TABEL II.2 Aritmia Baik Takikardia dan Bradikardia yang Terjadi Setelah SKA .....	13
TABEL II.3.1 Klasifikasi Pasien COVID-19 Berdasarkan Tingkat Keparahan Penyakit .....	18
TABEL V.3.1 Karakteristik Dasar Variabel Kategorikal Subyek Penelitian Pasien SKA.....	46
TABEL V.4.1 Karakteristik Dasar Variabel numerikal SKA dan COVID-19.....	47
TABEL V.5.1 Perbandingan Kadar IPF dan luaran klinis berdasarkan MACE....	47
TABEL V.5.2 Hubungan Luaran Terjadinya MACE dan Non-Survive.....	48
TABEL V.5.3 Perbandingan kadar IPF berdasarkan luaran klinis pasien berdasarkan terjadinya MACE dan Survive.....	49

# ABSTRAK

**Nurminsyah.** Kadar Immature Platelet Fraction dan Luaran Sindrom Koroner AKut yang disertai Pneumonia Corona Virus Disease 19 (Dibimbing oleh: **Peter Kabo, Idar Mappangara, Muzakkir Amir, Akhtar Fajar Muzakkir, Irawaty ,Ilham jaya**)

**Pendahuluan.** Sindrom Koroner akut (SKA) merupakan suatu masalah kardiovaskular yang utama karena menyebabkan angka perawatan rumah sakit dan angka kematian yang tinggi. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), sebuah tipe *coronavirus* baru dengan manifestasi utama gagal napas Oleh *World Health Organization* (WHO), penyakit terkait infeksi virus tersebut dikenal dengan terminologi *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19). Salah satu komplikasi yang terjadi pada COVID-19 adalah SKA. *Immature platelet fraction* merupakan platelet muda yang dilepaskan ke sirkulasi dan memiliki potensi trombotik yang kuat. Penelitian terbaru menunjukkan kadar IPF lebih tinggi pada pasien SKA dan COVID-19. Pada penelitian ini mencoba untuk melihat Kadar IPF dan luaran SKA yang terjadi pada pasien COVID-19 selama periode rawat inap.

**Metode dan Hasil.** Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain kohort propektif yang dilakukan pada bulan Agustus 2020- Desember 2020 menggunakan sampel yang diambil secara kolektif saat pasien masuk melalui instalasi gawat darurat Pusat Jantung Terpadu RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan dilakukan peninjauan selama rawat inap. Jumlah sampel 28. Kadar IPF Pada kelompok yang mengalami MACE didapatkan median 5 dengan rentang 3,50-15,50 dan pada kelompok yang tidak mengalami MACE didapatkan median 2,40 dengan rentang 1,10-7,40. Berdasarkan perhitungan statistik, ditemukan perbedaan yang bermakna di antara kedua grup ( $p = 0,004$ ). Pada kelompok yang mengalami MACE dan survive didapatkan nilai median 4,90 dengan rentang 4,00-15,20 sedangkan yang mengalami MACE dan non survive didapatkan nilai median 5,00 dengan rentang 3,50-15,20. Berdasarkan perhitungan statistik, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna di antara kedua grup ( $p = 0,670$ ).

**Kesimpulan.** Kadar IPF pada pasien SKA yang disertai covid yang mengalami MACE lebih tinggi secara bermakna dibandingkan yang tanpa disertai MACE. Dan didapatkan kadar IPF yang lebih tinggi pada pasien yang non survive dibandingkan yang non survive namun tidak bermakna secara statistik.

**Kata Kunci.** SKA, COVID-19, MACE,

## ABSTRACT

**Nurminsyah.** Immature Platelet Fraction Levels and mayor adverse cardiac events in Acute Coronary Syndrome accompanied by Pneumonia Corona Virus Disease 19 (Supervised by: **Peter Kabo, Idar Mappangara, Muzakkir Amir, Akhtar Fajar Muzakkir, Irawaty, Ilham jaya**)

**Introduction.** *Acute Coronary Syndrome* (ACS) is a major cardiovascular problem because it causes high mortality rates. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), a new type of coronavirus with the main manifestation of respiratory failure and the disease related to viral infection and by World Health Organization (WHO) is known as Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). One of the complications that occur with COVID-19 is SKA. Immature platelet fraction is newly released platelets that are released into the circulation and have strong thrombotic potential. Recent research has shown that IPF levels are higher in ACS and COVID-19 patients. In this study, we tried to see the IPF levels and ACS outcomes that occurred in COVID-19 patients during the hospitalization period.

**Methods and Results.** This study is an analytical observational study with a cohort design that was conducted in August 2020 - December 2020 using samples taken collectively when the patient entered through the emergency department of the Integrated Heart Center dr. Wahidin Sudirohusodo and follow up during hospitalization. Number of samples 28. IPF levels In the group following MACE, the median was 5 with a range of 3.50-15.50 and in the group that did not following MACE the median was 2.40 with a range of 1.10-7.40. Based on statistical calculations, there were significant differences between the two groups ( $p = 0.004$ ). Meanwhile, the group that following MACE and survivors got a median value 4.90 with a range of 4.00-15.50 and grup following MACE and non-survivors got a median value of 5.00 with a range of 3.50-15.20. Based on statistical calculations, there was no significant difference between the two groups ( $p = 0.670$ ).

**Conclusion.** The IPF level in ACS patients accompanied by covid who experienced MACE was significantly higher than those without MACE. And it was found that the IPF level was higher in non-surviving patients than in non-surviving patients, but it was not statistically significant.

**Keywords.** ACS, COVID-19, MACE

## DAFTAR ISTILAH

5HT	: 5-hydroxytrypta-mine
ACoVCS	: <i>Acute coronavirus cardiovascular syndrome</i>
ADP	: Adenosine Difosfat
aPC	: <i>Active End-Product of the PC</i>
ASA	: Asam Asetilsalisilat
ATP	: Adenosine Trifosfat
BAL	: Bronco-AlveolarLlavage
b-TG	: b-Tromboglobulin
CABG	: <i>Coronary Artery Bypass Graft</i>
CFR	: Case Fatality Rate
CI	: Confident Index
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
Depkes	: Departemen Kesehatan
DM	: Diabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiografi.
ESC	: European Society of Cardiology
IL-6	: Interleukin 6
IMA-STE	: Infark Miokard Akut ST Elevasi
IPC	: <i>Immature Platelet Count</i>
IPF	: <i>Immature Platelet Fraction</i>

LBBB	: Left Bundle Branch Block
LPS	: Lipopolysaccharides
<i>MACE</i>	: <i>Mayor Adverse Cardiac Event</i>
MP	: <i>Mikro-Partikel</i>
MPV	: Mean Platelet volume
OR	: Odds Ratio
PC	: Protein C
PCI	: Percutaneous Coronary Intervention
PDGF	: Platelet derived growth factor
PDPI	: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
PF4	: Platelet factor 4
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PPCI	: Primary Percutaneous Coronary Intervention
PTCA	: <i>Percutaneous Transluminal Coronary Angiography</i>
Riskesmas	: Riset Kesehatan Dasar
SARS-COV-2	: <i>Severe Acute Respiratory syndrome related coronavirus 2</i>
SKA	: Sindrom Koroner akut
SPSS	: <i>Statistical Package for the Special Sciences</i>
TAT	: Trombin-antitrombin
TF	: <i>Tissue Factor</i>
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
WHO	: World Health Organization

## **BAB 1** **PENDAHULUAN**

### **I.1. Latar Belakang Masalah**

Penyakit kardiovaskular sampai saat ini masih menjadi salah satu masalah karena mempunyai angka morbiditas dan mortalitas tertinggi di dunia. Sindrom Koroner akut (SKA) merupakan suatu masalah kardiovaskular yang utama karena menyebabkan angka perawatan rumah sakit dan angka kematian yang tinggi (Juzar, 2018). Data dari riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2013 menunjukkan, prevalensi tertinggi untuk penyakit Kardiovaskuler di Indonesia adalah penyakit jantung Koroner (PJK) yakni sebesar 1,5%. Menurut kelompok umur, PJK paling banyak terjadi pada kelompok umur 65-74 tahun (3,6%) diikuti kelompok umur 75 tahun ke atas (3,2%), kelompok umur 55-64 tahun (2,1%) dan kelompok umur 35-44 tahun (1,3%). Data World Health Organization (WHO) tahun 2012 menunjukkan 17,5 juta orang di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskuler atau 31% dari 56,5 juta kematian di seluruh dunia. (Riskesdas, 2013)

Infeksi saluran napas masih tetap menjadi masalah utama baik di negara berkembang dan maju. Pada Desember 2019, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), sebuah tipe *coronavirus* baru dengan manifestasi utama gagal napas, pertama kali diidentifikasi di kota Wuhan, Cina. Oleh *World Health Organization* (WHO), penyakit terkait infeksi virus tersebut dikenal dengan terminologi *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19). Sejak saat itu hingga awal tahun 2020, COVID-19 telah menyebar hingga ke 124 negara, menjadi sebuah pandemi global dengan angka penderita melebihi 1.9 juta kasus disertai lebih dari

100.000 kematian di seluruh dunia. (Susilo, 2020). SARS-CoV-2 yang menyebabkan COVID-19 telah mencapai tingkat pandemi sejak Maret 2020.

Sampai saat ini jumlah kematian akibat covid 19 terus bertambah dengan angka sekitar 20 juta jiwa dengan angka kematian 733.000 jiwa dan akan terus bertambah. Secara umum manifestasi yang terjadi menyerang sistem pernafasan, COVID-19 juga dilaporkan meningkatkan insidensi morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Komplikasi yang terjadi bisa terkait dengan peningkatan *Major adverse cardiac event* (MACE).

Beberapa laporan sebelumnya menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara infeksi akut dengan peningkatan resiko angka kejadian kardiovaskuler. Begitu juga yang terjadi saat ini dimana terdapat hubungan antara infeksi COVID-19 dengan kejadian kardiovaskular salah satunya sindrom koroner akut. COVID-19 dapat menyebabkan implikasi besar di sistem kardiovaskuler.

Berdasarkan parameter laboratorium dilaporkan terdapat beberapa kelainan laboratorium terkait dengan COVID-19 seperti penurunan angka trombosit, limfosit, neutrofil, peningkatan D-dimer, pemanjangan protorombin time dan peningkatan leukosit serta C-Reactive protein. *Immature Platelet Fraction* (IPF) merupakan trombosit muda dan berhubungan erat dengan aktivitas trombopoiesis yang baru dilepaskan ke sirkulasi (Grove et al., 2009). Trombosit imatur memiliki potensiasi hemostasis yang lebih besar dibandingkan dengan trombosit matur sehingga dapat berkontribusi pada pembentukan trombus koroner, selain itu Trombosit imatur juga memiliki potensial protrombotik yang lebih besar serta dapat beragregasi lebih cepat dengan kolagen, memiliki kadar tromboksan A2 intraseluler yang lebih tinggi

dan protein prokoagulan seperti *P-selectin* dan GPIIb/IIIa yang lebih banyak. Faktor inilah yang selanjutnya mempengaruhi proses pembentukan thrombus (Ibrahim et al., 2014). IPF juga berhubungan dengan proses infeksi karena dapat meningkatkan kadar IPF akibat respon terhadap peningkatan sitokin pro inflamasi. (Di Mario et al., 2009)

*American Heart Association* (AHA) memperkenalkan komplikasi kardiovaskular spesifik pada COVID-19 sebagai *acute coronavirus cardiovascular syndrome* (ACoVCS). Sindrom koroner akut, aritmia, gagal jantung, syok kardiogenik, *acute myocardial injury* tanpa obstruksi koroner, efusi pericardium serta koagulopati dengan komplikasi tromboemboli pada pasien dengan COVID-19 (Hendren et al., 2020). Penelitian tentang IPF pada pasien SKA yang disertai dengan komorbid pneumonia dan tanpa komorbid pneumonia telah dilakukan oleh Gusmawan dkk dan mendapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan rerata IPF antara pasien kelompok pasien dengan komorbid pneumonia (Gani et al., 2016). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Cohen dkk mendapatkan hasil bahwa kadar IPF pada pasien COVID lebih tinggi dibandingkan pasien penyakit jantung koroner, tetapi memiliki kadar IPF yang hampir sama dengan kelompok SKA. Hal inilah yang menjadi dasar peneliti untuk mengetahui kadar IPF serta luaran klinis yang terjadi pada pasien SKA yang disertai dengan COVID-19.

## **I.2. Pertanyaan Penelitian**

Maka berdasarkan uraian latar belakang tersebut, dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan kadar IPF saat masuk rawat inap berdasarkan luaran pada pasien dengan ACS yang disertai COVID-19

Berdasarkan pertanyaan penelitian, berikut ini beberapa sub pertanyaan penelitian:

2. Bagaimana gambaran kadar IPF pada saat masuk rawat inap pada pasien yang mengalami MACE dan tidak mengalami MACE
3. Bagaimana gambaran kadar IPF pada saat masuk rawat inap pada survivor dan non survivor yang mengalami MACE
4. Apakah terdapat perbedaan kadar IPF pada saat masuk rawat inap pada pasien yang mengalami MACE dan tidak mengalami MACE
5. Apakah terdapat perbedaan kadar IPF pada saat masuk rawat inap pada survivor dan non survivor yang mengalami MACE

## **I.3. Tujuan Penelitian**

### **I.3.1. Tujuan Umum:**

1. Mengetahui perbedaan kadar IPF saat masuk rawat inap berdasarkan luaran pada pasien dengan ACS yang disertai COVID-19

### **I.3.2. Tujuan Khusus:**

1. Mengetahui gambaran kadar IPF pada saat masuk rawat inap pada pasien yang mengalami MACE dan tidak mengalami MACE

2. Mengetahui gambaran kadar IPF pada saat masuk rawat inap pada survivor dan non survivor yang mengalami MACE.
3. Mengetahui perbedaan kadar IPF saat masuk rawat inap pada pasien yang mengalami MACE dan tidak mengalami MACE
4. Mengetahui Perbedaan kadar IPF pada saat masuk rawat inap pada survivor dan non survivor yang mengalami MACE.

#### **I.4. Manfaat Penelitian**

##### **I.4.1. Manfaat Teori**

Penelitian tentang kadar IPF pada pasien SKA dan Pneumonia Covid-19 sampai saat ini belum pernah dilakukan sehingga penelitian ini diharapkan dapat mengetahui gambaran kadar IPF pada pasien yang mengalami MACE dan tidak mengalami MACE serta survivor dan non survivor yang mengalami MACE.

##### **I.4.2. Manfaat Implikasi Klinik**

Penelitian ini bertujuan untuk melihat gambaran kadar IPF pada pasien SKA yang disertai dengan Pneumonia COVID 19 sehingga bisa didapatkan gambaran kadar IPF selama rawat inap pada pasien SKA dan COVID-19, selain itu penelitian ini juga melihat luaran klinis (Major adverse cardiac events, survive, dan non survive) yang terjadi pada pasien SKA yang disertai dengan Pneumonia COVID 19 sehingga diharapkan kadar IPF dapat digunakan sebagai prediktor luaran klinis pasien SKA yang disertai dengan Pneumonia

COVID 19. Penelitian ini sangat bermanfaat bagi para dokter secara umum dan khususnya bagi dokter spesialis jantung untuk menentukan level aktivasi trombosit serta sebagai nilai prognosis. Pemeriksaan IPF ini dapat diperiksakan pada pemeriksaan darah rutin sehingga mudah, praktis dan tidak memerlukan biaya banyak untuk pemeriksaannya.

## **BAB II** **TINJAUAN PUSTAKA**

### **II.1 Definisi Sindrom Koroner Akut**

Sindrom Koroner akut merupakan suatu masalah kardiovaskular yang utama karena menyebabkan angka perawatan rumah sakit dan angka kematian yang tinggi. Sindrom koroner akut adalah kumpulan suatu gejala klinis iskemia miokard yang terjadi secara tiba-tiba yang disebabkan oleh proses aterosklerosis dan menggunakan terminologi yang digunakan pada keadaan gangguan aliran darah koroner dari parsial hingga total ke miokard secara akut. Salah satu penyebab dari sindrom koroner akut yaitu trombosis akut yang di induksi oleh rupture plak atau erosi plak aterosklerosis pembuluh darah koroner, baik disertai dengan vasokonstriksi maupun tidak sehingga menyebabkan penurunan mendadak aliran pembuluh darah koroner (Rha et al., 2011).

Kematian sel jantung dapat terjadi setelah 20 menit oklusi pada arteri koroner dan berlangsung selama 2-4 jam untuk menyelesaikan proses infark. Sirkulasi kolateral atau kondisi oklusi yang intermitten pada arteri koroner dapat mempengaruhi proses infark sehingga dapat menyebabkan pemanjangan proses infark miokard. Presentasi klinis dan luaran klinis bergantung pada lokasi obstruksi, tingkat keparahan, dan durasi iskemia miokard. SKA dapat juga disebabkan oleh penyebab bukan aterosklerotik seperti diseksi, tromboemboli, anomaly kongenital, arteritis, trauma, penyalahgunaan kokain atau komplikasi kateterisasi jantung. Sindrom koroner akut dibagi menjadi (Steg et al., 2012, Thygesen et al., 2011).

1. Infark miokard dengan elevasi segmen ST atau infark miokard gelombang Q

2. Infark miokard tanpa elevasi segmen ST atau infark miokard gelombang non-Q
3. Angina pektoris tidak stabil

Konsensus internasional saat ini menyatakan bahwa istilah SKA dapat digunakan bila terdapat bukti adanya nekrosis miokard pada kondisi klinis yang konsisten dengan iskemia miokard (Steg dkk.,2012). Definisi universal SKA dapat dilihat pada tabel berikut

Tabel II.1. Definisi Universal SKA (Steg et al.,2012)

<p>1. Deteksi adanya kenaikan dan/atau penurunan nilai biomarka kardiak (terutama troponin) dengan minimal satu nilai diatas persentil 99 dari batas atas nilai referensi ditambah minimal salah satu dari kriteria dibawah ini:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Gejala-gejala iskemia.</li><li>- Perubahan segmen ST-T yang baru/diperkirakan baru atau Left bundle branch block (LBBB) baru.</li><li>- Perubahan gelombang Q patologis pada Elektrokardiografi (EKG).</li><li>- Bukti pada pemeriksaan pencitraan bahwa terdapat hilangnya area miokard viabel yang baru, atau abnormalitas regional pada dinding miokard yang baru.</li><li>- Identifikasi thrombus intrakoroner menggunakan pemeriksaan angiografi atau otopsi.</li></ul>
<p>2. Kematian kardiak dengan gejala yang mengarah kepada iskemia miokard dan terdapat perubahan EKG yang diduga baru atau LBBB baru, namun kematian terjadi sebelum</p>

terdapat nilai biomarker jantung dalam darah atau sebelum nilai biomarka jantung mengalami peningkatan.

3. Thrombosis pada stent yang berhubungan dengan infark miokard yang terdeteksi menggunakan angiografi koroner atau otopsi pada kondisi iskemia miokard disertai peningkatan dan/atau penurunan nilai biomarka jantung dengan minimal satu nilai diatas persentil 99 dari batas atas nilai referensi.

## II.2 Patofisiologi Sindrom Koroner Akut

Atherosklerosis merupakan kondisi kronik yang menyebabkan penumpukan plak di pembuluh darah arteri. Faktor-faktor risiko klasik utama untuk aterosklerosis termasuk dislipidemia, diabetes, merokok, hipertensi dan kelainan genetik (Bergheanu et al., 2017). Berdasarkan studi didapatkan bahwa Atherosklerosis koroner mulai berkembang pada masa kanak-kanak dan remaja. Atherosklerosis koroner merupakan patofisiologi umum terjadinya SKA walaupun dapat juga disebabkan walaupun jarang oleh karena diseksi koroner, arteritis, *myocardial bridging*, tromboemboli, atau vasospasme koroner tanpa penyakit arteri koroner yang jelas. (Santos-Gallego et al., 2014) Atherosklerosis berkontribusi pada pembentukan trombus melalui dua mekanisme yaitu ruptur plak dan disfungsi endotel. Ruptur plak aterosklerotik diperkirakan menjadi pencetus utama trombosis koroner. Penyebab mendasar adalah faktor kimia yang menjadikan lesi aterosklerotik tidak stabil dan stress fisik yang mempengaruhi lesi. Plak

aterosklerotik terdiri dari inti kaya lemak yang diliputi kapsula fibrosa ekstrenal. Zat yang dilepaskan oleh sel inflamasi dalam plak dapat mempengaruhi integritas kapsul fibrosa. Plak yang mempunyai kapsul yang tipis dapat mudah ruptur dan terjadi secara spontan maupun oleh kekuatan fisik, seperti tekanan darah intraluminal dan torsi dari miokard. Ruptur plak yang terjadi akibat adanya stress pada lesi aterosklerotik oleh karena aktivasi sistem saraf simpatis yang meningkatkan tekanan darah, frekuensi jantung dan kekuatan kontraksi ventrikel.

Proses yang terjadi Setelah ruptur plak yaitu terjadinya pembentukan trombus koroner melalui beberapa mekanisme. Terpaparnya tissue faktor dari inti ateromatosa mengaktivasi jalur koagulasi, sementara tereksposnya kolagen subendotel mengaktivasi platelet. Platelet yang teraktivasi melepaskan isi granulnya, termasuk fasilitator agregasi platelet (*adenosine difosfat/ADP* dan fibrinogen), pengaktivasi kaskade koagulasi (faktor Va), vasokonstriktor (Tromboksan dan serotonin). Trombus intrakoroner yang berkembang, perdarahan intraplak dan vasokonstriksi akan berkontribusi pada penyempitan pembuluh darah, menciptakan aliran turbulen yang mengakibatkan *shear stress* dan aktivasi platelet lebih jauh. Disfungsi endotel meningkatkan kemungkinan terbentuknya thrombus dengan berkurangnya vasodilator (*nitric oxide* dan prostasiklin) yang dilepaskan dan di inhibisi agregasi platelet sehingga menyebabkan hilangnya pertahanan utama terhadap trombosis (Dharma et al., 2017)

Laporan berdasarkan penemuan pada pasien dengan ST-SKA yang menjalani *aspiration thrombectomy* yang menjalani *primary Percutaneous Coronary Intervention (PPCI)* didapatkan hasil lebih banyak terdapat *red thrombi* dibanding *white thrombi*. Berdasarkan komposisi *white thrombi* berukuran lebih kecil dan lebih banyak mengandung fibrin, sedangkan *red thrombi* lebih banyak mengandung eritrosit. Berdasarkan luaran didapatkan kejadian MACE dan mortalitas lebih banyak terjadi pada pasien dengan *red thrombi* dibandingkan dengan *white thrombi*, hal ini disebabkan karena berhubungan dengan perfusi miokard yang lebih baik sehingga menyebabkan ukuran infark yang kecil (Quadros et al., 2012)

Berdasarkan guidelines European society of cardiology (ESC) tahun 2018, terdapat 5 komplikasi yang terjadi pada pasien dengan STE-SKA yaitu disfungsi miokard, gagal jantung, aritmia, komplikasi mekanik dan pericarditis (Ibanez et al., 2018). Selain berdasarkan ESC, Komplikasi STE-SKA berdasarkan *American heart Association* terbagi menjadi 4 komplikasi yang dapat terjadi yaitu 1). gangguan hemodinamik, 2). Aritmia, 3). *Recurrent chest pain*, 4). Stroke iskemik. Infark yang meliputi 40% dari otot miokard ventrikel kiri biasanya menyebabkan syok kardiogenik dan menyebabkan angka kematian yang tinggi. Pasien yang mengalami syok kardiogenik terutama terjadi pada pasien dengan STE-SKA dengan onset terjadinya syok kardiogenik yang lebih awal dibandingkan dengan NSTEMI-SKA. (Antman et al., 2004)

Disfungsi sistolik ventrikel kiri merupakan komplikasi yang paling sering terjadi pada pasien dengan STE-SKA dan merupakan prediktor independen yang

kuat terhadap peningkatan mortalitas dan perburukan kearah gagal jantung. Gagal jantung adalah komplikasi yang paling sering dan salah satu faktor prognostik yang paling penting pada pasien dengan STE-SKA. Mendiagnosis gagal jantung pada fase akut STE-SKA didasarkan pada gejala khas, pemeriksaan fisik, dan rontgen dada. Penilaian risiko didasarkan pada klasifikasi killip. Menentukan mekanisme gagal jantung pada pasien STE-SKA sangat penting. Meskipun disfungsi sistolik ventrikel kiri adalah penyebab paling sering, gangguan hemodinamik serta irama, komplikasi mekanik, dan disfungsi katup tidak dapat juga disingkirkan. IMA-STE juga dapat mengenai dinding inferior disertai dengan keterlibatan ventrikel kanan. Diagnosis dikonfirmasi dengan adanya elevasi segmen ST > 1 mm dalam sadapan aVR, V1, dan atau pada sadapan prekordial kanan (V3R dan V4R). (Ibanez et al., 2017)

Menurut berbagai penelitian, sekitar 30% pasien SKA mengalami sinus takikardia terutama di lokasi jika terjadi di anterior. Mekanisme sinus takikardia disebabkan oleh respons fisiologis terhadap disfungsi ventrikel kiri dan terlalu aktifnya sistem saraf simpatis karena berbagai faktor seperti nyeri dan kecemasan. Mekanisme Berkembangnya Takiaritmia pada pasien SKA ini adalah adanya stimulasi simpatis di atrium, sedangkan aritmia ventrikel sering terjadi lebih awal setelah onset IMA. Mekanisme adalah multifaktorial salah satunya iskemia yang sedang berlangsung, kelainan hemodinamik dan elektrolit (hipokalemia, hipomagnesemia), kelainan metabolisme (asidosis, hipoksia), *Re-entry*, dan peningkatan otomatisitas. Iskemia miokard akut menyebabkan defisiensi ATP, glikolisis anaerob yang menyebabkan asidosis, peningkatan kalium ekstraseluler,

dan akumulasi *lisosfatidilkolin* (Das, 2016). Fibrilasi atrium terjadi sekitar 2,3-21% setelah kejadian SKA dan dua pertiga pasien diobservasi terjadinya *New Onset AF* Setelah SKA (Schmit et al., 2009)

Category	Arrhythmia
Ventricular tachy	Ventricular premature beats (VPC) Ventricular tachycardia/ventricular fibrillation (VT/VF), accelerated idioventricular rhythm (AIVR)
SVT	Sinus tachycardia Atrial fibrillation and/or atrial flutter Paroxysmal supraventricular tachycardia
Brady	Sinus bradycardia Junctional escape rhythm Atrioventricular block Intraventricular block
SVT, supraventricular tachycardia; AMI, acute myocardial infarction.	

Tabel II.2. Aritmia baik Takikardia dan bradikardia yang terjad setelah SKA (Das et al., 2016)

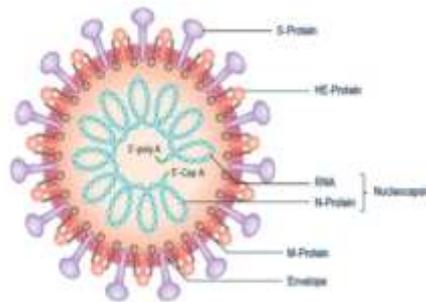
### II.3 Corona virus disease 19

*Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) oleh WHO digunakan sebagai sebuah penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). COVID-19 saat ini sudah menjadi pandemi yang awalnya berasal dari wuhan, cina dan menyebar keseluruh dunia. Hal ini erat hubungannya dengan angka penularannya yang sangat tinggi, diwakili dengan angka reproduktif (*Basic Reproductive Number / R0*) yang mencapai 3.0. (Liu Y et al., 2020) Hal ini berimplikasi bahwa untuk setiap kasus COVID-19, akan dapat mengakibatkan penularan ke 3 subjek lain dan menimbulkan 3 kasus baru COVID-19. Angka ini melebihi R0 pada *coronavirus* sebelumnya, salah satunya yaitu *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (MERS-CoV-2) yang hanya memiliki angka R0 1.0. (Cowling BJ et al., 2020)

COVID-19 sering ditemukan pada pasien dengan komorbid kardiovaskuler. Angka kematian pasien COVID-19 yang disertai dengan komorbid kardiovaskuler sekitar 10% dibandingkan tanpa komorbid kardiovaskular sekitar 2,3% (Wu Z et al., 2020). Selain itu, ditemukan bahwa 16,7% pasien COVID-19 mengalami komplikasi kardiovaskular berupa aritmia dan 7.2% mengalami komplikasi *acute cardiac injury*. (Wang D et al., 2020)

Coronavirus merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. Coronavirus tergolong ordo Nidovirales, keluarga Coronaviridae. Coronaviridae dibagi dua subkeluarga dibedakan berdasarkan serotipe dan karakteristik genom. Terdapat empat genus yaitu alpha coronavirus, betacoronavirus, deltacoronavirus dan gamma coronavirus. (Burhan et al., 2020)

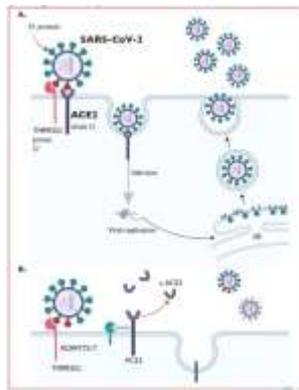
Coronavirus memiliki kapsul, partikel berbentuk bulat atau elips, sering pleimorfik dengan diameter sekitar 50-200nm. Semua virus ordo Nidovirales memiliki kapsul, tidak bersegmen, dan virus positif RNA serta memiliki genom RNA sangat panjang. Struktur coronavirus membentuk struktur seperti kubus dengan protein S berlokasi di permukaan virus. Protein S atau spike protein merupakan salah satu protein antigen utama virus dan merupakan struktur utama untuk penulisan gen. Protein S ini berperan dalam penempelan dan masuknya virus kedalam sel host (interaksi protein S dengan reseptornya di sel inang (Burhan et al., 2020).



Gambar II.2.1 Struktur Coronavirus

Coronavirus terutama menginfeksi pasien dewasa atau anak usia lebih tua, dengan gejala klinis ringan sampai gejala yang berat seperti SARS dimana semua orang rentan terinfeksi terutama pada keadaan imunocompromis dan jumlah paparan virus. Orang-orang dengan sistem imun lemah seperti orang tua, wanita hamil, dan kondisi lainnya, penyakit dapat secara progresif lebih cepat dan lebih parah. Infeksi Coronavirus menimbulkan sistem kekebalan tubuh yang lemah terhadap virus ini lagi sehingga dapat terjadi re-infeksi (Burhan dkk.,2020). Corona virus tidak dapat hidup tanpa sel host. Virus masuk ke sel host diperantarai oleh protein S yang ada di permukaan virus. Protein S penentu utama dalam menginfeksi spesies host-nya serta penentu tropisnya. Pada studi SARS-CoV protein S berikatan dengan reseptor di sel host yaitu enzim ACE-2 (angiotensin- converting enzyme 2). ACE-2 dapat ditemukan pada mukosa oral dan nasal, nasofaring, paru, lambung, usus halus, usus besar, kulit, timus, sumsum tulang, limpa, hati, ginjal, otak, sel epitel alveolar paru, sel enterosit usus halus, sel endotel arteri vena, dan sel otot polos. Setelah berhasil masuk selanjutnya translasi replikasi gen dari RNA genom virus. Selanjutnya replikasi dan transkripsi dimana sintesis virus RNA melalui translasi dan perakitan dari kompleks replikasi virus. (Burhan et al., 2020).

Setelah terjadi transmisi, virus masuk ke saluran napas atas kemudian bereplikasi di sel epitel saluran napas atas (melakukan siklus hidupnya). Setelah itu menyebar ke saluran napas bawah. Pada infeksi akut terjadi peluruhan virus dari saluran napas dan virus dapat berlanjut meluruh beberapa waktu di sel gastrointestinal setelah penyembuhan. Masa inkubasi virus sampai muncul penyakit sekitar 3-7hari (Burhan dkk.,2020). Berikut gambar siklus hidup virus (gambar II.2.2)



Gambar II.2.2 Peran ACE2 dalam regulasi invasi virus ke dalam sel pengekspres ACE2 (Andreini et al.,2020)

Virus SARS-COV-2 menggunakan ACE-2 sebagai reseptor, sama dengan pada SARS-CoV. Sekuens dari RBD (Reseptor-binding domain) termasuk RBM (receptor- binding motif) pada SARS-CoV-2 kontak langsung dengan enzim ACE 2 (angiotensin-converting enzyme 2). Hasil residu pada SARS-CoV-2 RBM (Gln493) berinteraksi dengan ACE 2 pada manusia, konsisten dengan kapasitas SARS-CoV-2 untuk infeksi sel manusia. Beberapa residu kritis lain dari SARS-CoV-2 RBM (Asn501) kompatibel mengikat ACE2 pada manusia, menunjukkan SARS-CoV-2 mempunyai kapasitas untuk transmisi manusia ke manusia. Analisis secara analisis filogenetik kelelawar menunjukkan SARS-CoV-2 juga berpotensi

mengenali ACE 2 dari beragam spesies hewan yang menggunakan spesies hewan ini sebagai inang perantara. Pada penelitian 41 pasien pertama pneumonia COVID-19 di Wuhan ditemukan nilai tinggi dari IL1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IP10, dan MCP1, dan kemungkinan mengaktifkan respon sel T-helper-1 (Th1). Selain itu, berdasarkan studi terbaru ini, pada pasien-pasien yang memerlukan perawatan di ICU ditemukan konsentrasi lebih tinggi dari GCSF, IP10, MCP1, MIP1A, dan TNF $\alpha$  dibandingkan pasien yang tidak memerlukan perawatan di ICU. Hal tersebut mendasari kemungkinan adanya badai sitokin yang berkaitan dengan tingkat keparahan penyakit. Selain itu, pada infeksi SARS-CoV-2 juga menginisiasi peningkatan sekresi sitokin T-helper-2 (seperti IL4 dan IL10) yang berperan dalam menekan inflamasi, yang berbeda dengan infeksi SARS-CoV (Burhan et al., 2020).

### **II.3.1 Klasifikasi Klinis**

COVID-19 rata-rata memiliki masa inkubasi sekitar 5,2 hari dengan masa inkubasi terpanjang selama 14 hari. (Li et al., 2020, Sugihantono et al., 2020) Manifestasi klinis SARS-CoV-2 yang paling sering yaitu demam, batuk kering, nyeri dada, nyeri otot ataupun lemah badan. Dari laporan oleh Chen dkk melaporkan sekitar 75% mengalami pneumonia bilateral (Chen et al., 2020). Manifestasi klinis COVID-19 dibagi menjadi asimtomatik dan simtomatik. Pada pasien simtomatik dibagi menjadi 4 tingkat berdasar tingkat *severitas* penyakit yaitu:

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	<p><b>Pasien remaja atau dewasa</b> dengan demam atau dalam pengawasan infeksi saluran napas, ditambah satu dari: frekuensi napas <math>&gt;30</math> x/menit, distress pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO<sub>2</sub>) <math>&lt;90\%</math> pada udara kamar.</p> <p><b>Pasien anak</b> dengan batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini:</p> <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> <p>Tanda lain dari pneumonia yaitu: tarikan dinding dada, takipnea :</p> <p><math>&lt;2</math> bulan, <math>\geq 60</math>x/menit;  <math>2-11</math> bulan, <math>\geq 50</math>x/menit;  <math>1-5</math> tahun, <math>\geq 40</math>x/menit;  <math>&gt;5</math> tahun, <math>\geq 30</math>x/menit.</p> <p>Diagnosis ini berdasarkan klinis; pencitraan dada dapat membantu penegakan diagnosis dan dapat menyingkirkan komplikasi.</p>
-------------	------------------------------	--

Tabel II.3.1 Klasifikasi pasien COVID-19 berdasarkan tingkat keparahan penyakit (Sugihantono et al., 2020)

Terdapat beberapa sindroma klinis yang dapat muncul jika terinfeksi (Burhan et al., 2020).

a. Tidak berkomplikasi

Kondisi teringan dengan Gejala yang tidak spesifik. Gejala utama tetap muncul seperti demam, batuk, dapat disertai dengan nyeri tenggorokan, kongesti hidung, malaise, sakit kepala, dan nyeri otot. Selain itu, pada beberapa kasus ditemui tidak disertai dengan demam dan gejala relatif ringan. Pada kondisi ini pasien tidak memiliki gejala komplikasi diantaranya dehidrasi, sepsis atau napas pendek.

b. Pneumonia ringan

Gejala utama dapat muncul seperti demam, batuk, dan sesak tetapi tidak terdapat tanda pneumonia berat.

c. Pneumonia berat

Gejala yang muncul diantaranya demam yang disertai dengan sesak nafas dengan frekuensi nafas  $> 30x/\text{menit}$ , distress pernapasan berat atau saturasi oksigen pasien  $< 90\%$  tanpa modalitas.

d. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

adanya perburukan gejala respirasi dalam 1 minggu setelah diketahui kondisi klinis. Derajat ringan beratnya ARDS berdasarkan kondisi hipoksemia. Hipoksemia didefinisikan tekanan oksigen arteri ( $\text{PaO}_2$ ) dibagi fraksi oksigen inspirasi ( $\text{FIO}_2$ ) kurang dari  $< 300 \text{ mmHg}$ .

## **II.4 PNEUMONIA COVID-19**

Pneumonia Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah peradangan pada parenkim paru yang disebabkan oleh *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Sindrom gejala klinis yang muncul beragam, dari mulai tidak berkomplikasi (ringan) sampai syok septik (berat). (Burhan dkk.,2020).

Pada anamnesis gejala yang dapat ditemukan yaitu, tiga gejala utama: demam, batuk kering (sebagian kecil berdahak) dan sulit bernapas atau sesak. Tapi perlu dicatat bahwa demam kadang tidak didapatkan pada beberapa keadaan, terutama pada usia geriatri atau pada mereka dengan imunokompromis. Gejala tambahan lainnya yaitu nyeri kepala, nyeri otot, lemas, diare dan batuk darah. Pada beberapa kondisi dapat terjadi tanda dan gejala infeksi saluran napas akut berat (Severe Acute Respiratory Infection-SARI). Definisi SARI yaitu infeksi saluran napas akut dengan riwayat demam ( $\text{suhu} \geq 38 \text{ C}$ ) dan batuk dengan onset dalam 10 hari terakhir serta perlu perawatan di rumah sakit. Tidak adanya demam tidak mengeksklusikan infeksi virus (Burhan et al., 2020).

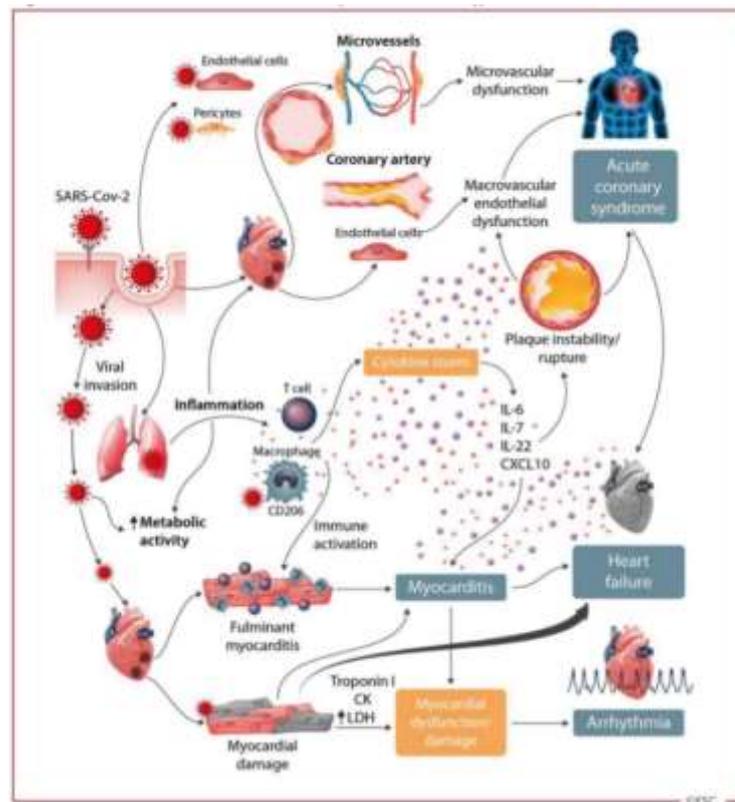
Dari pemeriksaan penunjang untuk mendiagnosis Pneumonia COVID19 digunakan parameter radiologi dan laboratorium. Untuk parameter radiologi digunakan foto toraks, CT-scan toraks, USG toraks dan pada pencitraan dapat menunjukkan beberapa kelainan seperti opasitas bilateral, konsolidasi subsegmental, lobar atau kolaps paru atau nodul, tampilan ground-glass. Pada stage awal, terlihat bayangan multiple plak kecil dengan perubahan interstisial yang jelas menunjukkan di perifer paru dan kemudian berkembang menjadi bayangan multiple ground-glass dan infiltrate di kedua paru. Pada kasus berat, dapat ditemukan

konsolidasi paru bahkan “*white-lung*” dan efusi pleura (jarang). (Burhan et al., 2020)

Berdasarkan parameter laboratorium Secara umum, penelitian yang dikumpulkan menunjukkan heterogenitas yang tinggi, kecuali untuk nilai leukosit dan neutrofil. Penelitian yang dilakukan membedakan antara kelompok covid dan non-covid dan didapatkan hasil bahwa jumlah leukosit, neutrofil, dan trombosit pada COVID-19 secara signifikan lebih rendah dibandingkan pada kasus non-COVID-19 walaupun parameter lain tidak ditemukan perbedaan yang signifikan (Soraya dkk.,2020). Sedangkan untuk membedakan Membedakan severe dan non severe covid Sebanyak 28 penelitian yang telah dilakukan dan dilakukan meta analisis. Meskipun didapatkan heterogenitas yang cukup tinggi di semua parameter yang diukur ditemukan bahwa kadar leukosit, neutrofil, D-dimer, dan CRP secara signifikan lebih tinggi di pasien COVID-19 pasien yang terinfeksi dengan kondisi berat (*Severe pneumonia covid*) dibandingkan dengan mereka dengan kondisi tidak parah (*Non severe pneumonia covid*). Sebaliknya, jumlah limfosit dan trombosit secara signifikan lebih rendah pada pasien yang terinfeksi severe pneumonia COVID-19 (Soraya et al., 2020)

## **II.5 Hubungan Sindrom Koroner Akut dan Pneumonia COVID-19**

Berbagai laporan memperlihatkan hubungan antara COVID-19 dengan terjadinya SKA. Meskipun manifestasi klinis Covid-19 didominasi oleh gejala pernapasan, bukti cedera miokard telah dikenali pada kasus awal di China



Gambar II.5.I Patofisiologi mekanisme SARS-COV-2 menyebabkan manifestasi kardiovaskuler (Andreini et al., 2020)

Resiko terjadinya SKA yang disebabkan oleh penyakit infeksi saluran pernafasan mencapai puncaknya pada saat awal infeksi terjadi dan berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit. Gagal nafas yang dapat menyebabkan hipoksemia berat berkontribusi mengurangi suplai oksigen serta mengaktifkan kerja system saraf simpatis. (Schiavone et al., 2020)

Mekanisme yang mendasari hubungan antara infeksi saluran pernafasan dan SKA adalah keadaan pro-inflamasi. Berbagai patogen sebagai penyebab dan memiliki peran penting untuk terjadinya proses inflamasi yang dapat memicu ACS. Plak aterosklerotik mengandung sel inflamasi yang berproliferasi dan melepaskan sitokin yang merangsang sel otot polos untuk membentuk *fibrous cap*. Keadaan

inflamasi akan melepaskan beberapa sitokin pro inflamasi seperti interleukin 1, 6, dan 8 dan tumor necrosis factor  $\alpha$ , yang dapat mengaktifkan sel inflamasi di plak aterosklerotik. Beberapa studi post-mortem pada manusia [32] telah menunjukkan bahwa aktivitas inflamasi pada plak ateromatosa meningkat setelah stimulus infeksi. Ketika diaktifkan, sel-sel inflamasi intraplaque, terutama makrofag dan sel-T, mengatur protein respon host, termasuk metaloproteinase dan peptidase, yang menurunkan komponen matriks ekstraseluler dan mendorong ledakan oksidatif, yang semuanya berkontribusi pada destabilisasi plak. (Schiavone et al., 2020)

Ketika permukaan plak menjadi terganggu, terpaparnya elemen trombogenik (kolagen, fosfolipid, *tissue factor*, dan platelet-adhesive matrix molecules) yang mengarah ke pembentukan akut trombus, yang merupakan mekanisme khas yang terkait dengan tipe 1 MI. Selain itu, peradangan meningkatkan keadaan prothrombotik, yang selanjutnya dapat meningkatkan risiko mikroangiopati pada beberapa organ dan trombosis koroner di lokasi gangguan plak. Reaksi inflamasi di arteri koroner merusak sistem fibrinolisis dengan menghambat antitrombin, sistem protein C, dan *tissue factor pathway inhibitor* yang meningkatkan resiko terjadinya SKA. (Schiavone et al., 2020)

Terdapat beberapa mekanisme yang dapat menjelaskan timbulnya *acute myocardial injury* terkait dengan iskemia miokard pada infeksi SARS-CoV-2. Beberapa mekanisme terkait dengan dengan keadaan pro-inflamasi dan badai sitokin (yang dapat menyebabkan ketidakstabilan plak), atau keadaan prothrombotik dan kerusakan terkait hipoksemia karena terjadinya gagal nafas akut. Peningkatan jejak cTn dengan biomarker inflamasi lainnya, seperti D-dimer,

interleukin-6, dan *laktat dehidrogenase*, meningkatkan kemungkinan bahwa hal ini terkait dengan badai sitokin dibandingkan cedera pada miokard (Clerkin dkk.,2020). Lebih lanjut, kerusakan spesifik yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 terkait dengan reseptor angiotensin- converting enzyme 2 (ACE2), yang telah terbukti sebagai jalur masuk ke dalam sel manusia untuk beberapa virus corona, seperti SARS-CoV dan SARS- CoV-2. Reseptor ACE2 diekspresikan secara luas di paru-paru dan sistem kardiovaskuler, oleh karena itu jalur pensinyalan terkait ACE2 mungkin juga memiliki peran dalam cedera miokard. Hal ini masih menjadi penelitian untuk melihat hubungan antara reseptor ACE2, COVID 19 dan penyakit kardiovaskuler.

Selain itu, inflamasi sistemik COVID-19 yang terjadi lebih berat dan ditandai dengan respons peradangan sistemik akut dan badai sitokin, yang dapat menyebabkan gangguan pada berbagai organ sampai menyebabkan kegagalan multiorgan. Penelitian telah menunjukkan tingginya kadar dari sitokin proinflamasi pada pasien dengan COVID-19 (Zhou et al., 2020) Asupan dan kebutuhan oksigen miokard yang tidak sesuai akibat dari peningkatan kebutuhan kardiometabolik yang terkait dengan infeksi sistemik ataupun hipoksia yang disebabkan oleh pneumonia berat atau *acute respiratory distress syndrome* dapat menyebabkan peningkatan kebutuhan oksigen miokard serta asupan oksigen yang kurang sehingga menyebabkan kerusakan miokard (Xiong et al., 2020).

Huang dkk pertama kali melaporkan prevalensi *acute myocardial injury* sebesar 12% sebagai komplikasi utama dari 41 pasien rawat inap yang terinfeksi SARS-CoV-2 (Huang et al., 2020). Dari penelitian lain yang dilakukan oleh Wang

dkk pada 138 pasien rawat inap dengan Covid-19, *cardiac injury* ditemukan pada 7,2% pasien secara keseluruhan dan pada 22,2% pasien yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU) (Wang et al., 2020). Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Zhou dkk dalam pada 191 pasien yang dirawat dengan pneumonia SARS-COV-2, mendapatkan adanya *acute myocardial injury* sebanyak 33 dari 191 pasien. Menariknya, mereka mendapatkan bahwa pasien yang meninggal lebih mungkin untuk terjadinya *acute myocardial injury* dibandingkan yang selamat ( $n = 32, 59\%$  vs  $n = 1, 1\%$ ;  $p < 0,0001$ ). (Zhou et al., 2020)

Dalam studi retrospektif yang diteliti oleh Shi dkk Yang dilakukan pada 416 pasien Covid-19 di Wuhan, Cina, cedera jantung ditemukan pada 19,7% pasien ( $n = 82$ ) (Shi et al., 2020). Pasien-pasien tersebut lebih tua, memiliki lebih banyak komorbiditas kardiovaskuler (hipertensi, diabetes, penyakit serebrovaskular, dan gagal jantung), dan menunjukkan penyakit akut yang lebih parah jika disertai dengan adanya *cardiac injury*. Penelitian ini menunjukkan bahwa cedera miokard secara independen dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian pada pasien Covid-19. Selain itu, beberapa penelitian sebelumnya antara SKA dan pneumonia menunjukkan terdapat pengurangan respon kerja antiplatelet pada pasien yang disertai dengan komplikasi pneumonia (Gonzales et al., 2010).

## **II.6 Immature Platelet Fraction sebagai Biomarka Aktivasi Trombosit**

Trombosit mempunyai peran penting dalam pembentukan plak aterosklerotik dan trombus. Aktivasi trombosit menghasilkan sekresi molekul seperti tromboksan A<sub>2</sub> dan 5-hydroxytrypta-mine (5HT) yang dapat menyebabkan vasokonstriksi: *Platelet derived growth factor* (PDGF), *b-tromboglobulin* (b-TG)

dan *Platelet factor 4* (PF4) yang merangsang arteriosklerosis; *leukotrien* yang memperkuat respons inflamasi; dan reseptor glikoprotein IIb / IIIa yang dapat mengaktifkan sistem hemostatik sehingga terjadi agregasi platelet dan pembentukan trombus (Huang et al., 2019). Trombosit imatur yang dikeluarkan dari sumsum tulang mengandung RNA dan Trombosit imatur dikenal sebagai trombosit beretikulasi, analog dengan erythroid retikulosit, merupakan komponen termuda dalam sirkulasi trombosit dan paling berperan aktif pada proses thrombosis. Trombosit beretikulasi memiliki ukuran yang lebih besar dan lebih padat dan dari penelitian selanjutnya menggambarkan penurunan efek aspirin dan clopidogrel akibat trombosit retikulasi. (Ibrahim et al., 2012) Residu reaktivitas trombosit yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan angka kejadian kardiovaskuler berulang. Inhibisi trombosit yang insufisien dapat dijelaskan melalui berbagai mekanisme, antara lain peningkatan *platelet turnover*, dengan proporsi populasi trombosit imatur yang lebih besar. Studi-studi terbaru menyimpulkan individu dengan peningkatan *platelet turnover* dapat memiliki respon yang berkurang terhadap obat antitrombotik. (Grove et al., 2019)

Trombosit imatur dapat diperiksa menggunakan flow cytometry, dan IPF menggambarkan produksi trombosit dan platelet turn over. Dari penelitian yang dilakukan oleh grove dkk mengevaluasi kadar trombosit imatur pada subyek sehat, pasien dengan PJK dan pasien dengan SKA. Pada penelitian yang dilakukan oleh grove dkk mendapatkan hasil nilai IPF pada pasien STE-SKA memiliki nilai tertinggi dibandingkan dengan nilai IPF pada subjek sehat dan pasien penyakit jantung koroner dan NSTEMI-SKA. Pada penelitian ini juga mendapatkan hasil nilai

IPF lebih tinggi 18% pada pasien dengan faktor resiko merokok dibandingkan yang tidak merokok, begitu juga penderita Diabetes mellitus (DM) memiliki angka IPF 16% lebih tinggi dibandingkan tanpa DM (Grove et al., 2009)

SKA dapat merangsang respon inflamasi dan disertai dengan pelepasan berbagai sitokin pro inflamasi sehingga mempengaruhi trombosit turn over dan pengeluaran trombosit beretikulasi. Peningkatan jumlah trombosit beretikulasi didalam sirkulasi inilah yang menjadi indikator dari platelet turn over. Trombosit beretikulasi memiliki granula yang lebih padat, mensekresikan lebih banyak serotonin dan memproduksi lebih banyak tromboksan A2 sehingga dapat meningkatkan kejadian akut kardiovaskular. Hal ini dibuktikan pada penelitian IPF yang menyimpulkan angka IPF yang lebih tinggi pada proses akut dibandingkan pada subjek normal ataupun pasien dengan penyakit jantung koroner. (Ferroni et al., 2012).

Penelitian yang dilakukan oleh Huang dkk memperoleh hasil Terdapat peningkatan angka kematian pada subjek pasien SKA dengan nilai IPF tinggi. Begitu juga tren tingkat kematian yang tinggi pada semua pasien dengan peningkatan IPF (Huang et al., 2019). Penelitian lain juga mendapatkan terjadinya *Major cardiac events* (MACE) berkorelasi dengan tingginya IPF. Seperti yang dijelaskan sebelumnya bahwa peningkatan IPF disebabkan karena adanya platelet turn over sehingga terjadi respon pengobatan yang buruk. Jimenez dkk juga menyimpulkan terdapat peningkatan IPF dikaitkan dengan prognosis di rumah sakit yang lebih buruk akibat peningkatan mortalitas. Ibrahim dkk. meneliti kadar *Immature Platelet Count* (IPC), hasil perkalian antara kadar IPF dan jumlah

trombosit, sebagai biomarka untuk menilai stratifikasi risiko MACE pada pasien dengan PJK stabil, dengan hipotesa IPF sebagai penanda reaktivitas trombosit terhadap pemberian anti trombosit. (Ibrahim et al., 2014)

Pada pasien COVID-19, parameter utama yang dilaporkan adalah jumlah trombosit rendah (PLT), jumlah dan persentase limfosit rendah, kadar protein total rendah, kadar D-dimer tinggi, jumlah leukosit tinggi, protein C-reaktif tinggi, kadar kreatinin tinggi, jumlah dan persentase neutrofil tinggi dan waktu protrombin yang Panjang. Dari studi di mana parameter hematologi yang terkait dengan pasien *severe COVID-19*, terdapat perubahan indeks koagulasi yang spesifik seperti peningkatan D-dimer, waktu protrombin memanjang dan jumlah trombosit yang rendah. Perubahan ini mencerminkan keadaan hiperkoagulasi yang ada pada pasien COVID-19 berat sehingga dapat meningkatkan kejadian mikrotrombosis di paru-paru dan organ lain. (Tang et al., 2020)

Kerusakan sel endotel menyebabkan aktivasi trombosit yang berlebihan yang kemudian terjadi agregasi dan retensi trombosit serta pembentukan trombus di tempat cedera sehingga dapat mengakibatkan penurunan produksi trombosit dan peningkatan konsumsi trombosit. Hal ini sesuai dengan beberapa bukti yang mengidentifikasi trombosit sebagai sel yang berpartisipasi dalam respon inflamasi dan protrombotik pada banyak infeksi virus. Faktanya, hiperkoagulabilitas juga merupakan ciri penyebab penting dari proses inflamasi dan beberapa sitokin proinflamasi, seperti interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, dan IL-8 yang dapat mempengaruhi semua jalur koagulasi. Dengan demikian, blokade overaktivasi dan agregasi trombosit dapat mengurangi peradangan dan severitas *dari acute*

*respiratory sindrom*. (Hottz et al., 2018) Jadi, trombosit, sel endotel dan protein koagulasi yang bersirkulasi dapat berperan dalam perkembangan trombotik dan mikrotrombosis dalam organ dan jaringan selain paru-paru melalui interaksi sinergisnya. Namun, hingga saat ini, efek infeksi COVID-19 terhadap interaksi trombosit dan endotel sepenuhnya belum diketahui secara pasti.

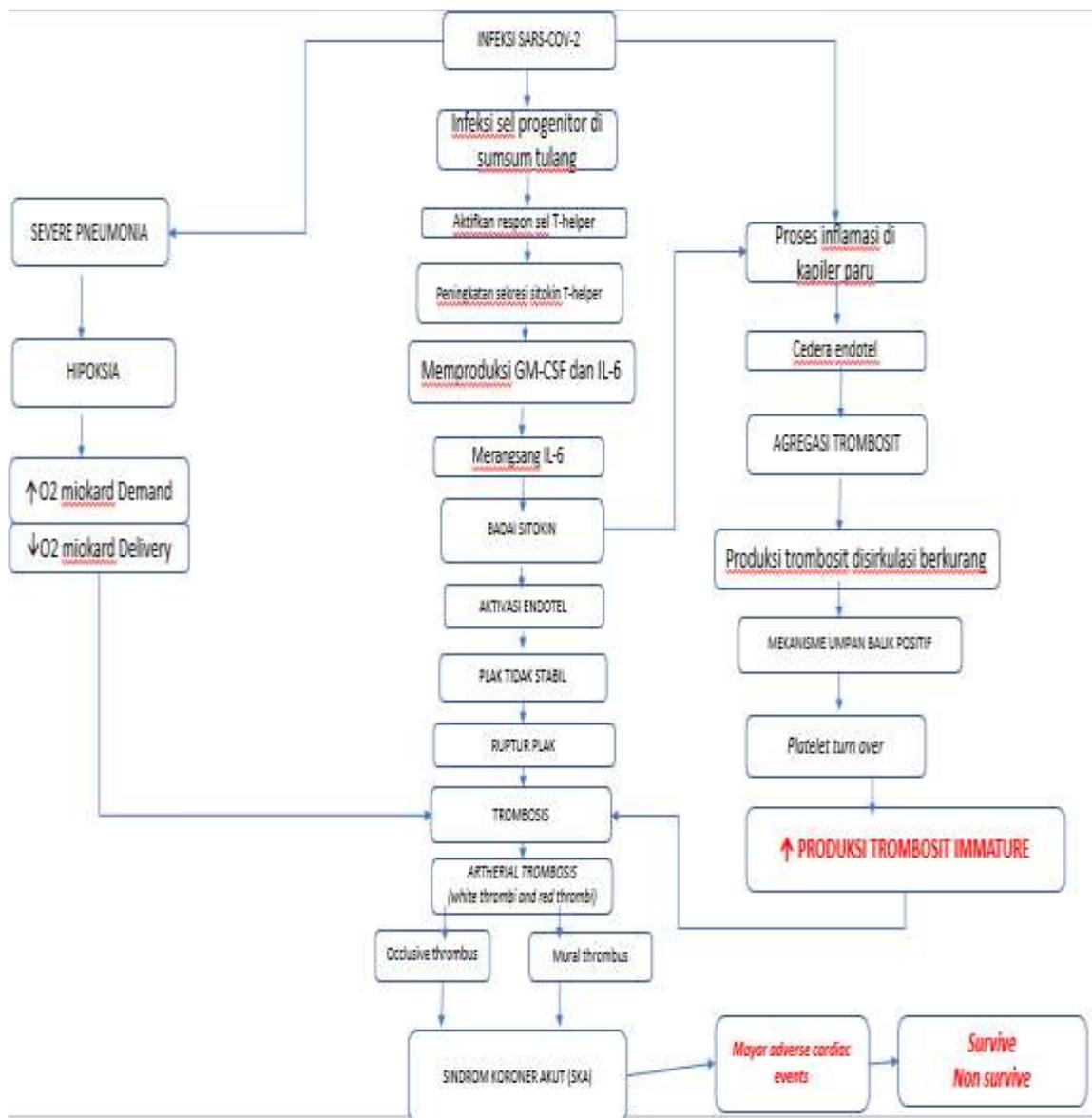
Penilaian parameter ini dapat mengarah pada banyak informasi tentang hiperaktivasi koagulasi dan kejadian trombotik dan *mikrothrombosis* pada pasien COVID-19. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa *Mean Platelet Volume* (MPV) dan *immature platelet fraction* (IPF) dapat secara efektif digunakan sebagai penanda aktivasi trombosit dan peningkatan risiko trombotik. (Kissova et al., 2014) Trombosit yang lebih besar mengandung granula yang lebih padat, menghasilkan lebih banyak tromboksan A<sub>2</sub>, faktor platelet A dan beta-tromboglobulin, dan akibatnya lebih reaktif dengan potensi prothrombotik yang lebih besar daripada trombosit yang lebih kecil. Selain itu, peningkatan IPF dapat memprediksi penurunan jumlah PLT selama koagulopati. (Muronoi et al., 2016)

SARS-CoV menurut beberapa laporan mempunyai kemampuan untuk menginfeksi sel progenitor di sumsum tulang sehingga menyebabkan hematopoiesis abnormal. Maka salah satu hipotesis terjadinya trombositopenia pada SARS-CoV-2 adalah invasi langsung pada sel hematopoietik dan sel stroma di sumsum tulang. Pasien dengan COVID-19 dapat menyebabkan peningkatan produksi dari interleukin-6 (IL-6) yang dapat menyebabkan badai sitokin. Setelah terjadi badai sitokin, sel progenitor di sumsum tulang mengalami destruksi sehingga produksi platelet berkurang. Terdapat pendapat lain yang menyatakan bahwa

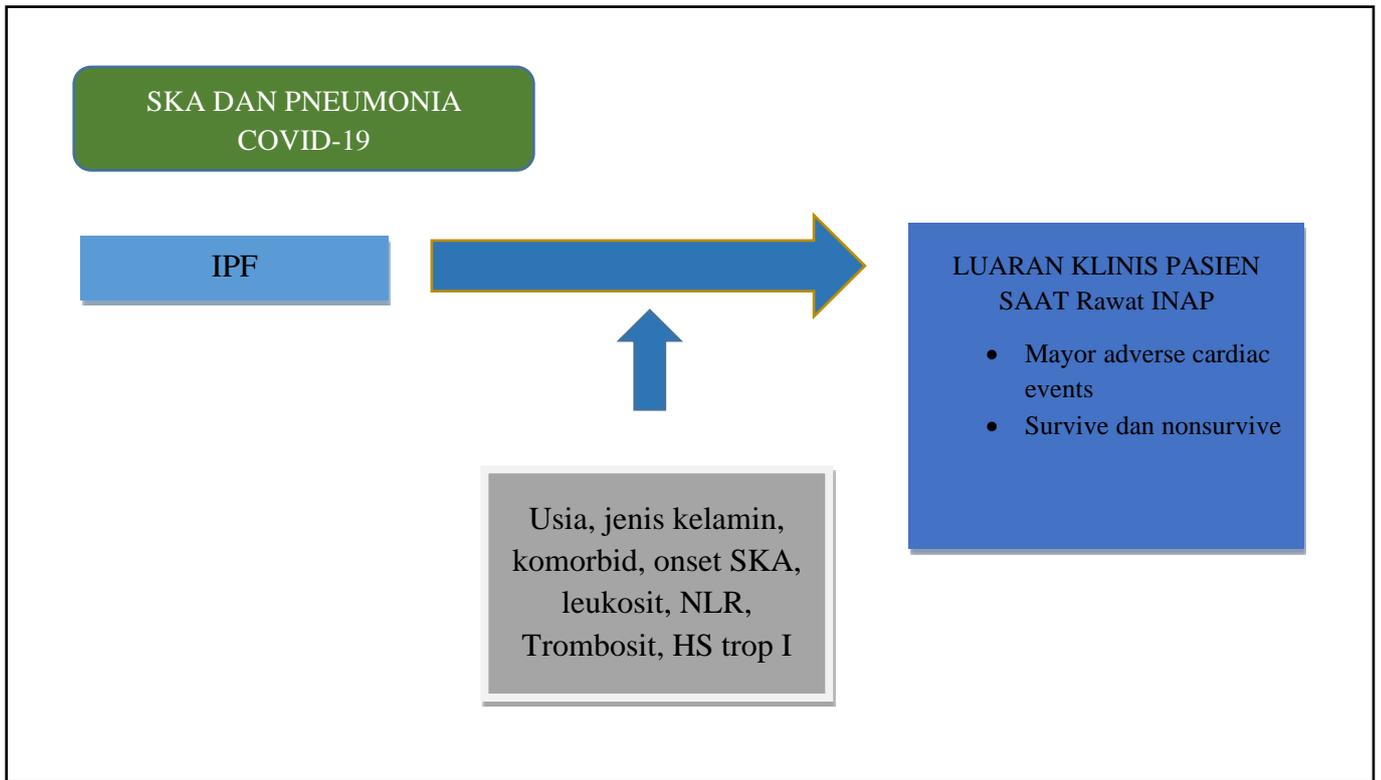
overaktivasi dari sel T sehingga menghasilkan *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) dan interleukin-6 (IL-6). Peningkatan mediator inflamasi seperti IL-6 dapat menyebabkan badai sitokin. Proses yang inflamasi yang terjadi dikapiler paru dan sel endotel dapat menyebabkan agregasi platelet dan terbentuknya mikrotrombus sehingga menyebabkan peningkatan produksi trombosit. (Xu et al., 2020)

## BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

### III.1. Kerangka Teori



### III.2. Kerangka Konsep



↓ : Mempengaruhi

█ Populasi

█ : Variabel bebas

█ : Variable kontrol

█ : Variabel tergantung

### **III.3. Hipotesis**

H1: Terdapat perbedaan kadar IPF saat masuk rawat inap pada pasien yang mengalami MACE, baik yang survive dan non survive

H0: Tidak Terdapat perbedaan kadar IPF saat masuk rawat inap pada pasien yang mengalami MACE, baik yang survive dan non survive

### **III.4. Variabel**

#### **III.4.1 Identifikasi Variabel**

- Variabel bebas: Kadar IPF
- Variabel tergantung: Luaran klinis IMA STE
- Variabel kontrol: Kadar CRP, Leukosit, Kadar troponin, onset stemi, Reperfusi