

**KORELASI JUMLAH TROMBOSIT DAN INDEKS TROMBOSIT  
(PDW, MPV, PCT, P-LCR) DENGAN DERAJAT KEPARAHAAN  
PADA PENDERITA COVID-19**

(Tesis)

Oleh  
**Sofwan Halimi**



**PROGRAM PASCASARJANA MAGISTER BIOLOGI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2023**

## **ABSTRAK**

### **KORELASI JUMLAH TROMBOSIT DAN INDEKS TROMBOSIT (PDW, MPV, PCT, P-LCR) DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PADA PENDERITA INFENSI COVID-19**

**Oleh**

**Sofwan Halimi**

Infeksi Virus Covid-19 beberapa waktu yang lalu menyebabkan pandemi dan menjadi masalah kesehatan di dunia, termasuk Indonesia. Penyebab infeksi Covid-19 adalah virus SARS-CoV-2 yang dapat dideteksi dengan *Real Time Reverse-transcriptase Polymerase Chain Reaction* (rRT-PCR). Trombosit berperan dalam peradangan dan patogenesis berbagai kondisi klinis inflamasi yang juga terpengaruh akibat infeksi Covid-19, dapat berubah sesuai derajat keparahan infeksi. Tujuan penelitian ini menganalisis hubungan jumlah trombosit dan indeks trombosit yaitu *Mean Platelet Volume* (MPV), *Platelet Distribution Width* (PDW), *Plateletcrit* (PCT) dan *Platelet – Large Cell Ratio* (P-LCR) dengan derajat keparahan pada penderita infeksi Covid-19. Jenis penelitian merupakan observasional analitik studi dengan rancangan penelitian Cross Sectional. Data jumlah trombosit dan indeks trombosit serta derajat keparahan diperoleh dari rekam medis selama periode Juni sampai dengan Agustus 2021, yaitu 209 penderita infeksi Covid-19 yang dirawat di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Uji statistik dilakukan dengan uji *Chi Square*, dilanjutkan dengan uji regresi logistik ordinal. Hasil penelitian menunjukkan indeks PDW terdapat hubungan signifikan ( $p = 0,011$ ), *Odds Ratio* (OR = 2,36), namun hubungan antara jumlah trombosit, MPV, PCT dan P-LCR dengan derajat keparahan penderita Covid-19 tidak signifikan ( $p = 0,212, 0,766, 0,398, 0,128$ ), produksi sitokin yang berlebihan dan reaktan fase akut akibat respon imun dan adanya inflamasi atas Infeksi Covid-19, sehingga mempengaruhi perkembangan megakariosit, mengakibatkan terjadi perubahan indeks trombosit. Patogenesis infeksi SARS-CoV-2 sangat kompleks dan kemungkinan stadium awal penyakit tidak mempengaruhi semua parameter hematologi.

Kata kunci : Covid-19, Trombosit, Indeks Trombosit, Derajat Keparahan Infeksi Covid-19

## **ABSTRACT**

### **CORRELATION OF PLATELET COUNT AND PLATELET INDICES (PDW, MPV, PCT, P-LCR) WITH SEVERITY IN PATIENTS COVID-19 INFECTION**

**By**

**Sofwan Halimi**

The Covid-19 Virus infection some time ago caused a pandemic and became a health problem in the world, including Indonesia. The cause of Covid-19 infection is the SARS-CoV-2 virus which can be detected by Real Time Reverse-transcriptase Polymerase Chain Reaction (rRT-PCR). Platelets play a role in inflammation and the pathogenesis of various inflammatory clinical conditions which are also affected by Covid-19 infection, which can change according to the severity of the infection. The purpose of this study was to analyze the relationship between platelet count and platelet index, namely Mean Platelet Volume (MPV), Platelet Distribution Width (PDW), Plateletcrit (PCT) and Platelet-Large Cell Ratio (P-LCR) with the degree of severity in patients with Covid-19 infection. This type of research is an analytic observational study with a cross sectional research design. Platelet count and platelet index data as well as the degree of severity were obtained from medical records from June to August 2021, namely 209 patients with Covid-19 infection who were being treated at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung Province. Statistical tests were carried out with the Chi Square test, followed by ordinal logistic regression tests. The results showed that the PDW index had a significant relationship ( $p = 0.011$ ), Odds Ratio (OR = 2.36), but the relationship between platelet count, MPV, PCT and P-LCR with the severity of Covid-19 patients was not significant ( $p = 0.212, 0.766, 0.398, 0.128$ ), excessive production of cytokines and acute phase reactants due to immune response and inflammation of Covid-19 infection, thus affecting the development of megakaryocytes, resulting in changes in the platelet index. The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection is very complex and probable. the early stages of the disease do not affect all hematological parameters.

**Keywords:** Covid-19, Platelets, Platelet Indices, Severity of Covid-19 Infection

**KORELASI JUMLAH TROMBOSIT DAN INDEKS TROMBOSIT  
(PDW, MPV, PCT, P-LCR) DENGAN DERAJAT KEPARAHAAN  
PADA PENDERITA COVID-19**

Oleh  
**Sofwan Halimi**

Tesis

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar  
MAGISTER SAINS**

Pada  
**Program Studi Magister Biologi  
Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Lampung**



**PROGRAM PASCASARJANA MAGISTER BIOLOGI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2023**

Judul Tesis : Korelasi Jumlah Trombosit dan Indeks Trombosit (PDW, MPV, PCT, P-LCR) Dengan Derajat Keparahan Pada Penderita Covid-19

Nama Mahasiswa : Sofwan Halimi

NPM : 2127021006

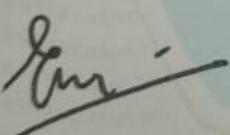
Jurusan : Magister Biologi

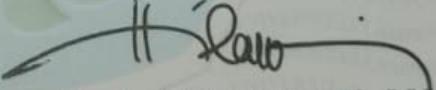
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Waktu Penelitian : Oktober – November 2022

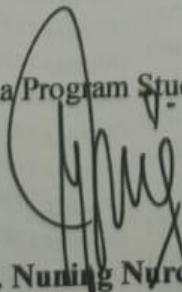
MENYETUJUI,

1. Komisi Pembimbing

  
Dr. Endah Setyaningrum, M.Biomed.  
NIP. 196405171988032001

  
Dr. dr. Hidayat, Sp.PK., M.Kes.  
NIP. 197210082002121003

2. Ketua Program Studi Magister Biologi

  
Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.  
NIP. 196603051991032001

**MENGESAHKAN**

1. Tim Pengaji

Ketua : Dr. Endah Setyaningrum, M.Biomed.

Sekretaris : Dr. dr. Hidayat, Sp.PK., M.Kes.

Pengaji,  
Bukan Pembimbing 1 : Prof. Dr. Sutyarso., M. Biomed.

Bukan Pembimbing 2 : Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc.



Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si.  
NIP. 19710012005011002

3. Direktur Program Pascasarjana



Prof. Dr. Ir. Murhadi, M.Si.  
NIP. 196403261989021001

4. Tanggal Lulus Ujian Tesis : 14 April 2023

**SURAT PERNYATAAN  
KEASLIAN TESIS**

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Sofwan Halimi  
NPM : 2127021006  
Prodi : Magister Biologi  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Menyatakan dengan sesungguhnya dan sejurnya bahwa tesis Saya berjudul :

**“KORELASI JUMLAH TROMBOSIT DAN INDEKS TROMBOSIT  
(PDW, MPV, PCT, P-LCR) DENGAN DERAJAT KEPARAHAAN  
PADA PENDERITA COVID-19”**

Dengan ini menyatakan bahwa baik gagasan, tulisan, data, maupun pembahasannya adalah benar karya Saya sendiri yang Saya susun dengan mengikuti norma dan etika akademik yang berlaku.

Demikian pernyataan ini Saya buat dan dapat dipertanggungjawabkan. Apabila dikemudian hari terbukti pernyataan Saya ini tidak benar, maka Saya bersedia mempertanggung jawabkannya.

Bandar Lampung, 14 April 2023

Yang menyatakan,



(Sofwan Halimi)  
NPM. 2127021006

## **RIWAYAT HIDUP**



Penulis dilahirkan di Pengaleman, Kabupaten Pringsewu, pada tanggal 7 Maret 1980, sebagai anak ke empat dari lima bersaudara, dari Bapak Samsaeni (Alm) dan Ibu Siti Aisyah. Pekerjaan Ibu adalah mengurus rumah tangga. Penulis saat ini tinggal di Jalan Cendrawasih 2 VB 2 Perum Polda 2 Beringin Raya Bandar Lampung, bersama dengan seorang istri Vita Rostiawati dan satu anak perempuan serta dua Laki-laki.

Penulis menyelesaikan Sekolah Dasar (SD) di SDN 5 Rajabasa, Bandar Lampung pada tahun 1993, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP Al-Kautsar, Bandar Lampung pada tahun 1996, Sekolah Menengah Umum (SMU) diselesaikan di SMU YP UNILA Bandar Lampung pada tahun 1999. Tahun 1999, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Diploma III Jurusan Analis kesehatan Poltekkes Kemenkes Tanjung Karang diselesaikan pada tahun 2002, kemudian melanjutkan pendidikan D IV atau setara S1 di Poltekkes Kemenkes Tanjung Karang diselesaikan pada tahun 2013. Sejak maret tahun 2003 penulis telah bekerja sebagai tenaga Laboratorium Kesehatan di RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek Lampung. Pada tahun 2021, penulis tercatat sebagai mahasiswa Program Studi Magister Biologi FMIPA Universitas Lampung, Penulis melakukan penelitian sebagai bahan penyusun tugas akhir di Laboratorium Patologi Klinik RSUD dr. H Abdul Moeloek Lampung. Hingga akhirnya penulis berhasil menyelesaikan pendidikan Magisternya pada bulan April tahun 2023 dengan tesis yang berjudul **“KORELASI JUMLAH TROMBOSIT DAN INDEKS TROMBOSIT (PDW, MPV, PCT, P-LCR) DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PADA PENDERITA COVID-19 ”.**

## **PERSEMBAHAN**

**Puji syukur kehadirat Allah SWT** Tuhan yang Maha Esa dan Maha Sempurna atas Ridho dan Karunia-nya. Kupersembahkan karya kecilku ini. Buah manis dari perjuangan dan jerih payahku kepada :

Kedua orang tuaku tersayang **Bapak Samsaeni (Alm)** dan **Ibu Siti Aisyah** yang telah memberikan kasih dan sayangnya yang sangat luar biasa dalam membeskarkanku, mendidik dan mendoakan serta merestui setiap langkahku ini dalam mewujudkan harapan dan cita-cita.

Kepada Istriku tercinta Vita Rostiwati SDA, Anakku Haniya, Athar dan Fariz yang sudah memberikan pengorbanan waktunya untukku hingga selesainya kuliah ini, terima kasih untuk cinta dan dukungannya.

**Para dosen dan guru** yang sangat berjasa dengan segala pengorbanannya

**Rekan – rekan Kerja di Instalasi Patologi Klinik RSAM**

**Para sahabat dan Teman Seperjuanganku Magister Biologi 2021**

**Almamater tercinta “Universitas Lampung”**

## **MOTO**

**“Barang siapa bertakwa kepada Allah maka Dia akan menjadikan jalan keluar baginya, dan memberinya rezeki dari jalan yang tidak ia sangka, dan barang siapa yang bertawakal kepada Allah maka cukuplah Allah baginya, Sesungguhnya Allah melaksanakan kehendak-Nya, Dia telah menjadikan untuk setiap sesuatu kadarnya.”**

**Q.S At- Thalaq ayat 2-3**

**“Untuk masa-masa sulitmu, biarlah Allah yang menguatkanmu. Tugas dirimu adalah berusaha agar jarak antara kamu dengan Allah tidak pernah jauh” l'm-..-**

## **SANWACANA**

Assalamualaikum Wr Wb

Alhamdulillah hirobbilalamin, Puji syukur penulis ucapkan kehadirat Allah SWT, atas ridho dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“KORELASI JUMLAH TROMBOSIT DAN INDEKS TROMBOSIT (PDW, MPV, PCT, P-LCR) DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PADA PENDERITA COVID-19 ”.**

Penyusunan tesis ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak berupa bimbingan, saran informasi, dukungan moril dan materiil. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Terimakasih Allah SWT yang telah memberikan kekuatan serta keberkahan yang sangat luar biasa untuk penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
2. Kedua orang tuaku tercinta Bapak Samsaeni (Alm) dan Ibu Siti Aisyah yang telah membesar, mendidik dan memberikan kasih sayang serta doa yang selalu dipanjatkan untuk keberkahan dalam segala hal.
3. Istri tercinta Vita Rostiwati SDA dan Anakku (Haniya, Athar, Fariz) sebagai inspirasi demi mencapai impian. Serta Kakak, Adik serta keluarga besar yang senantiasa memotivasi demi kelancaran dalam melaksanakan tugas akhir.
4. Ibu Dr. Endah Setyaningrum, M.Biomed. selaku pembimbing utama dan pembimbing akademik yang telah memberikan bimbingan, motivasi, arahan, bantuan secara moril maupun materiil, kritik, masukan dan saran dalam pelaksanaan penulisan dan penyelesaian tesis.

5. Bapak Dr. dr. Hidayat, Sp.PK., M.Kes. selaku pembimbing kedua yang telah memberikan bimbingan, motivasi, arahan, bantuan secara moril maupun materiil, kritik, masukan dan saran dalam pelaksanaan penulisan dan penyelesaian tesis.
6. Ibu Dr. Nuning Nurcahyani, M.Sc. selaku Ketua Prodi S2 Biologi dan pembahas kedua yang telah memberikan arahan, motivasi, bantuan secara moril maupun materiil, kritik, masukan dan saran dalam pelaksanaan dan penyelesaian tesis.
7. Bapak Prof. Dr. Sutyarso, M.Biomed. selaku pembahas pertama yang telah memberikan arahan, motivasi, bantuan secara moril maupun materiil, kritik, masukan dan saran dalam pelaksanaan dan penyelesaian tesis.
8. Bapak Prof. Dr. Ir. Murhadi, M.Si.. selaku Direktur ProgramPascasarjana Universitas Lampung.
9. Bapak Dr. Eng Heri Satria, S.Si., M.Si. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
10. Bapak Dr. Jani Master.,M.Si. selaku ketua jurusan Biologi yang telah memberikan bimbingan, arahan serta masukan dalam pelaksanaan penulisan dan penyelesaian tesis.
11. Seluruh Dosen Fakultas MIPA UNILA Jurusan Magister Biologi yang sudah memberikan motivasi serta ilmu yang berguna semoga menjadi amal ibadah dan keberkahan atas ilmu yang sudah disampaikan.
12. dr. Lukman Pura, Sp.PD., K-GH., MHSM selaku Direktur beserta jajaran Manajemen, Inst. Diklat dan Inst. Rekam Medik RSUD dr H Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang sudah membantu dalam penelitian ini hingga akhir penyelesaian tesis.
13. Seluruh staff karyawan dan karyawati Fakultas MIPA UNILA jurusan Magister Biologi yang sudah membantu dalam proses administrasi kemahasiswaan dalam proses penyelesaian tesis.
14. Seluruh rekan-rekan Magister Biologi angkatan 2021 Bagus Susilo Putra, Yosi Dwi Saputra, Jonatan Puji Sarwoko, Redy Trinanda, Eka ayu, L, Mai Sari, Septria Juwita, Agis Agita, Intan Okta Nabila, Rina Maryani, , Ferisa Desi Aulia, Risa Malintan Umar, Vera Liony, Kak Eva Lestari, terima kasih

atas saran, kritikan, canda, tawa, dukungan dan kebersamaan kepada penulis.yang sudah membantu moril dan materiil dalam proses perkuliahan hingga akhir penyelesaian tesis.

15. Rekan – rekan Kerja ATLM Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSAM atas dukungan moriil maupun materiil yang tak ternilai.
16. Almamater tercinta Universitas Lampung.

Semoga allah membalas semua kebaikan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak terdapat kekurangan, untuk itu penulis mengharapkan saran dan masukan dikemudian hari. Besar harapan semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua, aamiin.

Bandar Lampung, 14 April 2023

Penulis

Sofwan Halimi

## DAFTAR ISI

Halaman

<b>ABSTRAK.....</b>	i
<b>HALAMAN JUDUL DALAM.....</b>	iii
<b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>	iv
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	v
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....</b>	vi
<b>RIWAYAT HIDUP .....</b>	vii
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN .....</b>	viii
<b>MOTTO .....</b>	ix
<b>SANWACANA .....</b>	x
<b>DAFTAR ISI .....</b>	xiii
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	xvi
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	xvii
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	xviii
<b>I. PENDAHULUAN .....</b>	1
1.1. Latar belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian .....	3
1.4. Manfaat Penelitian .....	3
1.5. Kerangka Teori .....	4
1.6. Variabel Penelitian .....	4
1.7. Hipotesis.....	5
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	6
2.1. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) .....	6
2.2. Patofisiologi .....	8

2.3.	Manifestasi Klinis Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) .....	11
2.4.	Derajat Keparahan infeksi COVID-19 .....	12
2.5.	Respon Imun .....	16
2.5.1.	Sistem Imun Bawaan ( <i>Innate immunity</i> ) .....	17
2.5.2	Sistem Imun Adaptif ( <i>adaptive immunity</i> ) .....	18
2.6.	Diagnosis COVID-19 .....	19
2.7.	Pemeriksaan Laboratorium COVID-19.....	19
	2.7.1. Pemeriksaan Laboratorium untuk membantu Menegakkan diagnosis Covid-19.....	19
	1. Tes diagnostik cepat berbasis deteksi antigen .....	19
	2. Tes diagnostik cepat berbasis deteksi antibodi .....	21
	3. Tes amplifikasi asam nukleat (NAAT).....	22
	2.7.2. Pemeriksaan Hematologi .....	23
	2.7.3. Trombosit .....	25
	2.7.3.1. Pemeriksaan jumlah trombosit/Platelet(PLT) ..	31
	2.7.3.2. Pemeriksaan Laboratorium indeks trombosit...	32
	2.7.3.3. Pemeriksaan Laboratorium indeks trombosit <i>Platelet Distribution Width (PDW)</i> .....	34
	2.7.3.4. Pemeriksaan Laboratorium indeks trombosit <i>Mean Platelet Volum (MPV)</i> .....	35
	2.7.3.5. Pemeriksaan Laboratorium indeks trombosit <i>Plateletcrit (PCT)</i> .....	37
	2.7.3.6. Pemeriksaan Laboratorium indeks trombosit <i>Platelet-Large Cell Ratio (P-LCR)</i> .....	38
	2.7.4. Pemeriksaan Kimia Klinik .....	38
<b>III.</b>	<b>METODE PENELITIAN .....</b>	40
3.1.	Waktu Dan Tempat Penelitian .....	40
3.2.	Alat Dan Bahan .....	40
3.2.1.	Alat .....	40
3.2.2.	Bahan.....	40
3.3.	Bentuk dan Rancangan Penelitian .....	41
3.4.	Pelaksanaan Penelitian.....	41
3.5.	Analisa Data .....	41
3.6.	Diagram Alur Penelitian .....	42
3.7	Definisi Operasional .....	43
<b>IV.</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	45
4.1.	Hasil Penelitian.....	45
4.1.1.	Karakteristik demografi dan kinis penderita Covid-19 .....	43
4.1.2.	Analisis rata-rata jumlah trombosit, PDW, MPV, PCT dan P-LCR pada semua kategori derajat keparahan .....	48
4.1.3.	Analisis rata-rata jumlah trombosit, PDW, MPV, PCT dan P-LCR pada tiap derajat keparahan.....	49
4.2.	Analisis Statistik model regresi logistik .....	49
4.2.1.	Uji serentak/uji G <sup>2</sup> (-2 Log Likelihood) .....	50

4.2.2. Uji Parsial jumlah trombosit dan Indeks Trombosit (PDW, MPV, PCT Dan P-LCR terhadap derajat keparahan.....	50
4.3. Pembahasan .....	51
4.3.1. Hubungan indeks PDW dengan derajat keparahan.....	51
4.3.2. Hubungan jumlah trombosit dengan derajat keparahan .....	54
4.3.3. Hubungan indeks MPV dengan derajat keparahan .....	55
4.3.4. Hubungan indeks PCT dengan derajat keparahan .....	57
4.3.5. Hubungan P-LCR dengan derajat keparahan .....	58
<b>V. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	60
5.1. Kesimpulan .....	60
5.2. Saran .....	60
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	61
<b>LAMPIRAN .....</b>	74

## **DAFTAR TABEL**

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi derajat keparahan (WHO) .....	14
2. Definisi Operasional .....	43
3. Karakteristik demografi penderita .....	45
4. Karakteristik rentang usia dan jenis kelamin terhadap derajat keparahan Ringan, sedang dan berat .....	46
5. Karakteristik penderita Covid-19.....	48
6. Nilai rata-rata jumlah trombosit dan indeks PDW, MPV, PCT, dan P-LCR pada penderita Covid-19 .....	48
7. Analisis rata-rata jumlah trombosit dan indeks PDW, MPV, PCT, dan P-LCR pada tiap derajat keparahan ringan sedang dan berat .....	49
8. Nilai Uji serentak/uji G <sup>2</sup> (-2 Log Likelihood) .....	50
9. Parameter estimasi indeks trombosit terhadap derajat keparahan .....	50

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Diagram Kerangka Teori .....	4
2. Struktur Virus Corona .....	7
3. Siklus Hidup Virus Corona dalam Sel Inang/host .....	9
4. Gambaran Trombosit Pada Mikroskop Perbesaran 40 X.....	25
5. Komponen Trombosit .....	26
6. Diagram Sederhana Untuk Memperlihatkan Pembentukan Trombosit Dari Megakariosit .....	28
7. Megakariosit yang sedang membentuk trombosit .....	29
8. Kemungkinan mekanisme trombositopenia pada pasien Covid-19.....	30
9. Diagram alur penelitian.....	42
10. Grafik derajat keparahan ringan, sedang dan berat.....	47
11. Alat Hematologi Analiser untuk melakukan pemeriksaan darah rutin .....	100
12. Alat Realtime quantitative Thermal Cycler MA 6000.....	100
13. Alat Ekstraksi SARS-CoV-2 Natch-48 Sansure Biotech.....	101
14. Kit Extraction Sansure Nucleic Acid .....	101
15. Kit Novel Coronavirus-2019 PCR- Fluorescent.....	101
16. Kit Pengambilan darah/phlebotomy .....	102
17. Contoh Printout Hasil pemeriksaan Hematologi analiser .....	102
18. Contoh lembar rekam medic yang berisi pencatatan gejala dan anamnesa ....	103

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran	Halaman
1. Cara Pengambilan Darah Vena .....	74
2. Cara Kerja Pemeriksaan Darah Rutin Menggunakan Mindray BC 6200 .....	77
3. Output SPSS Uji Statistik Karakteristik Subjek Penelitian.....	79
4. Output SPSS Uji Statistik Frekuensi derajat keparahan .....	82
5. Output Uji Statistik SPSS 23 Regresi Logistik Ordinal .....	91

## I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*World Health Organisation* (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai status pandemi. COVID-19 merupakan salah satu penyakit menular yang disebabkan oleh virus dan dapat menular antar manusia karena adanya Virus SARS-CoV-2 seperti yang terjadi di China pada akhir tahun 2019 hingga menyebar ke berbagai negara. Berdasarkan penelusuran dalam situs resmi WHO, telah merilis kasus COVID-19 sebanyak 628.035.553 yang dikonfirmasi dan 6.572.800 kematian secara global (WHO, 2022). Sementara itu Kementerian Kesehatan RI melaporkan kasus yang terkonfirmasi di Indonesia sebanyak 6.507.610 dengan tingkat kematian sebanyak 158.737 jiwa (Kemenkes RI, 2022).

Virus corona baru yang ditemukan di Wuhan tersebut diberi nama *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) oleh Komite Internasional Taksonomi Virus (Patrucco *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 menular dari manusia ke manusia yang lain dalam rentang inkubasi virus setelah masuk tubuh sekitar 3-7 hari terkadang sampai 14 hari. Dalam rentang waktu tersebut penularan dapat terjadi melalui droplet pernapasan yang mengandung virus (Zhu *et al.*, 2020). Selain itu, Coronavirus yang menginfeksi manusia ini juga memperlihatkan hasil sequencing yang sangat mirip 98% dengan Coronavirus yang dapat menginfeksi hewan, yaitu kelelawar dan trenggiling. Oleh karena itu, virus ini lebih dikenal dengan SARS-CoV-2 yang dapat bereplikasi pada saluran pernapasan bawah dan menyebakan pneumonia yang dapat berakhir fatal dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (Tay *et al.*, 2020).

Pemeriksaan laboratorium berperan penting dalam penanganan Covid-19, mulai dari penapisan, diagnosis, pemantauan terapi, penentuan prognosis, sampai dengan surveilans. Trombosit berasal dari fragmentasi sitoplasma megakariosit, suatu sel muda besar yang berada dalam sumsum tulang, megakariosit matang ditandai oleh proses replikasi edomiotik inti dan makin besarnya volume plasma, sehingga pada akhirnya sitoplasma menjadi granular dan terjadi pelepasan trombosit, setiap megakariosit mampu menghasilkan 3000-4000 trombosit, waktu dari diferensiasi stem cell sampai dihasilkan trombosit memerlukan waktu sekitar 10 hari, umur trombosit pada darah perifer adalah 7 – 10 hari (Kiswari, 2014). Trombosit memiliki beberapa indeks yang dapat diketahui menggunakan alat hematology analyzer. Pemeriksaan ini terdiri dari PDW (*Platelet Distribution Width*), *Platelet* (PLT), MPV (*Mean Platelet Volume* ), P-LCR (*Platelet – Large Cell Ratio*) dan PCT (*Plateletcrit*), yang merupakan indikator aktivasi trombosit (Astuti, 2021). Tes laboratorium parameter trombosit yang mudah tersedia, terjangkau, dapat digunakan untuk menunjukkan tingkat keparahan pasien COVID-19 (Nadya dkk, 2022).

Penyakit COVID-19 telah menjadi masalah kesehatan masyarakat yang benar-benar baru sehingga diperlukan informasi baru dalam memprediksi tingkat keparahan penyakit untuk setiap penderita. Untuk perawatan medis, masalah ini menyangkut reputasi dokter, kehidupan penderita, dan efek terapeutik, terutama di bawah kondisi penyakit baru dan kurangnya sumber daya medis dasar (Wu *et al.*, 2020). COVID-19 termasuk kedalam penyakit menular baru sehingga diagnosis klinis yang cepat dan tepat yang dilakukan oleh tenaga kesehatan terutama dokter yang menangani penderita gejala COVID-19 masih membutuhkan informasi baru, sehingga dibutuhkan parameter pemeriksaan penunjang, terutama pemeriksaan laboratorium dalam mendiagnosis COVID-19. Terbatasnya penelitian saat ini, membuat banyak ahli klinis kesehatan terutama dokter dalam menentukan marker pemeriksaan yang tepat, sehingga perlu mengetahui hubungan jumlah trombosit dan indeks trombosit dengan derajat keparahan penyakit infeksi COVID-19.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, dapat dibuat perumusan masalah:

Bagaimana hubungan jumlah trombosit dan indeks trombosit (*Platelet Distribution Width / PDW, Mean Platelet Volume / MPV, Plateletcrit / PCT, Platelet – Large Cell Ratio / P – LCR*) dengan derajat keparahan penderita Covid-19 ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

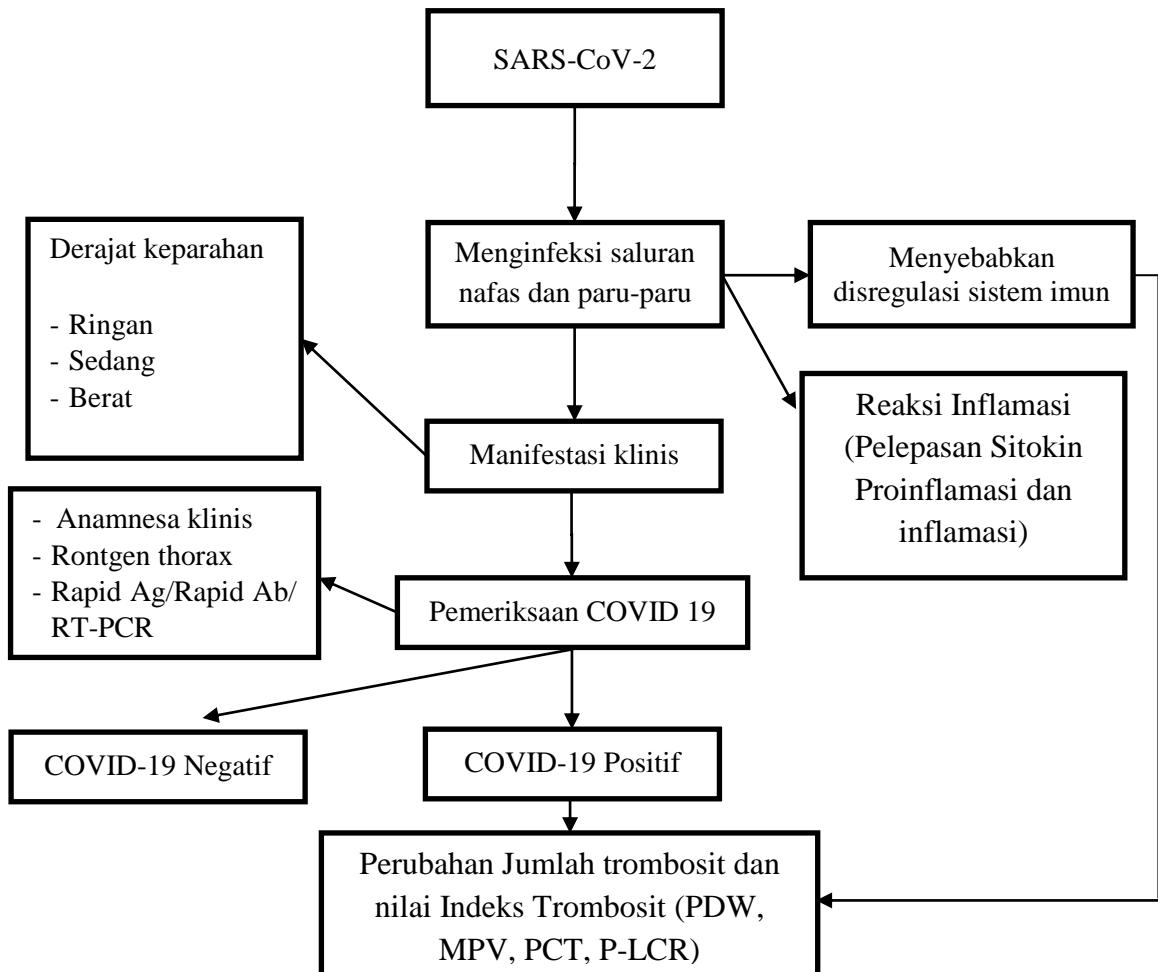
Adapun tujuan umum penelitian ini adalah :

1. Menganalisis hubungan antara hasil pemeriksaan laboratorium jumlah trombosit dengan derajat keparahan infeksi COVID-19.
2. Menganalisis hubungan antara hasil pemeriksaan laboratorium *Platelet Distribution Width* (PDW) dengan derajat keparahan infeksi COVID-19
3. Menganalisis hubungan antara hasil pemeriksaan laboratorium *Mean Platelet Volume* (MPV) dengan derajat keparahan infeksi COVID-19
4. Menganalisis hubungan antara hasil pemeriksaan laboratorium *Plateletcrit* (PCT) dengan derajat keparahan infeksi COVID-19.
5. Menganalisis hubungan antara hasil pemeriksaan laboratorium *Platelet – Large Cell Ratio* (P – LCR) dengan derajat keparahan infeksi COVID-19.

## 1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan menjadi sumber informasi terbaru terkait perkembangan pemeriksaan laboratorium dalam mengembangkan ilmu pengetahuan di bidang imunologi tentang korelasi jumlah trombosit dan indeks trombosit dengan derajat penyakit penderita COVID-19.
2. Memberikan informasi dan pengetahuan bagi klinisi tentang korelasi indeks trombosit dengan derajat penyakit penderita COVID-19 dan sebagai gambaran prognosis pasien COVID-19 sehingga dapat diberikan penanganan yang tepat.

## 1.5 Kerangka Teori



Gambar 1. Diagram Kerangka Teori

## 1.6 Variabel Penelitian

Adapun variabel dalam penelitian ini yaitu :

1. Variabel Bebas : Derajat Keparahan Penderita Covid-19
2. Variabel Terikat : Jumlah trombosit, Indeks Trombosit (PDW, MPV, PCT dsn P-LCR)

### **1.7 Hipotesis**

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian hubungan jumlah trombosit dan indeks trombosit dengan derajat keparahan infeksi COVID-19 adalah :

H1 : Ada hubungan indeks trombosit dengan derajat keparahan pada penderita Covid-19.

H0 : Tidak ada hubungan indeks trombosit dengan derajat keparahan pada penderita Covid-19.

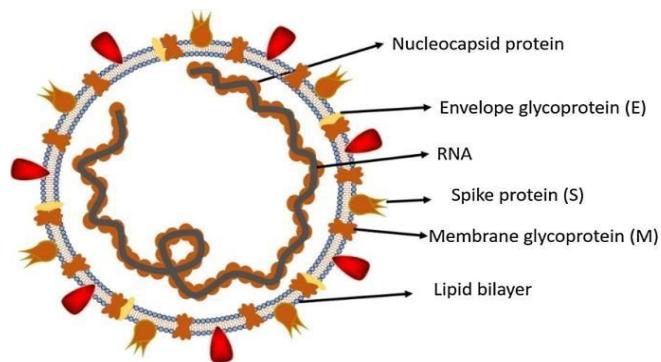
## **II. TINJAUAN PUSTAKA**

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

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) adalah infeksi yang disebabkan oleh sindrom pernapasan akut Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Virus dapat diklasifikasikan berdasarkan morfologi, tropisme, cara penularan, dan genomik fungsional. Virus diklasifikasikan berdasarkan morfologi dan dibagi menjadi 4 kelompok menurut jenis asam nukleat dan protein membran luar (*Envelope*), yaitu: 1) virus DNA, 2) virus RNA adalah bahan genetik yang terdapat pada beberapa virus (virus RNA) dan menyebabkan Sel dan molekul dalam tahap sintesis protein. Pada virus, molekul RNA ini mengarah pada proses sintesis protein (pembentukan selubung protein virus) dan replikasi (proses replikasi RNA), 3) virus yang diselimuti, 4) virus yang tidak diselimuti. Coronavirus merupakan virus RNA monoklonal positif yang dienkapsulasi dan tidak tersegmentasi, ditutupi dengan selubung lipid bilayer yang berasal dari membran sel inang. Diameter virus sekitar 50-200 nm, materi genetik virus ditutupi oleh lapisan pelindung. Protein yang membentuk lapisan pelindung disebut kapsid. Bergantung pada jenis virusnya, kapsid dapat berbentuk bulat, heliks, polihedral, atau lebih kompleks dan terdiri dari protein yang dikodekan oleh genom virus; kapsid terdiri dari banyak subunit protein yang disebut kapsomer. (Wang *et al.*, 2020).

Struktur virus yang terdiri dari protein struktural seperti protein Spike (S), protein Membrane (M), protein Envelope (E) dan Nukleokapsid protein (N)

dan protein Hemagglutinin Esterase (HE) yang ditemukan pada beberapa jenis beta coronavirus (Wang *et al.*, 2020). Struktur Virus Corona digambarkan dalam Gambar 2, Berikut ini :



Gambar 2. Struktur Virus Corona (Shereen *et al.*, 2020)

Suatu tim kerja *Coronaviridae Study Group* (CSG), yang merupakan bagian dari Internasional Komite Taksonomi Virus, menyampaikan pernyataan konsensus mengenai klasifikasi virus SARS-CoV-2, Taksonomi SARS-CoV-2 yang dinyatakan dalam jurnal Nature Microbiology (Gorbalevna *et al.*, 2020) adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Riboviria
Ordo	: Nidoverales
Subordo	: Cornidovirinae
Famili	: Coronaviridae
Subfamili	: Orthocoronavirinae
Genus	: Betacoronavirus
Subgenus	: Sarbecovirus
Spesies	: Severe acute respiratory syndrome-SARS-related coronavirus
Individu	: SARS CoV Urbani, SARS-CoVGZ-02, BatSARSCoVRf1/2004, Civet SARS CoVSZ3/2003, SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1, SARSCoVRatG13 dan seterusnya

## 2.2 Patofisiologi

Penyebaran selain berupa droplet, virus juga dimungkinkan melayang di udara untuk jangka waktu tertentu, sebagai aerosol. Virus SARS-CoV-2 bisa bertahan di permukaan benda lebih dari sehari dan terdeteksi juga di dalam aerosol hingga beberapa jam. Virus hanya hidup di sel inang, tapi dapat bertahan hidup tanpa inang dalam jangka waktu tertentu, daya tahan virus di luar inang dipengaruhi oleh suhu, kelembaban dan pori permukaan. Sehingga daya tahan virus di permukaan plastik akan lebih lama dibandingkan di permukaan kardus (Van Doremalen, 2020).

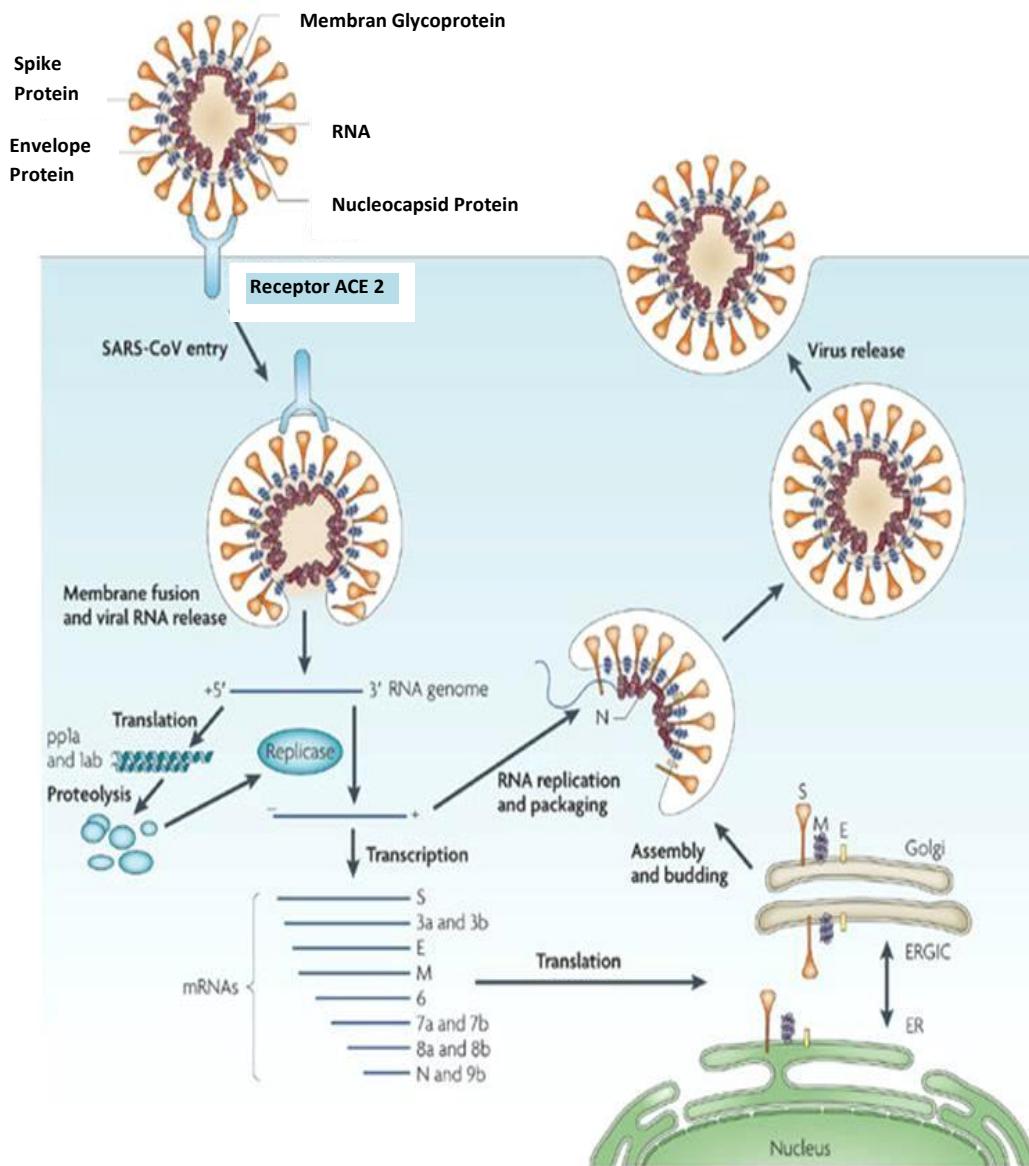
Virus SARS-CoV-2 menyebar melalui droplets ketika orang yang terinfeksi batuk atau bersin, maupun permukaan yang telah terkontaminasi dengan virus berkontak langsung dengan wajah, mata, hidung dan mulut (Marik *et al.*, 2021).

COVID-19 menunjukkan gejala gangguan pernapasan akut yang mirip dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) tahun 2002-2003 dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) tahun 2012 (Tu, 2020). Angka kejadian yang tinggi disertai manifestasi klinis yang berat hingga kematian. Patofisiologi Covid-19 dimulai ketika virus masuk dan menginfeksi host, dan berkontak langsung dengan reseptor ACE2 yang ada di sel epitel paru (Erlina *dkk.*, 2020). Meskipun penderita dapat tetap positif *Polymerase Chain Reaction* (PCR) hingga 70 hari, virus yang dapat dikultur jarang terdeteksi setelah hari ke-14 gejala (Perera *et al.*, 2020).

Virus SARS-CoV-2 menginfeksi sel inang melalui perantara protein S yang ada di permukaan Virus. Protein S pada permukaan ini akan menempel pada reseptor ACE 2 pada sel inang (Du *et al.*, 2009).

Secara umum Virus masuk ke saluran pernapasan atas setelah terjadi penularan, kemudian Virus bereplikasi di sel epitel saluran pernapasan atas

untuk melakukan siklus hidupnya. Siklus hidup Virus Corona digambarkan dalam Gambar 3, berikut ini:



Gambar 3. Siklus hidup virus corona dalam sel inang/host  
(Du et al., 2009)

ACE2 merupakan homolog dari angiotensin-converting enzyme (ACE) yang bekerja menyeimbangkan fungsi ACE. Rasio ACE/ACE2 di jaringan berperan untuk mengaktifasi sistem renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) yang mengatur jalur keseimbangan antara pro inflammatory dan pro-fibrotic,

dan anti-inflammatory dan anti-fibrotic pada proses peradangan dan kerusakan jaringan. Satu penelitian melaporkan terjadinya peningkatan ekspresi ACE2 di jaringan endotel kapiler interstisial dan glomerulus pada kerusakan ginjal, dan kemudian menyimpulkan bahwa ACE2 dianggap sebagai penanda kerusakan jaringan (Bourgonje *et al.*, 2020).

Pada virus SARS-CoV, protein spike memiliki afinitas yang kuat terhadap angiotensin-converting-enzyme 2 (ACE2). Pada virus SARS-CoV-2, data *in vitro* mendukung kemungkinan virus mampu masuk ke dalam sel menggunakan reseptor ACE2 (Susilo dkk, 2020). ACE2 adalah ektoenzim yang tertanam pada membran plasma sel di berbagai jaringan. ACE2 banyak diekspresikan di saluran napas, khususnya di sel epitel bronkus, alveolus, kelenjar serosa bronkial dan trachea, termasuk di makrofag dan monosit alveolar. Akan tetapi, ekspresi di sel paru-paru lebih tinggi daripada trachea. ACE2 juga terdapat difus pada sel lain, seperti sel mukosa usus halus, sel epitel tubulus ginjal, sel epitel ginjal, vascular endotel, sel Leydig testis, sel imun, dan sel neuron otak, sehingga sel ini juga rentan terhadap infeksi Coronavirus (Yusra dkk., 2020).

Respons interferon yang tertunda bersamaan dengan perkembangan imunitas adaptif (penampakan antibodi penenralisir) kemungkinan mengakibatkan penghentian replikasi virus (pembunuhan virus) (Chen *et al.*, 2020). Setelah penghentian replikasi virus, sel-sel kekebalan yang diaktifkan harus dikeluarkan untuk mencegah hiperaktivasi sistem kekebalan dan kerusakan jaringan yang berkelanjutan. Respon inflamasi yang sedang berlangsung pada pasien dengan COVID-19 yang parah adalah konsekuensi dari sistem kekebalan yang hiperaktif daripada pembersihan virus yang tidak memadai. Aktivasi transkripsional makrofag dengan produksi sitokin yang kuat berlanjut melampaui pembersihan virus (Blanco *et al.*, 2020). Ini mungkin terkait dengan kegagalan *Natural Killer* (NK) dan sel T sitotoksik untuk menghilangkan makrofag yang diaktifkan, sebagai konsekuensi dari pengembangan fenotipe sel yang habis (Giamarellos *et al.*, 2020).

Selanjutnya, viral load yang tinggi menyebabkan konsentrasi tinggi fragmen RNA virus (Virus burial) menunjukkan bahwa fragmen kaya ssRNA GU (guanosin, uridine) SARS-CoV memiliki aktivitas *immunostimulator* yang kuat untuk menginduksi tingkat sitokin pro-inflamasi *TNF- $\alpha$* , *IL-6*, dan *IL-12* yang cukup besar melalui jalur *TLR7* dan *TLR8* (Li *et al.*, 2013). Aktivasi makrofag yang sedang berlangsung dengan produksi mediator pro-inflamasi meskipun pembersihan virus kemungkinan bertanggung jawab untuk fase paru progresif yang terlihat pada pasien dengan infeksi COVID-19 yang parah (Gavriatopoulou *et al.*, 2020).

Metabolisme makrofag yang terinfeksi SARS-CoV-2 menjadi diprogram ulang dari fosforilasi oksidatif mitokondria menjadi glikolisis sitosol (Codo *et al.*, 2020). Pemrograman ulang metabolismik ini menyebabkan makrofag yang terinfeksi SARS-CoV-2 untuk menghasilkan lebih banyak sitokin yang mengarah pada eksaserbasi lebih lanjut dari kondisi hiper-inflamasi. Pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 mungkin mengalami aktivasi makrofag/monosit yang berkepanjangan. Adanya monosit teraktivasi yang mengandung protein Spike pada pasien pernah terinfeksi hingga 15 bulan setelah infeksi (Patterson *et al.*, 2021).

### **2.3 Manifestasi Klinis Coronavirus Disease 19 (Covid-19)**

Manifestasi klinis pada penderita COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari tanpa gejala (*asimptomatik*), gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, ARDS, sepsis, hingga syok sepsis. Gejala ringan dialami sebagian pasien dengan infeksi akut saluran napas atas tanpa komplikasi, bisa disertai dengan demam, *fatigue*, batuk (dengan atau tanpa sputum), anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, kongestin asal, atau sakit kepala. Pada beberapa kasus, pasien juga mengeluhkan diare dan muntah seperti dialami pada pasien COVID-19 dengan pneumonia berat yang ditandai dengan demam, ditambah salah satu dari gejala: (1) frekuensi pernapasan > 30 X /menit (2) distress pernapasan berat atau (3) saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen. Pada pasien geriatric dapat muncul gejala-gejala yang atipikal. Sebagian besar

pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan gejala-gejala pada sistem pernapasan seperti demam, batuk, bersin, dan sesak napas. Pada saat masuk rumah sakit, pasien dengan COVID-19 biasanya menunjukkan demam dan sedikit mengalami batuk kering, pasien juga mengalami kesulitan bernafas, nyeri otot dan/atau sendi, sakit kepala/pusing, diare, mual dan batuk darah (Guan *et al.*, 2020).

Tanda dan gejala umum dari COVID-19 adalah demam, batuk, sesak napas, dan sakit tenggorokan. Meskipun tanda dan gejala tersebut termasuk ringan, apabila pasien memiliki prognosis yang buruk, maka dapat berkembang menjadi pneumonia berat, edema paru, ARDS (acute respiratory distress syndrome), kegagalan multiorgan, dan kematian. Terutama pada usia lanjut dan orang yang memiliki penyakit komorbid seperti penyakit jantung, hipertensi, diabetes dan kanker yang termasuk dalam kelompok berisiko (Yuki *et al.*, 2020). Kasus COVID-19 yang parah berkembang menjadi sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), rata-rata sekitar 8–9 hari setelah timbulnya gejala (Tay *et al.*, 2020).

#### **2.4 Derajat Keparahan Infeksi COVID-19**

Dalam sebuah penelitian yang pernah dilakukan sebagian besar pada pasien yang terkena Covid-19 di China dan sebagian dari italia, inggris, iran, Brasil dan Amerika Serikat, menyatakan bahwa stadium klinis pasien umumnya dikategorikan menjadi empat kelompok berdasarkan pedoman pengobatan yang dikeluarkan oleh Komite Kesehatan Nasional China (Chin Med J (Engl), 2020), pasien dengan penyakit tanpa komplikasi menunjukkan gejala klinis ringan tanpa temuan radiologis pneumonia, sedangkan pasien dengan penyakit ringan mengalami demam, gejala pernapasan, dan temuan yang konsisten dengan pneumonia pada studi pencitraan dada. Penyakit berat didefinisikan secara klinis sebagai gangguan pernapasan dengan laju pernapasan 30/menit, saturasi oksigen oksimeter nadi 93% saat istirahat, dan indeks oksigenasi (tekanan parsial arteri oksigen/fraksi oksigen inspirasi,

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) 300 mm Hg. Penyakit kritis didefinisikan sebagai kegagalan pernapasan yang memerlukan ventilasi mekanis, syok, atau kegagalan organ lain yang memerlukan pemantauan unit perawatan intensif (ICU).

Beberapa bukti menunjukkan bahwa pasien Covid-19 pada kondisi derajat berat dapat mengalami gangguan respon imun sehingga akan menyebabkan hiperinflamasi dari virus. Oleh karena itu pasien Covid-19 pada kondisi derajat berat harus melakukan skrining biomarker inflamasi menggunakan parameter laboratorium. Biomarker yang bersirkulasi dapat merepresentasikan status inflamasi dan imun yang berpotensi sebagai prediktor dari prognosis pasien Covid-19, diantaranya yaitu; hitung *White Blood Cell* (WBC) perifer, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), *C-Reactive Protein* (CRP), *Platelet-to-Lymphocyte Ratio* (PLR), dan *Lymphocyte-to-Monocyte Ratio* (LMR). (Seyit *et al*, 2020).

Klasifikasi derajat keparahan yang dikeluarkan oleh WHO tahun 2020, bahwa klasifikasi penyakit tanpa komplikasi memiliki gejala ringan tidak merasakan gejala spesifik, sementara penyakit ringan ditandai adanya gejala non spesifik seperti demam, kelelahan dan gejala ringan lain yang menyerupai infeksi pneumonia ringan, dan pada klasifikasi yang berat ditandai demam atau dugaan infeksi saluran pernapasan, ditambah salah satu dari berikut: laju pernapasan > 30 napas/menit; gangguan pernapasan parah; atau SpO<sub>2</sub> 93% pada udara kamar, untuk kasus kritis *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) Gangguan oksigenasi pada orang dewasa. ARDS ringan: 200 mmHg < PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> sebuah 300 mmHg, dengan *positif end-expiratory pressure* (PEEP) atau CPAP 5 cmH<sub>2</sub>O, atau tidak berventilasi. ARDS sedang: 100 mmHg < PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 200 mmHg (dengan PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O, atau tidak berventilasi) ARDS parah: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 100 mmHg (dengan PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O, atau tidak berventilasi) ketika PaO<sub>2</sub> tidak tersedia, SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 315 menyarankan ARDS (termasuk pada pasien non-ventilasi) saturasi oksigen sebagai kriteria untuk menentukan tingkat keparahan infeksi COVID-19 (WHO, 2021).

Klasifikasi derajat keparahan lebih lengkapnya dijelaskan pada Tabel 1, berikut ini :

**Tabel 1. Klasifikasi derajat keparahan Infeksi Covid-19 (WHO, 2020)**

Penyakit ringan	Pasienn infeksi virus saluran pernapasan atas tanpa komplikasi mungkin memiliki gejala non-spesifik seperti demam, kelelahan, batuk (dengan atau tanpa produksi sputum), anoreksia, malaise, nyeri otot, sakit tenggorokan, dispnea, hidung tersumbat, atau sakit kepala yang jarang, pasien mungkin juga datang dengan diare, mual, dan muntah. Orang tua dan imunosupresi dapat hadir dengan gejala atipikal. Gejala akibat adaptasi fisiologis kehamilan atau peristiwa kehamilan yang merugikan, seperti dispnea, demam, gejala GI, atau kelelahan, dapat tumpang tindih dengan gejala Covid-19.
Radang paru-paru	Dewasa dengan pneumonia tetapi tidak ada tanda-tanda pneumonia berat dan tidak membutuhkan oksigen tambahan. Anak dengan pneumonia tidak berat yang mengalami batuk atau kesulitan bernapas + napas cepat: napas cepat (dalam napas/menit): < 2 bulan: 60; 2–11 bulan: 50; 1-5 tahun: 40, dan tidak ada tanda-tanda pneumonia berat.
Berat radang paru-paru	Remaja atau dewasa: demam atau dugaan infeksi saluran pernapasan, ditambah salah satu dari berikut: laju pernapasan > 30 napas/menit; gangguan pernapasan parah; atau SpO2 93% pada udara kamar. Berat radang paru-paru Anak dengan batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini: sianosis sentral atau SpO2 2 < 90%; distres pernapasan yang parah (misalnya mendengus, tarikan dada yang sangat parah); tanda-tanda pneumonia dengan tanda bahaya umum: ketidak mampuan untuk menyusui atau minum, lesu atau tidak sadar, atau kejang. Tanda-tanda pneumonia lainnya mungkin ada: tarikan dada ke dalam, napas cepat (dalam napas/menit): < 2 bulan: 60; 2–11 bulan: 50; 1-5 tahun: 40. Sementara diagnosis dibuat atas dasar klinis; pencitraan dada dapat mengidentifikasi atau menyingkirkan beberapa komplikasi paru.
Sindroma kesulitan pernafasan akut/ <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS)	Serangan: dalam waktu 1 minggu setelah gangguan klinis yang diketahui atau gejala pernapasan baru atau yang memburuk. Pencitraan dada (radiografi, CT scan, atau USG paru): kekeruhan bilateral, tidak sepenuhnya dijelaskan oleh volume kelebihan beban, kolaps lobar atau paru, atau nodul. Asal infiltrat paru: gagal napas yang tidak sepenuhnya dijelaskan oleh gagal jantung atau kelebihan cairan.

---

	Membutuhkan penilaian objektif (misalnya ekokardiografi) untuk menyingkirkan penyebab hidrostatik infiltrat/edema jika tidak ada faktor risiko. Gangguan oksigenasi pada orang dewasa. ARDS ringan: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ sebuah 300 mmHg (dengan PEEP atau CPAP 5 cmH <sub>2</sub> O, atau tidak berventilasi) ARDS sedang: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 200 mmHg (dengan PEEP 5 cmH <sub>2</sub> O, atau tidak berventilasi) ARDS parah: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 100 mmHg (dengan PEEP 5 cmH <sub>2</sub> O, atau tidak berventilasi) Ketika $\text{PaO}_2$ tidak tersedia, $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 315 menyarankan ARDS (termasuk pada pasien non-ventilasi). Gangguan oksigenasi pada anak: catatan OI = Indeks Oksigenasi dan OSI = Indeks Oksigenasi menggunakan $\text{SpO}_2$ . Gunakan $\text{PaO}_2$ -metrik berbasis bila tersedia. Jika $\text{PaO}_2$ tidak tersedia, sapih $\text{FiO}_2$ mempertahankan $\text{SpO}_2$ 97% untuk menghitung OSI atau $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ perbandingan: Bilevel (NIV atau CPAP) 5 cmH <sub>2</sub> O melalui masker wajah penuh: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 300 mmHg atau $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ 264 ARDS ringan (ventilasi invasif): 4 OI < 8 atau 5 OSI < 7,5 ARDS sedang (ventilasi invasif): 8 OI < 16 atau 7,5 OSI < 12,3 ARDS parah (ventilasi invasif): OI 16 atau OSI 12,3.
Sepsis	Dewasa: disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respons pejamu yang tidak teratur terhadap infeksi yang dicurigai atau terbukti. B Tanda-tanda disfungsi organ meliputi: perubahan status mental, sulit atau cepat bernapas, saturasi oksigen rendah, output urin berkurang (5, 20), denyut jantung cepat, nadi lemah, ekstremitas dingin atau tekanan darah rendah, bintik-bintik kulit, atau bukti laboratorium koagulopati , trombositopenia, asidosis, laktat tinggi, atau hiperbilirubinemia. Anak-anak: infeksi yang dicurigai atau terbukti dan 2 kriteria sindrom respons inflamasi sistemik berdasarkan usia, yang salah satunya harus suhu abnormal atau jumlah sel darah putih.
Syok Septik	Dewasa: hipotensi persisten meskipun telah dilakukan resusitasi volume, membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan MAP, MAP 65 mmHg dan kadar laktat serum > 2 mmol/L. Anak-anak: setiap hipotensi (SBP < 5 persentil atau > 2 SD di bawah normal untuk usia) atau dua atau tiga dari berikut: perubahan status mental; takikardia atau bradikardia (HR < 90 bpm atau > 160 bpm pada bayi dan HR < 70 bpm atau > 150 bpm pada anak-anak); pengisian kapiler berkepanjangan (> 2 detik) atau denyut nadi lemah; takipneia;kulit berbintik-bintik/dingin/ruam/petekie/purpura; peningkatan laktat; oliguria; hipertermia hipotermia.

---

## 2.5 Respon Imun

Tubuh manusia memiliki sistem imun yang mengatur mekanisme perlindungan terhadap penyakit dengan mengidentifikasi dan membunuh patogen yang masuk ke dalam tubuh. Mekanisme ini diperankan oleh jaringan limfoid, sel imun yang merupakan sel efektor khusus, dan substansi kimia (seperti sitokin dan kemokin). Komponen-komponen tersebut akan bekerja sama dalam menjaga kekebalan tubuh. Sistem imun ini terbagi menjadi dua yaitu *innate immunity system* / sistem imun bawaan dan *adaptive immunity system*/sistem imun adaptif. Dua sistem ini saling berinteraksi untuk menyediakan perlindungan dengan aktivasi dan proliferasi sel-sel efektor.

Infeksi virus akan mengaktifkan sistem imun sebagai mekanisme pertahanan. Sebagai tahap awal, sistem imun non spesifik akan teraktivasi. Kegagalan sistem imun non spesifik dalam mengeliminasi virus akan mengaktifkan sistem imun spesifik/adaptif. Pengaktifan sistem imun akan merangsang sekresi sitokin dan kemokin, seperti interleukin-6 (IL-6), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interferon- $\gamma$ -inducible protein-10 (IP-10), dan monocyte chemoattractant protein-1/MCP1 (Marik *et al.*, 2021).

Respons imun yang diketahui berperan dalam patogenesis COVID-19, yang pertama adalah hipotesis antibody dependent enhancement yaitu respons humoral berupa pembentukan antibodi yang berperan dalam netralisasi virus, sitolisis yang dimediasi komplemen dan sitotoksitas yang dimediasi antibodi. Antibodi terhadap virus berperan dalam mempercepat replikasi virus pada monosit atau makrofag. Limfosit T baik *T helper* (CD4) dan *T sitotoksik* (CD8) berperan dalam respons imun seluler terhadap virus . Diferensiasi *T-helper* yaitu Th1 akan memproduksi interferon gamma, IL-2 dan limfokin, sedangkan Th2 memproduksi IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10. Monosit dan makrofag berperan dalam fagositosis virus dengan opsonisasi

antibodi. Namun, proses fagositosis ini menyebabkan peningkatan replikasi virus dan sekresi sitokin oleh makrofag (Marik *et al.*, 2021).

### 2.5.1 Sistem imun bawaan (*innate immunity*)

Sistem imun bawaan, sel utama yang berperan dalam sistem imun bawaan (non-adaptif) adalah sel mononuklear (monosit dan makrofag) serta polimorfonuklear atau granulosit (neutrofil). Sel-sel ini berfungsi untuk menangkap, mengenali, serta mempresentasikan antigen tersebut pada sel T pada sistem imun adaptif. Selanjutnya, sel-sel ini disebut sebagai *antigen presenting cell* (APC). Sel dendritik ini adalah APC yang paling efektif dalam mengaktifkan dan mengawali respons imun seluler. Sebagai reseptor dari SARS-CoV-2, ACE2 banyak diekspresikan pada sel alveolar tipe 2 paru. Setelah memasuki sel, pada umumnya peptida antigen dari virus yang memasuki tubuh akan dikenali oleh APC. Di dalam alveolar paru sendiri dikenal sel makrofag khusus yang disebut sebagai makrofag alveolar (*dust cell*). Pengenalan terhadap antigen pada makrofag dilakukan melalui *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Untuk Coronavirus ini, molekul RNA akan dikenali oleh TLR3 (untuk dsRNA) dan TLR7 (untuk ssRNA). Setelah dikenali, bersamaan dengan translokasi nuklear, terjadi kaskade pengaktifan NF $\kappa$ B dan IRF3 (Abbas *et al.*, 2016).

Apabila melibatkan sel dendritik, presentasi antigen ini bergantung pada Kompleks Histokompatibilitas Mayor (KHM) I paling dominan dan KHM II. Sel ini kemudian mengawali respons imunitas seluler dan humoral dengan mengaktivasi sel T naive sehingga respons sel T dimulai. Melalui KHM I, APC mengaktifkan sel T CD8+ (sitotoksik) dan melalui KHM II akan mengaktifkan sel T CD4+. Di dalam nukleus makrofag, kaskade pengaktifan NF $\kappa$ B dan IRF3 menginduksi terekspresinya interferon (IFN) tipe I dan sitokin proinflamasi lainnya (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IFN $\gamma$ , IP10, dan MCP1). Sistem imun bawaan

dikatakan efektif melawan infeksi virus melalui terdapatnya respon IFN tipe 1 ini. Interferon ini adalah salah satu sitokin terpenting dari APC yang akan mengaktifkan sistem imun non-spesifik, mengontrol replikasi virus, dan menginduksi respon sistem imun adaptif (Marik *et al.*, 2021).

### **2.5.2 Sistem Imun Adaptif (*adaptive immunity*)**

Sistem Imun Adaptif secara umum, COVID-19 ini memiliki tiga tahapan perjalanan, terdiri dari tahap I adalah saat virus berada dalam masa inkubasi dan pasien tidak menunjukkan gejala, tahap II adalah pasien akan merasakan gejala dan mulai terdeteksi terdapatnya virus, dan tahap III adalah saat pasien akan merasakan gejala yang berat dan terdeteksi viral load yang tinggi (Wang *et al.*, 2020). Pada tahap I dan II dibutuhkan respons imun adaptif untuk mengeliminasi virus dan mencegah progresi ke tahap III (Shi *et al.*, 2020). Limfosit merupakan sel yang berperan utama dalam sistem imun adaptif/spesifik ini. Sistem imun adaptif ini terdiri dari respons imun humorai dan seluler. Pada respons imun humorai terhadap SARS-CoV-2, sel T CD4+ akan berinteraksi dengan sel B. Kemudian sel B berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma dan menghasilkan antibodi (IgM dan IgG). Baik IgM dan IgG akan mulai muncul pada minggu kedua setelah pajanan virus, diikuti dengan antibodi yang mempunyai kemampuan untuk menetralisasi infeksi virus (antibodi penetralan) (Wu *et al.*, 2020).

Produksi IgM mulai menurun pada minggu keempat dan akan hilang tiga minggu setelahnya, sebagai tanda infeksi tahap akut, produksi IgM yang berkelanjutan hingga lebih dari satu bulan, menandakan terjadinya pemanjangan replikasi SARS-CoV pada pasien yang terinfeksi. Berbeda dengan IgM, IgG dapat menetap hingga jangka waktu yang lebih lama, seperti IgG dari SARS-CoV yang masih dapat dideteksi hingga minggu ke-24. Bahkan, ada penelitian yang menunjukkan

bahwa IgG dan antibodi penetralan dapat bertahan hingga dua tahun pasca infeksi. Hal ini menandakan bahwa IgG kemungkinan mempunyai sifat protektif terhadap infeksi berulang (Zhou *et al.*, 2021).

## 2.6 Diagnosa COVID-19

Diagnosis COVID-19 ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang (foto thorax dan pemeriksaan laboratorium). Anamnesis terutama gambaran riwayat perjalanan atau riwayat kontak erat dengan kasus terkonfirmasi atau bekerja di fasnyankes yang merawat penderita COVID-19 atau berada dalam satu rumah atau lingkungan dengan penderita terkonfirmasi COVID-19 disertai gejala klinis dan komorbid (PDPI, 2020).

## 2.7 Pemeriksaan Laboratorium Covid-19

Pemeriksaan laboratorium berperan penting dalam penanganan COVID-19, mulai dari penapisan, diagnosis, pemantauan terapi, penentuan prognosis, sampai dengan surveilans. COVID-19 termasuk kedalam penyakit menular baru sehingga diagnosis klinis yang cepat dan tepat yang dilakukan oleh tenaga kesehatan terutama dokter yang menangani penderita bergejala COVID-19 masih banyak membutuhkan informasi baru, sehingga dibutuhkan parameter pemeriksaan penunjang, terutama pemeriksaan laboratorium dalam mendiagnosis COVID-19.

### 2.7.1 Pemeriksaan laboratorium untuk membantu menegakkan diagnosis COVID-19

#### 1. Tes diagnostik cepat berbasis deteksi antigen

Tes diagnostik cepat (RDT) adalah salah satu cara mendeteksi adanya protein virus (antigen) COVID-19 pada sampel yang didapatkan dari saluran pernapasan seseorang. Jika konsentrasi antigen sasaran pada sampel cukup, antigen tersebut akan mengikat antibodi tertentu yang

terdapat pada strip dan akan menghasilkan tanda visual, biasanya dalam waktu 30 menit. Antigen yang terdeteksi hanya bisa diekspresikan saat virus aktif bereplikasi, yaitu pada fase akut atau tahap awal infeksi (WHO, 2020).

Beberapa faktor bisa mempengaruhi kinerja alat tes, seperti waktu mulai munculnya gejala penyakit, konsentrasi virus pada spesimen, kualitas spesimen yang diambil, cara pemrosesan spesimen, serta formulasi reagen pada alat tes. Selain itu, hasil positif palsu kemungkinan dapat terjadi jika antibodi pada strip uji juga bereaksi terhadap antigen virus selain COVID-19, seperti tipe coronavirus penyebab influenza. Jika alat tes untuk mendeteksi antigen yang dikembangkan atau dijual menunjukkan hasil yang baik, maka alat tes tersebut dapat digunakan untuk uji triase yang mampu mengidentifikasi pasien suspek COVID-19 secara cepat sehingga dapat mengurangi kebutuhan tes konfirmasi molekuler yang berbiaya besar (WHO, 2020).

Tes deteksi cepat antigen mampu mendeteksi SARS-CoV-2 dengan sensitivitas tinggi dalam sampel nasofaring dengan viral load tinggi, tetapi sensitivitas menurun ketika viral load menurun, hal ini sering terjadi pada penderita COVID-19. Pada penelitian Perez, *et al.*, 2021, bahwa COVID-19 Ag Rapid Test menunjukkan sensitivitas tinggi pada sampel yang diambil dalam 5 hari pertama sejak timbulnya gejala. Sensitivitas menurun secara signifikan dari hari keenam sejak timbulnya gejala (Perez *et al.*, 2021).

IgM spesifik virus COVID-19 menjadi terdeteksi sekitar 3-5 hari setelah onset; IgG mencapai titrasi setidaknya meningkat 4 kali lipat selama pemulihan dibandingkan dengan fase akut (Wei *et al.*, 2020). Sensitivitas buruk COVID-19 Ag menyebabkan hasil negatif palsu. Hasil negatif palsu pada masa pandemi seperti saat ini dapat berakibat

besar. Oleh karena itu tes COVID-19 Ag tidak boleh digunakan sendiri untuk diagnosis COVID-19, harus diikuti dengan pemeriksaan rRT-qPCR (Perez *et al.*, 2021)

Dengan keterbatasan data yang tersedia saat ini, WHO saat ini tidak merekomendasikan penggunaan tes diagnostik cepat berbasis deteksi antigen untuk perawatan pasien, tetapi sangat mendukung dilakukannya penelitian lanjutan untuk mengetahui kinerja dan potensi kegunaan diagnostiknya (WHO, 2020).

## **2. Tes diagnostik cepat berbasis deteksi antibodi**

Infeksi SARS-CoV-2 diawali dengan masa inkubasi saat virus masuk bereplikasi, dengan masa inkubasi rata-rata 5 hari. Partikel virus mulai terdeteksi sejak awal infeksi dan akan meningkat hingga mencapai puncak sekitar 7-14 hari setelah infeksi. Antibodi spesifik SARS-CoV-2 (IgM) akan muncul beberapa hari setelah infeksi, disusul dengan pembentukan antibodi IgG, beberapa metode yang biasa digunakan untuk deteksi SARS-CoV-2 adalah pemeriksaan berbasis materi genetik virus dan antibodi individu (Wei *et al.*, 2020).

Jenis tes diagnostik cepat COVID-19 lain yang umum dipakai adalah tes untuk mendeteksi keberadaan antibodi di dalam darah yang diyakini telah terinfeksi COVID-19. Antibodi akan dihasilkan setelah beberapa hari atau minggu setelah terjadinya infeksi. Kekuatan respons tubuh menghasilkan antibodi bergantung pada beberapa faktor, seperti usia, tingkat keparahan penyakit, status nutrisi, dan pengobatan atau infeksi tertentu seperti HIV yang melemahkan sistem imun. Pada sebagian penderita COVID-19 yang terkonfirmasi melalui tes RT-PCR, respons antibodi dilaporkan lemah, terlambat, atau tidak terjadi. Penelitian mengindikasikan sebagian besar penderita baru memberikan respons antibodi pada pekan kedua setelah timbulnya

gejala. Hal ini berarti diagnosis infeksi COVID-19 berbasis respons antibodi baru bisa dilakukan pada fase pemulihan. Deteksi antibodi COVID-19 juga memiliki kemungkinan bbreaksi silang dengan jenis Coronavirus yang lain, sehingga memberikan hasil positif palsu (WHO, 2020). Rapid test antibodi ini dapat digunakan untuk diagnosis presuntif dimana tes molekularnya negatif namun gejala sangat mendukung kearah COVID-19. Berdasarkan data yang ada, WHO tidak merekomendasikan penggunaan tes diagnostik cepat berbasis deteksi antibodi untuk perawatan pasien tetapi mendorong dilanjutkannya upaya menetapkan kegunaannya dalam surveilans penyakit dan penelitian epidemiologi (WHO, 2020).

### **3. Tes amplifikasi asam nukleat (NAAT)**

Metode identifikasi dan konfirmasi laboratorium yang disarankan adalah pemeriksaan tes molekuler menggunakan *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) untuk mengekstraksi 2 gen SARS-CoV-2. Sampel uji yang dapat digunakan adalah dari swab nasofaring dan orofaring. Swab nasofaring dan orofaring yang diambil menggunakan swab dari dacron atau rayon bukan kapas (WHO, 2020).

Saat ini, *quantitative* RT- PCR (qRT-PCR) merupakan pemeriksaan yang umum digunakan untuk diagnosis COVID-19 dan merupakan baku emas untuk diagnostik molekuler dari berbagai jenis virus atau bakteri patogen yang *fastidious*. Kuantitatif RT-PCR memiliki beberapa kelebihan yaitu lebih spesifik, konsisten, dapat digunakan dengan mudah, hanya memerlukan primer - probe tertentu yang dirancang dan disintesis sesuai gen target. Asam nukleat virus corona baru dapat dideteksi pada swab nasofaring, dahak, sekret saluran pernapasan bagian bawah, darah, feses, menggunakan metode RT-PCR dan/atau NGS. Lebih akurat jika spesimen diperoleh dari saluran

pernapasan bagian bawah (ekstraksi dahak atau saluran udara) ( Wei *et al.*, 2020). Menurut panduan WHO, spesimen yang diambil untuk pemeriksaan molekular adalah spesimen saluran napas atas, swab bilasan nasofaring dan orofaring, dan atau spesimen saluran napas bawah sputum dan atau aspirat endotrakeal dan *bronchoalveolar lavage* (BAL) pada pasien dengan penyakit pernapasan berat. Pemeriksaan COVID-19 bisa dilakukan dengan Tes Cepat Molekuler (TCM), yaitu *mobile platforms* dan *facility-based transforms*.

### 2.7.2 Pemeriksaan Hematologi

Pemeriksaan hematologi termasuk hitung darah lengkap merupakan salah satu bagian penting yang secara luas investigasi ketersediaannya untuk diagnosis infeksi COVID-19 serta pemeriksaaan penunjang dalam diagnostik untuk menilai tingkat keparahan penyakit dan memprediksi risiko pada penderita COVID-19. Kelainan hematologi yang diamati pada penderita COVID-19 sebagian besar meliputi limfopenia. Selain itu, sejumlah parameter hematologi juga ditemukan untuk memprediksi keparahan COVID-19, termasuk *leukositosis* dan *neutrofilia*. Parameter *Monocyte Volume Distribution Width* (MDW) juga ditemukan meningkat secara signifikan pada semua penderita COVID-19, terutama penderita dengan prognosis yang buruk (Lippi *et al.*, 2020).

Pada tahap awal penyakit, jumlah WBC perifer normal atau menurun dan jumlah limfosit menurun. Beberapa penderita mengalami peningkatan enzim hati, *laktate dehidrogenase* (LDH), enzim otot dan mioglobin. Peningkatan troponin terlihat pada beberapa penderita yang sakit kritis. Kebanyakan penderita mengalami peningkatan protein C-reaktif dan laju sedimentasi eritrosit dan prokalsitonin normal. Pada kasus yang parah, D-dimer meningkat dan limfosit darah perifer secara progresif menurun. Penderita yang parah dan sakit kritis sering memiliki faktor inflamasi yang meningkat (Wei, 2020). Dalam suatu uji karakteristik klinis dari 140

penderita dengan usia rata-rata keseluruhan 57 tahun, tidak ada dominasi gender yang diamati antara penyakit parah dan tidak parah, hasil laboratorium awal saat masuk menunjukkan WBC normal dengan penurunan jumlah limfosit dan eosinofil pada sebagian besar pasien, perubahan ini berkorelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit. (Zhang *et al.*, 2020).

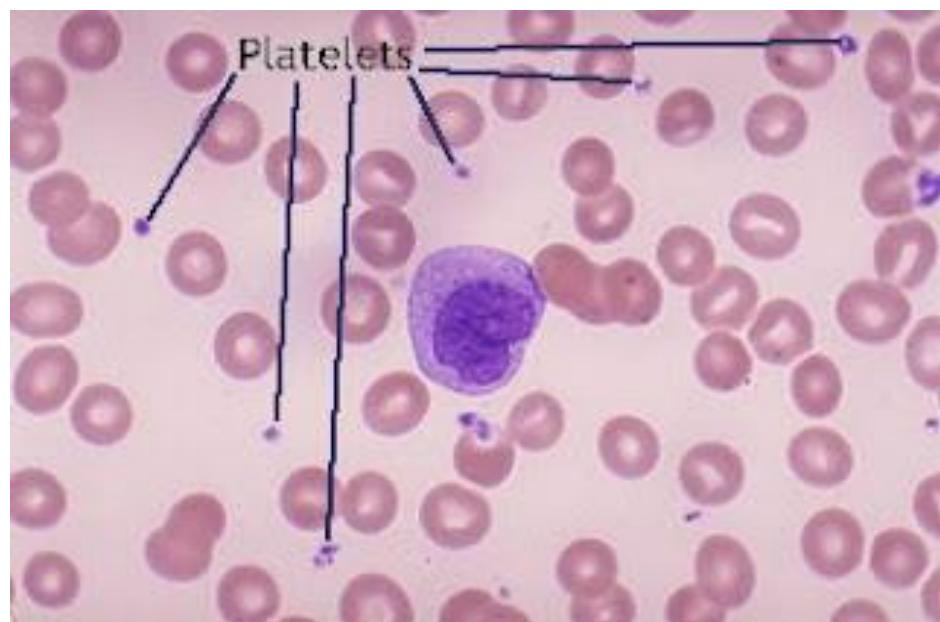
Biomarker hematologi digunakan untuk stratifikasi penderita COVID-19 yang termasuk jumlah WBC, jumlah limfosit, jumlah neutrofil, rasio neutrofil-limfosit (NLR), jumlah trombosit, jumlah eosinofil, dan hemoglobin. Suatu studi yang dilakukan Yang *et al.*, 2020, melaporkan limfopenia pada 80% penderita dewasa COVID-19 yang sakit kritis, sedangkan Chen *et al.*, 2020 melaporkan tingkat hanya 25% pasien dengan Infeksi COVID-19. Pengamatan ini menunjukkan bahwa limfopenia mungkin berkorelasi dengan tingkat keparahan infeksi, penanda yang dianalisis terkait dengan disregulasi respons imun dalam kohort 450 penderita positif COVID-19, melaporkan bahwa kasus yang parah cenderung memiliki limfosit lebih rendah, jumlah leukosit lebih tinggi dan lebih tinggi NLR, serta persentase monosit, eosinofil dan basofil yang lebih rendah dibandingkan dengan kasus ringan (Qin *et al.*, 2020).

Demikian pula dalam suatu penelitian meta-analisis pada 21 studi termasuk 3377 positif COVID-19, bahwa penderita dengan penyakit parah dan fatal secara signifikan meningkatkan WBC dan penurunan limfosit serta jumlah trombosit dibandingkan dengan penyakit yang tidak parah (Henry *et al.*, 2020). Pada pasien COVID-19, baik *T Helper cell* maupun *T Suppressor cell* berada di bawah tingkat normal, dengan tingkat sel *T Helper* terendah terkait dengan kasus yang parah. Selanjutnya, dalam kasus yang parah, persentase *T Helper* yang tampak Sel T dilaporkan meningkat, dan sel *T Helper memori* dilaporkan menurun. Pasien dengan COVID-19 juga memiliki tingkat sel *T regulator* yang lebih rendah, yaitu lebih jelas rusak pada kasus yang parah (Qin *et al.*, 2020).

Limfosit sitotoksik, seperti *citotoksik T limfosit* (CTL) dan sel *Natural Killer* (NK), diperlukan untuk pengendalian infeksi virus, dan aktifitas fungsional limfosit sitotoksik berkorelasi dengan progresi penyakit (Zhang *et al.*, 2019).

### 2.7.3 Trombosit

Trombosit yang disebut juga keping darah (Platelet /PLT) adalah fragmen atau potongan-potongan kecil dari sitoplasma megakariosit, dengan ukuran sangat kecil sekitar 2-4 mikron, berbentuk bulat atau lonjong. Bisa bergerak aktif karena mengandung protein rangka sel yang bisa menunjang perpindahan trombosit secara cepat dari keadaan tenang menjadi aktif jika terjadi kerusakan pembuluh darah (Nugraha, 2017). Satu sel megakariosit bisa memproduksi hingga 1000 buah trombosit. Pertumbuhan megakariosit dan produksi trombosit dipengaruhi oleh hormon yang disebut trombopoietin (Sherwood *et al.*, 2014). Gambaran mikroskopis trombosit dalam perbesaran 40x, dari apusan darah tipis dengan pengecatan Giemsa. dapat dilihat pada Gambar 4, berikut ini:

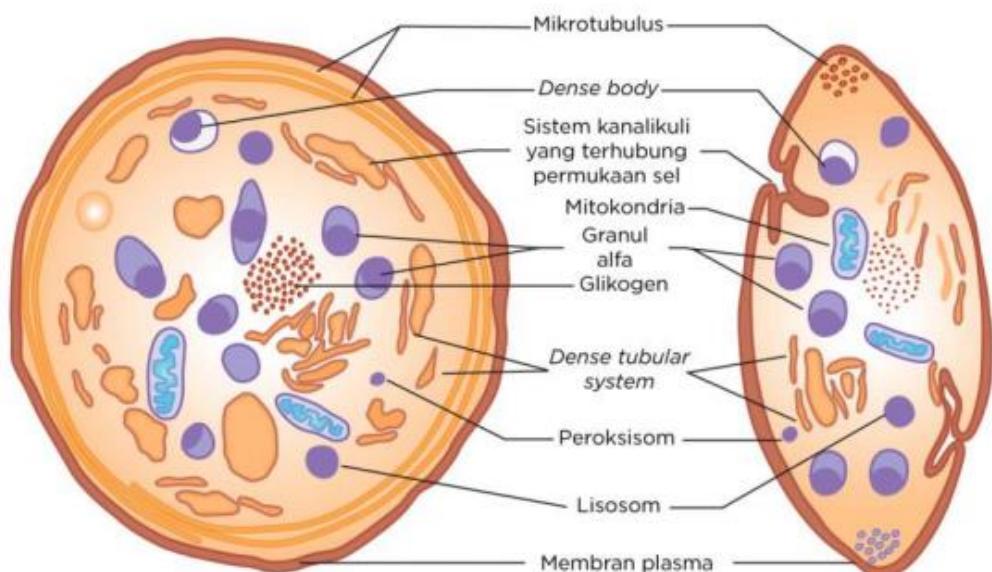


Gambar 4. Gambaran trombosit pada mikroskop perbesaran 40 X.  
(<http://ilmuveteriner.com/keping-keping-darah-trombosit/>, 2018)

Trombosit berupa sel darah yang tidak berinti, berbentuk cakram dengan diameter 1-4 mikrometer dan memiliki volume 7-8 fL.

Trombosit dapat dibagi dalam 3 daerah (zona), yaitu zona daerah tepi berperan sebagai adhesi dan agregasi, zona sol gel menunjang struktur dan mekanisme interaksi trombosit, serta zona organel yang berperan dalam pengeluaran isi trombosit, trombosit diaktifkan setelah kontak dengan permukaan dinding endotelia. Untuk masa hidup trombosit hanya berlangsung sekitar 5-9 hari di dalam darah, pada trombosit yang tua atau rusak akan dikeluarkan dari aliran darah oleh organ limpa, kemudian diganti dengan trombosit yang baru (Kiswari, 2014).

Komponen trombosit dapat dilihat pada Gambar 5, berikut ini :



Gambar 5. Komponen trombosit (Smyth, 2013).

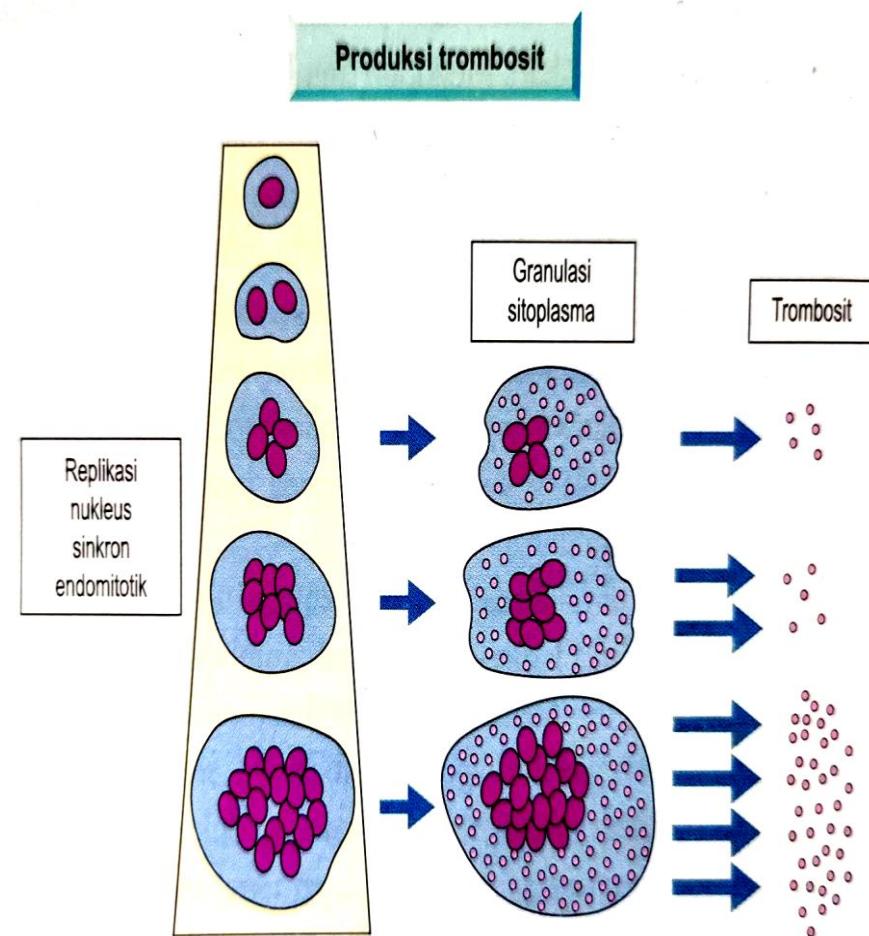
Trombosit berbentuk diskoid dan permukaan luarnya kaya akan glikoprotein. Tepat di bawah membran trombosit, terdapat mikrotubulus yang berfungsi memberikan dukungan struktural. Selain itu juga terdapat mikrofilamen kontraktil dan sistem tubular yang berfungsi sebagai tempat metabolisme asam arakidonat. Berbagai badan inklusi terlihat di dalam sitoplasma trombosit, termasuk di

antaranya adalah mitokondria, glikogen, dan berbagai granul. Selain itu juga terlihat granul  $\alpha$  yang berwarna lebih muda, granul "bull's-eye" yang padat, lisosom, dan peroksisom. Protein granul  $\alpha$  berasal dari uptake secara endositosis maupun sintesis de novo oleh megakariosit. Isi dari granul ini antara lain fibrinogen, *platelet-derived growth factor* (PDGF), *von Willebrand factor* (vWF), protein multimerin,  $\beta$ -trombhoglobulin ( $\beta$ TG), dan heparin neutralizing *platelet factor* (PF). Sedangkan isi dari granul padat berupa *adenosine diphosphate* (ADP) dan *adenosine triphosphate* (ATP), *5-hydroxytryptamine* (5-HT, serotonin), kalsium, dan inorganic polyphosphate (polyP). Terdapat berbagai glikoprotein yang berfungsi sebagai reseptör berbagai ligan penempelan pada permukaan trombosit. Kompleks GPIIb-IIIa, yang ketika teraktivasi berfungsi sebagai reseptör fibrinogen, merupakan glikoprotein yang paling banyak jumlahnya. Glikoprotein yang jumlahnya paling banyak nomor dua adalah GPIba yang berfungsi sebagai reseptör vWF. Selain itu, membran trombosit juga mengandung berbagai fosfolipid berupa phosphatidylinositol, phosphatidylcholine, phosphatidylserine (PS), dan phosphatidylethanolamine yang memiliki peran besar dalam fungsi trombosit (Miller & Rao, 2016).

Produksi trombosit dihasilkan di sumsum tulang melalui fragmentasi sitoplasma pada megakariosit, salah satu sel terbesar di tubular. Prekursor megakariosit yaitu megakarioblast berasal dari proses diferensiasi dari sel punca hemopoietik. Pada tahap awal terlihat invaginasi membran plasma, yang dinamai membran pembatas (*demarcation membrane*) yang berkembang sepanjang pembentukan megakariosit menjadi anyaman yang bercabang-cabang, pada tahap perkembangan tertentu yang bervarasi, terutama pada tahap nucleus berjumlah delapan, sitoplasma menjadi granular. Megakariosit matang berukuran sangat besar, dengan satu nukleus berlobus yang terletak di tepi. Trombosit terbentuk dari fragmentasi ujung – ujung perluasan sitoplasma megakariosit, setiap megakariosit menghasilkan sekitar

1000-5000 trombosit, interval waktu dari diferensiasi sel punca manusia menjadi produksi trombosit adalah sekitar 10 hari. (Hoffbrand, 2013).

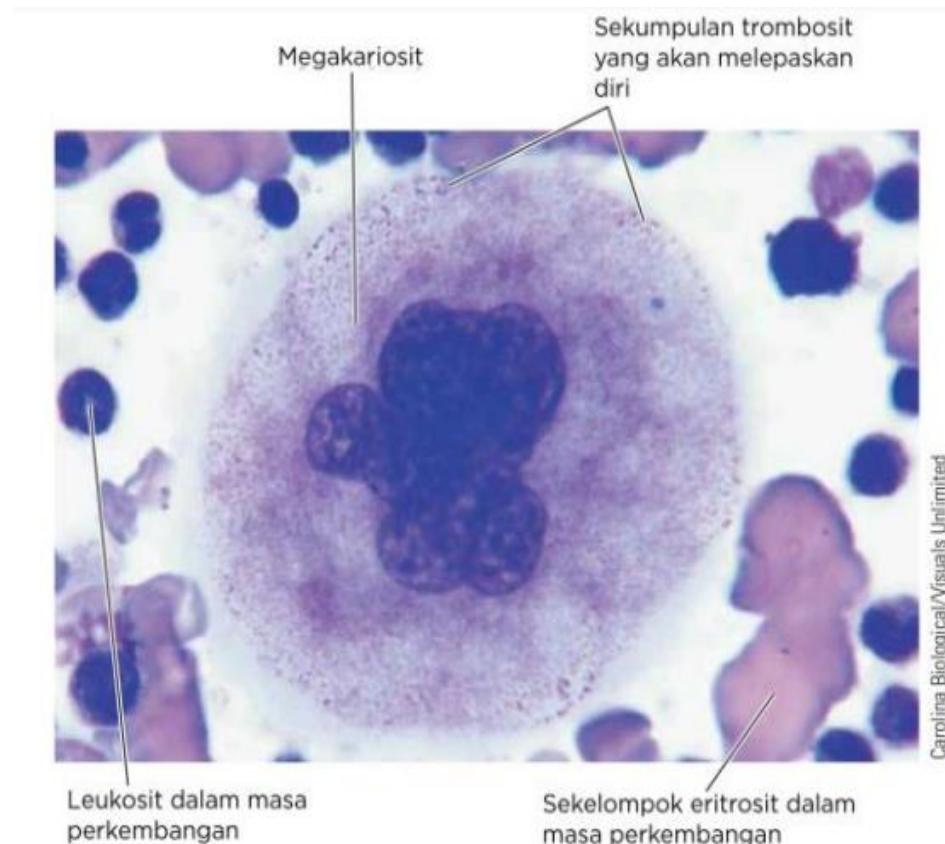
Digambarkan diagram proses produksi trombosit, seperti pada gambar 6, berikut ini :



Gambar 6. Diagram sederhana untuk memperlihatkan pembentukan Trombosit dari megakariosit (Hoffbrand, 2013).

Megakariosit mengalami pematangan melalui replikasi sinkron endomitotik (replikasi DNA tanpa pembelahan nucleus atau sitoplasma) yang menyebabkan volume sitoplasma setiap kali jumlah lobus nucleus bertambah menjadi dua kali lipat (Hoffbrand, 2013).

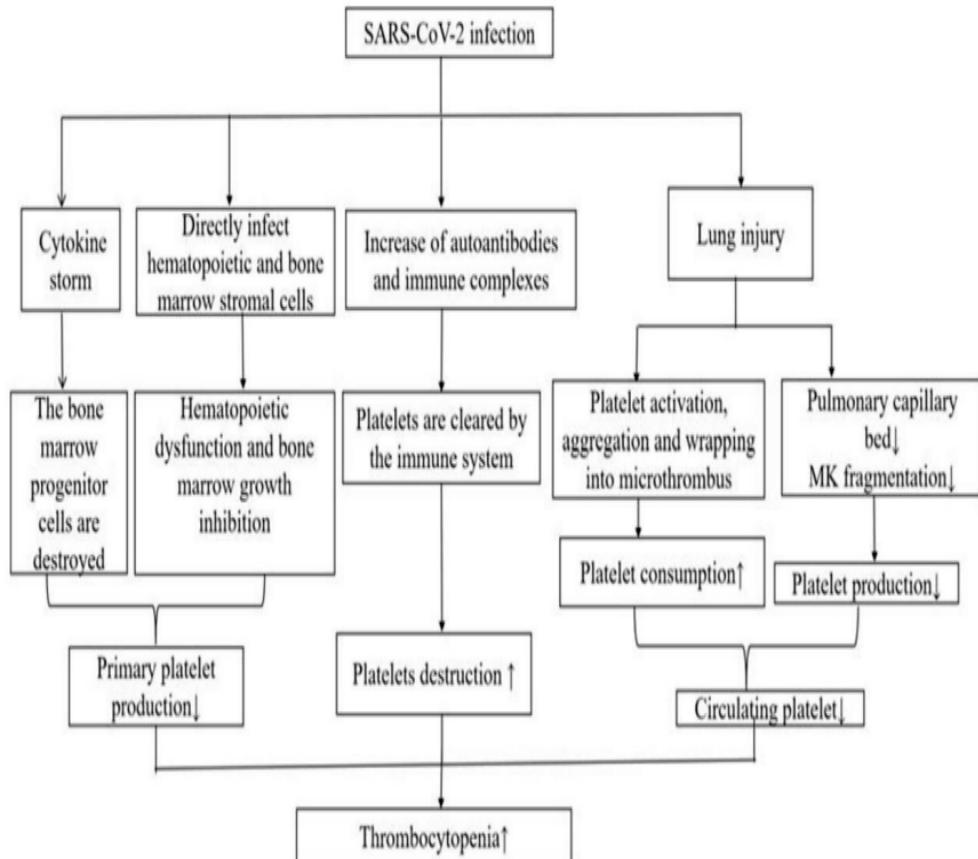
Gambaran megakariosit yang sedang membentuk trombosit, digambarkan pada Gambar 7, berikut ini:



Gambar 7. Megakariosit yang Sedang Membentuk Trombosit  
(Sherwood, 2014)

Diduga bahwa trombositopenia pada penderita infeksi COVID-19 disebabkan oleh penurunan produksi trombosit, peningkatan penghancuran trombosit, dan peningkatan konsumsi trombosit. Berdasarkan fenomena ini, diduga SARS-CoV-2 juga menghambat hematopoiesis di sumsum tulang melalui reseptor tertentu menyebabkan penurunan primer pembentukan trombosit dan menyebabkan trombositopenia (Xu *et al.*, 2020).

Kemungkinan mekanisme Trombositopenia pada infeksi COVID-19 digambarkan seperti dalam Gambar 8, berikut ini:



Gambar 8. Kemungkinan mekanisme trombositopenia pada pasien COVID-19. MK: megakariosit,  $\uparrow$  berarti peningkatan suatu zat;  $\downarrow$  berarti pengurangan zat (Xu *et al.*, 2020)

Trombosit tidak hanya terlibat dalam hemostasis dan koagulasi tetapi memainkan peran penting dalam imunitas bawaan dan respon inflamasi (Ozder *et al.*, 2020). Keterlibatan trombosit darah dalam respon inflamasi dikaitkan dengan pelepasan sitokin dan kemokin yang menarik leukosit dan memfasilitasi adhesi ke endotelium di lokasi kerusakan. Selama proses inflamasi, trombosit darah dapat berinteraksi dengan leukosit membentuk agregat trombosit-leukosit. Pengikatan ini dimungkinkan melalui protein adhesi yang diekspresikan pada

permukaan sel selama aktivasi. Selain itu, trombosit mendukung leukosit untuk memerangi infeksi bakteri melalui kontak langsung, enkapsulasi bakteri, dan pelepasan spesies oksigen reaktif dan *Protein Mikrobisidal Platelet* (PMP). Faktor pertumbuhan trombosit, seperti TGF-beta, PDGF, atau VEGF, juga terlibat dalam penyembuhan luka (Korniluk *et al.*, 2020).

#### 2.7.3.1 Pemeriksaan Jumlah trombosit / *Platelet* (PLT)

Karena jumlah trombosit adalah biomarker yang sederhana, murah, dan tersedia dengan mudah dan telah dikaitkan secara independen dengan tingkat keparahan penyakit dan risiko kematian dalam *Intensive Care Unit* (ICU), Hal tersebut dengan cepat diadopsi sebagai biomarker potensial untuk penderita COVID-19 (Hui *et al.*, 2011).

Jumlah trombosit normal pada tubuh orang dewasa berkisar antara 150.000 – 400.000 keping/mm<sup>3</sup>, pada keadaan seseorang mempunyai jumlah trombosit di bawah 150.000 atau kurang dari nilai normal disebut Trombositopenia, sedangkan jika jumlah trombosit lebih tinggi dari 400.000 disebut trombositosis (Kiswari, 2014). Jumlah trombosit yang rendah telah dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit parah dan kematian untuk pasien COVID-19, dapat berfungsi sebagai indikator memburuknya penyakit klinis selama rawat inap (Lippi *et al.*, 2020). Dalam sebuah penelitian pada COVID-19 ditemukan sebagian besar mengalami trombositopenia yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 mirip dengan yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV dan HCoV-229E (Shankaralingappa *et al.*, 2022).

Trombosit memainkan peran penting dalam peradangan dan beberapa fungsi tambahan untuk memungkinkan platelet dalam proses peradangan. Sejumlah besar penelitian telah menunjukkan peran penting trombosit dalam patogenesis berbagai kondisi klinis inflamasi, banyak kelompok

penelitian telah menemukan hubungan antara perubahan indeks trombosit dan aktivasi sistem koagulasi, infeksi berat, trauma, sindrom reaksi inflamasi sistemik, dan penyakit trombotik (Tachil *et al.*, 2015).

Grup riset lainnya menemukan bahwa penderita dengan pneumonia berat yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 memiliki jumlah trombosit yang lebih tinggi daripada oleh non-SARS-CoV-2 (Yin *et al.*, 2020).

Penderita dengan peningkatan trombosit yang signifikan dan *Platelet Limfosit Ratio* (PLR) yang lebih tinggi selama pengobatan memiliki waktu yang lebih lama hari rawat inap rata-rata (Qu *et al.*, 2020). Jaringan paru yang rusak dan sel endotel paru dapat mengaktifkan trombosit di paru-paru, menghasilkan agregasi dan pembentukan mikrotrombus, sehingga meningkatkan konsumsi trombosit (Xu *et al.*, 2020).

#### **2.7.3.2 Pemeriksaan Laboratorium indeks trombosit**

Indeks trombosit adalah sekelompok indeks yang digunakan untuk mengukur jumlah trombosit (*Platelet/PLT*) dan morfologi. Dalam kondisi fisiologis jumlah trombosit dalam darah dapat dipertahankan dalam keadaan seimbang melalui regenerasi dan eliminasi. Dengan demikian, baik trombosit maupun morfologinya tetap relatif konstan (Zhang *et al.*, 2015).

Trombosit merupakan salah satu parameter yang termasuk ke dalam pemeriksaan darah lengkap (DL) yang paling sering diperhatikan, sebagai contoh penyakit penyebab virus lainnya yang sudah menjadi endemis di Indonesia yaitu Demam Berdarah (DB) seringkali fokus interpretasi hanya pada parameter jumlah trombosit, padahal juga terdapat indeks trombosit yang juga memiliki makna klinis pada berbagai kasus yang sudah otomatis tersedia tanpa adanya biaya tambahan. Seperti halnya penyakit Covid-19 karena infeksi Virus SARS-CoV-2

perlu juga untuk dilakukan kajian parameter indeks trombosit. Indeks trombosit ini berhubungan dengan morfologi trombosit dan kinetik proliferasinya.

Dengan alat hematologi autoanaliser pemeriksaan indeks trombosit seperti Jumlah trombosit/ *Platelet* (PLT), *Platelet Distribution Width* (PDW), *Mean Platelet Volume* (MPV), *Platelet – Large Cell Ratio* (P – LCR), *Plateletcrit* (PCT) bisa di dapatkan dengan metode Focusing Flow-DC Impedance. PDW merupakan variabilitas ukuran trombosit yang berada di darah perifer, nilai normal PDW adalah 10-18 fL. MPV merupakan rata-rata jumlah trombosit yang beredar dalam darah perifer, nilai normal MPV adalah 8,4-12 fL. Pada populasi sehat, PDW dan MPV berada dalam hubungan terbalik dengan jumlah trombosit. P-LCR merupakan proporsi jumlah trombosit normal yang berukuran lebih dari 12 fL, nilai normal PLCR adalah 10-30% (Prameswari dkk., 2018). Nilai P – LCR berbanding terbalik dengan jumlah trombosit dan berhubungan langsung dengan MPV dan PDW. Apabila didapatkan rasio terbalik dari P-LCR menandakan fungsi trombosit tidak normal sehingga meningkatkan resiko pendarahan (Babu & Basu *et al.*, 2004). PCT merupakan parameter untuk mendekripsi proporsi volume seluruh darah yang ditempati oleh trombosit (Prameswari, 2018). Dalam keadaan normal nilai PCT adalah 0,22-0,24% (Astuti, 2021).

Ada banyak penelitian yang menunjukkan bahwa indeks trombosit berubah dalam respon inflamasi dan protrombotik pada berbagai infeksi virus (Lefondre *et al.*, 2004). Trombosit diaktifkan oleh sitokin dan memainkan peran penting dalam inflamasi dengan mensintesis sitokin pro inflamasi yang mengarah ke migrasi leukosit dan mengikat sel endotel. Trombosit besar lebih reaktif dan mensintesis lebih banyak sitokin dan tromboksan A2 karena kandungan granulanya lebih padat daripada trombosit yang lebih kecil. Dengan demikian kebutuhan

trombosit meningkat selama tahap akut. Akibatnya indeks trombosit diubah dalam peradangan, kelebihan produksi sitokin dan reaktan fase akut mempengaruhi *hemopoiesis megakariosit* yang mengakibatkan pelepasan trombosit volume kecil dari sumsum tulang mengubah indeks trombosit (Sahin *et al.*, 2017).

Pengukuran simultan dari semua indeks trombosit akan memberikan prognosis yang valid untuk mengukur tingkat keparahan penyakit dan wawasan tentang etiologi potensial yang mengakibatkan perubahan indeks trombosit. Heterogenitas volume trombosit terjadi selama produksinya dan meningkatkan MPV dan PDW secara komparatif, menunjukkan bahwa sumsum tulang menghasilkan trombosit dan dengan cepat melepaskannya ke dalam sirkulasi (Sachdev *et al.*, 2014). Penurunan jumlah trombosit dan PCT secara bersamaan menunjukkan bahwa trombosit telah dikonsumsi secara berlebihan (Zhang *et al.*, 2015).

Indeks trombosit telah terbukti memiliki nilai diagnostik tertentu pada penyakit radang, seperti penyakit radang usus, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, kolitis ulserativa dan aterosklerosis (Takeyama *et al.*, 2015).

#### **2.7.3.3 Pemeriksaan laboratorium indeks trombosit *Platelet Distribution Width* (PDW)**

PDW merupakan tanda aktif pelepasan trombosit dan parameter yang menggambarkan variasi ukuran trombosit yg beredar di sirkulasi. PDW menunjukkan seberapa seragam ukuran trombosit. Biasanya sel-sel yang lebih besar relatif muda dan yang baru dilepaskan dari sumsum tulang, sementara yang lebih kecil bisa lebih tua dan tetap beredar selama beberapa hari. nilai normal PDW adalah 10-18 fL, ketika nilai PDW tinggi, itu berarti bahwa ada perbedaan besar antara volume trombosit, sedangkan ketika PDW rendah, itu berarti bahwa trombosit memiliki

dimensi yang seragam, penyebab multifaktorial bertanggung jawab atas hubungan antara volume rata-rata trombosit dan penyakit COVID-19 (Prameswari dkk., 2018).

PDW mencerminkan variasi ukuran trombosit, PDW meningkat ketika penghancuran trombosit meningkat dan ada variasi ukuran trombosit imatur yang baru terbentuk (Gao *et al.*, 2014). Peningkatan pelepasan sitokin dan peradangan menyebabkan produksi trombosit yang lebih tinggi dan peningkatan penghancuran trombosit. SARS-CoV-2 memanfaatkan protein Spike untuk memasuki sel inang dengan mengikat enzim pengonversi angiotensin 2 (ACE2) pada membran sel inang. Protease transmembran serin 2, protease serin, secara proteolitik membelah dan mengaktifkan protein Spike untuk memfasilitasi fusi membran sel virus SARS-CoV-2. Protein Spike mempotensiasi pembentukan trombus. Faktor koagulasi dilepaskan, sitokin inflamasi disekresikan dan agregat leukosit platelet terbentuk (Zhang *et al.*, 2020).

#### **2.7.3.4 Pemeriksaan laboratorium indeks trombosit *Mean Platelet Volume* (MPV)**

Merupakan rerata ukuran trombosit yang ada di sirkulasi. *Mean Platelet Volume* (MPV) adalah ukuran trombosit yang diukur melalui biometrik darah otomatis (Velez *et al.*, 2018), yang nilai normalnya adalah 8,81 +/- 1,68 fL. MPV >13 biasanya karena penghancuran trombosit yang meningkat (hiperdestruksi) (Noris *et al.*, 2016). Penanda ini mencerminkan adanya trombosit muda dalam darah, mungkin karena *hiperproliferasi megakariosit* di sumsum tulang. Trombosit yang lebih besar secara fungsional, metabolik, dan enzimatik lebih aktif daripada yang lebih kecil, mengandung lebih banyak tromboksan A2 intraseluler dan peningkatan ekspresi protein permukaan prokoagulan seperti p-selectin dan glikoprotein IIIa, menyebabkan potensi protrombotik yang lebih besar (Quispe *et al.*, 2022).

Meskipun MPV tidak sering digunakan dalam praktik medis, kegunaannya telah dievaluasi pada trombositopenia, selain sebagai penanda risiko dan prognostik untuk penyakit kardiovaskular, trombotik dan inflamasi serta sepsis. Sebagai prediktor keparahan COVID-19, peningkatan MPV juga dikaitkan dengan kematian, namun masih banyak membutuhkan lebih banyak data (Bommenahali *et al.*, 2021).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Ertugrul *et al.*, 2020, menyatakan terjadi peningkatan mortalitas sebesar 1,76 kali untuk setiap peningkatan satu unit volume rata-rata trombosit. Sumsum tulang terinfeksi yang menyebabkan trombositopenia. Ada penghancuran trombosit oleh sistem kekebalan tubuh, lebih banyak trombosit yang dikonsumsi karena akumulasi di paru-paru. Penurunan jumlah trombosit menyebabkan peningkatan produksi trombosit, ada peningkatan produksi trombosit muda, yang secara fungsional lebih aktif daripada trombosit yang lebih tua. Semua faktor ini menyebabkan peningkatan volume rata-rata trombosit. Volume rata-rata trombosit dapat berfungsi sebagai parameter laboratorium yang sederhana, ekonomis, cepat, dan tersedia secara luas yang mengenali presentasi COVID-19 yang parah (Ertugrul *et al.*, 2020).

Dalam sebuah penelitian di Turki menemukan bahwa MPV berkorelasi positif dengan tingkat keparahan COVID-19. Trombosit memainkan banyak peran penting dalam hemostasis, kaskade koagulasi, mempertahankan integritas vaskular, neoangiogenesis, respon inflamasi, imunitas bawaan, dan biologi tumor, membuktikan tanpa keraguan bahwa trombosit bertindak sebagai modulator penting dari trombosis, inflamasi vaskular, dan infeksi mikroba. (Hvas *et al.*, 2016). Serta terlibat dalam proses inflamasi dan sitokin seperti IL-3, IL-6, IL-9, IL-11, dan faktor sel induk menginduksi produksi megakariosit, yang merupakan prekursor trombosit di sumsum tulang (Behrens *et al.*, 2018).

Bahwa penderita COVID-19 dengan trombositopenia memiliki MPV sebesar 10,3 fL (Liu *et al.*, 2020). Diluar kelainan trombosit kongenital, peningkatan MPV menyiratkan peningkatan trombosit muda yang bersirkulasi dan merupakan respons tubuh terhadap trombositopenia (Hille *et al.*, 2020). Pada orang dewasa sehat dengan jumlah trombosit normal, ukuran trombosit berkorelasi positif dengan jumlah reseptor permukaan dan kandungan ATP trombosit. Jumlah ribosom lebih tinggi pada trombosit besar dan masukan lebih banyak asam amino, menunjukkan potensi yang lebih tinggi untuk sintesis protein (Handtke *et al.*, 2019).

#### **2.7.3.5 Pemeriksaan laboratorium indeks trombosit *Plateletcrit* (PCT)**

*Plateletcrit* (PCT) adalah volume yang ditempati oleh trombosit dalam darah sebagai persentase dan dihitung menurut rumus  $PCT = \frac{\text{jumlah trombosit} \times \text{MPV}}{10.000}$  (Chandrashekhar *et al.*, 2013). PCT berupa parameter untuk mendekripsi proporsi volume seluruh darah yang ditempati oleh trombosit (Prameswari, 2018). Dalam keadaan normal nilai PCT adalah 0,22-0,24% (Astuti, 2020).

Dalam kondisi fisiologis, jumlah trombosit dalam darah dipertahankan dalam keadaan seimbang dengan regenerasi dan eliminasi. PCT menunjukkan jumlah total massa trombosit di dalam darah atau disebut juga sebagai rasio volume trombosit. PCT memainkan peran skrining yang efektif dalam mendekripsi kelaian kuantitatif pada trombosit. PCT berkorelasi dengan jumlah trombosit dan menunjukkan implikasi klinis yang sebanding (Pogorzelska *et al.*, 2020).

### 2.7.3.6 Pemeriksaan laboratorium indeks trombosit Platelet – Large Cell Ratio (P – LCR)

*Platelet – Large Cell Ratio* (P-LCR) merupakan proporsi jumlah trombosit normal yang berukuran lebih dari 12 fL. Nilai normal P-LCR adalah 10-30 % (Prameswari dkk., 2018). Nilai P – LCR berbanding terbalik dengan jumlah trombosit dan berhubungan langsung dengan MPV dan PDW. Apabila didapatkan rasio terbalik dari P-LCR menandakan fungsi trombosit tidak normal sehingga meningkatkan resiko pendarahan (Babu & Basu, 2004). P-LCR sebagai penanda pengganti lain untuk volume trombosit, yang mengidentifikasi fraksi berukuran terbesar dari trombosit. Peningkatan P-LCR biasanya menandakan adanya peningkatan trombosit baru (yang ukurannya lebih besar) (Gao *et al.*, 2014).

Persentase trombosit dengan ukuran yang lebih besar dari trombosit normal, P-LCR lebih meningkat pada trombositopenia karena hiperdestruksi dibandingkan karena hipoproliferasi (contoh: *anemia aplastik*, hiperdestruksi) (Budak *et al.*, 2016).

### 2.7.4 Pemeriksaan Kimia Klinik

Sebuah penelitian yang dilakukan di Wuhan China pada 1000 penderita COVID- 19, dilakukan pemeriksaan kimia darah, meliputi uji fungsi hati, fungsi jantung, analisis gas darah dan penanda inflamasi. Pada uji fungsi hati, didapatkan hasil *Aspartat Aminotransferase* (AST) mengalami peningkatan berdasarkan kelompok usia. Terjadi peningkatan kadar AST pada kelompok 1, diikuti kelompok 2 dan lebih tinggi terjadi pada kelompok 3. Bilirubin total, bilirubin direk dan globulin juga mengalami peningkatan berdasarkan kelompok usia, sedangkan albumin mengalami penurunan kadar berdasarkan kelompok usia.

Perubahan nilai Laboratorium pada penderita COVID 19 terutama pada keadaan parah atau fatal telah dipelajari dan diamati, termasuk tiga penelitian yang membandingkan orang yang selamat dengan yang tidak selamat. Peningkatan yang signifikan dalam total bilirubin, CK, feritin serum, Leukosit dan IL-6 terdata pada kasus yang meninggal dibandingkan dengan yang selamat (Yang *et al.*, 2020). Mengingat asosiasi yang kuat antara trombo-emboli dan COVID 19, untuk tingkat yang lebih rendah, cedera miokard, D-dimer, dan penanda jantung sangat penting dalam pemantauan penderita COVID-19. Penanda cedera otot dan khususnya jantung meningkat pada pasien dengan COVID-19 yang parah dan fatal. Data kasus yang meninggal memiliki tingkat troponin jantung yang lebih tinggi secara signifikan *Weighted Mean Difference* (WMD): 32,7 ng/ L, mungkin disebabkan oleh miokarditis virus dan cedera jantung dari perkembangan penyakit menjadi *Multiple Organ Failure* (MOF). Pada MOF, peningkatan yang signifikan pada enzim hati *alanine amino transferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (AST)) dikaitkan dengan perubahan kritis pada parameter fungsi ginjal (blood urea nitrogen, kreatinin) dan penanda koagulasi (Henry *et al.*, 2020).

Fungsi hati juga telah diidentifikasi sebagai prediktor penting untuk kematian penderita COVID-19. Sebuah studi menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat secara langsung mengikat ke ACE2-positif *cholangiocytes*, dan oleh karena itu, kelainan hati pada penderita COVID-19 mungkin disebabkan oleh disfungsi *cholangiocytes* dan penyebab lainnya, seperti obat yang diinduksi dan respon inflamasi sistemik yang diinduksi (Chai *et al.*, 2020). Mengenai pola spesifik dan dinamis dari parameter *Liver Injury* dalam studi multisenter retrospektif luas yang melibatkan kumpulan data yang diturunkan dari kohort COVID-19 dari 5771 penderita, melaporkan bahwa AST sangat terkait dengan risiko kematian dibandingkan dengan parameter lainnya yang mencerminkan *Liver Injury* (Lei *et al.*, 2020).

### **III. METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Waktu Dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Oktober sampai bulan Desember 2022. Pemeriksaan sampel dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RSUD. Dr. H Abdul Moeloek Bandar Lampung, data sekunder diambil di Bagian Rekam Medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

#### **3.2 Alat dan Bahan**

##### **3.2.1 Alat**

Alat yang digunakan dalam pemeriksaan adalah Hematologi Analyzer merk Mindray BC3000, Hematologi Analyzer Mindray BC6200, Alat Ekstraksi SARS-CoV-2 Natch-48 Sansure Biotech, PCR Realtime Quantitative Thermal Cycler MA 6000 Sansure Biotech, Mikropipet 1000 µL, 500 µL, mikropipet multi 1-100 µL.

##### **3.2.2 Bahan**

Bahan Penelitian yang digunakan adalah Whole Blood, Nasopharing Oropharing. Reagen yang digunakan untuk melakukan pemeriksaan adalah Reagen Hematologi (Lyse, Diluent, Cleanser, cellpack, Stromatolyser). Reagen Extraksi Sansure Nucleic Acid Extraction Purification Kit, Reagen Novel Coronavirus (2019-nCoV) Nucleic Acid Diagnostic Kit (PCR- Fluorescent Probing) Sansure Biotech.

### **3.3 Bentuk dan Rancangan Penelitian**

Penelitian merupakan Observasional analitik studi dengan rancangan *Cross Sectional*. Sampel penelitian yaitu penderita Laki-laki maupun Wanita, usia > 18 tahun, kemudian dipilih berdasarkan hasil pemeriksaan penderita pada bulan juni s/d agustus 2021 yang dinyatakan menderita Covid-19 berdasarkan hasil positif pemeriksaan rT-PCR SARS-CoV2. Pencatatan hasil pemeriksaan laboratorium parameter hematologi darah rutin. Jumlah sampel yang digunakan berjumlah 209 sampel dikumpulkan berdasarkan derajat keparahan penderita yang tercatat pada rekam medik rumah sakit.

### **3.4 Pelaksanaan Penelitian**

Penelitian dilakukan di Instalasi Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit dr. H. Abdul Moeloek Lampung, dengan mencatat data hasil laboratorium berupa hasil hematologi pemeriksaan jumlah trombosit dan indeks trombosit (PDW, MPV, PCT, P-LCR).

Pada Instalasi Rekam Medik, dengan mencatat hasil catatan medik berupa nama, umur, jenis kelamin, gejala, riwayat penyakit serta mencatat kriteria derajat keparahan yang tercatat pada rekam medik yaitu kriteria ringan, sedang dan berat.

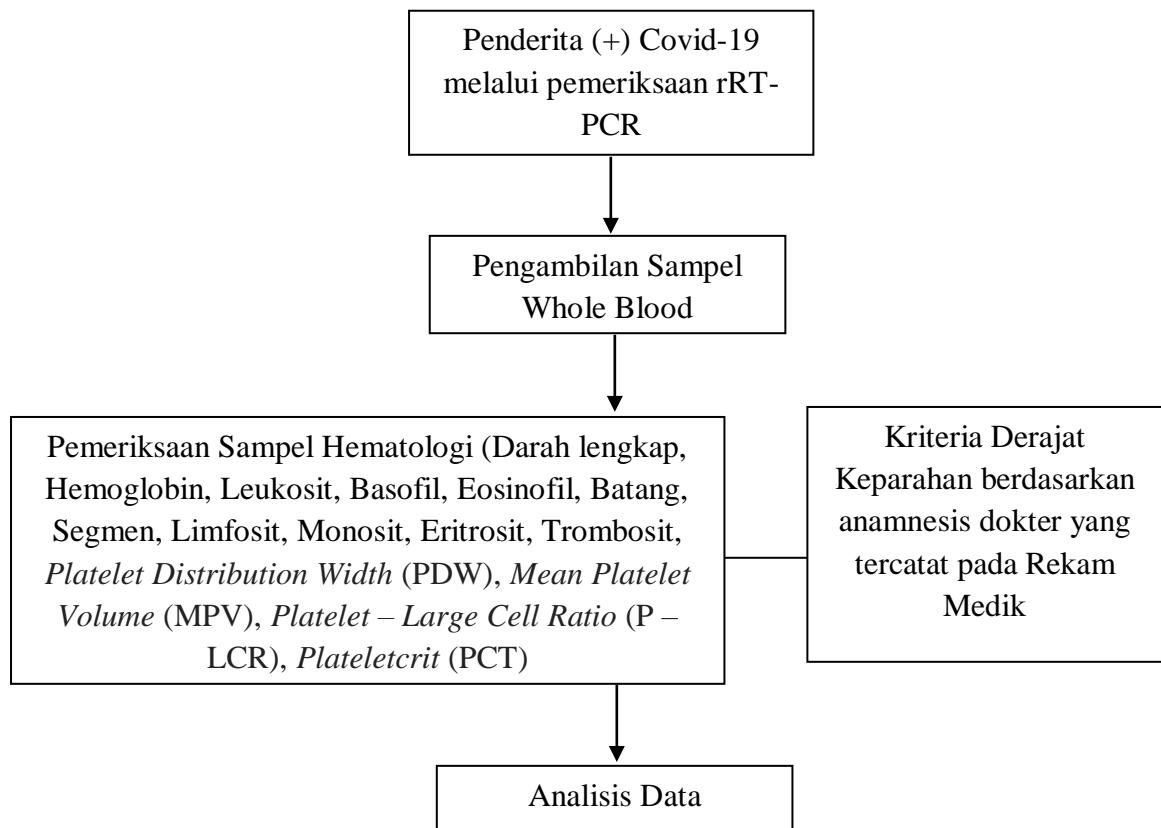
### **3.5 Analisis Data**

Data berupa hasil jumlah trombosit dan nilai indeks trombosit (PDW, MPV, PCT dan P – LCR) serta derajat penyakit COVID-19, dianalisis menggunakan analisis regresi logistik ordinal dengan bantuan perangkat lunak SPSS 23 (SPSS IBM Lisence, USA). Analisis Univariat bertujuan untuk menjelaskan atau mendeskripsikan karakteristik tiap variabel penelitian. Bentuk analisis univariat tergantung dari jenis datanya. Untuk data numerik digunakan nilai mean atau rata-rata, nilai minimum dan maksimum dan standar deviasi. Pada

umumnya dalam analisis ini hanya menghasilkan distribusi frekuensi dan persentase dari tiap variabel.

Analisis regresi logistik ordinal yang merupakan metode statistika untuk menggambarkan hubungan antara variabel respon (Y) dengan satu atau lebih variabel prediktor : Jumlah trombosit (X1), PDW (X2), MPV (X3), PCT (X4) dan P-LCR (5), variabel respon (Y) lebih dari dua kategori untuk penelitian ini yaitu kategori ringan, sedang dan berat.

### 3.6 Diagram Alur Penelitian



Gambar 9. Diagram alur penelitian

### 3.7 Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi Operasional

NO	Variabel	Definisi operasional	Alat ukur dan perhitungan	Nilai normal (satuan)	skala
1	Jumlah Trombosit	Merupakan pengukuran yang menunjukkan jumlah Trombosit (sel darah yang tidak berinti) berbentuk cakram dengan diameter 1-4 mikrometer	Automated hematology analyzer Rumus : $N \times 500$	150 - 400 ( $10^3/\mu\text{L}$ )	Rasio
	Indeks Trombosit				
	<i>Platelet Distribution Width</i> (PDW)	Merupakan pengukuran yang menunjukkan variabilitas ukuran trombosit yang diukur menggunakan darah vena penderita	Automated hematology analyzer Rumus : $\text{PDW} = \frac{\text{SD}}{\text{MPV}} \times 100$ standar deviasi geometris (GSD) dari distribusi ukuran trombosit.	10-18 fL	Rasio
	<i>Mean Platelet Volume</i> (MPV)	Merupakan volume rata-rata trombosit yang diukur menggunakan darah vena penderita	Automated hematology analyzer Rumus : $\text{MPV} = \frac{\text{Plateletcrit}}{\text{Jumlah trombosit}}$	8,4-12 fL	Rasio
	<i>Plateletcrit</i> (PCT)	Merupakan proporsi volume seluruh darah yang ditempati oleh trombosit	Automated hematology analyzer PCT = $\frac{\text{PLT} \times \text{MPV}}{1000}$	0,22-0,24%	Rasio
	<i>Platelet – Large Cell Ratio</i> (P-LCR)	Merupakan proporsi jumlah trombosit normal yang berukuran lebih dari 12 fL	Automated hematology analyzer Rumus $\text{P-LCR} = \frac{\text{P-LCC}}{\text{PLT}}$	10-30 %	Rasio

2	Derajat Keparahan	Ringan	Penderita infeksi virus saluran pernapasan atas tanpa komplikasi mungkin memiliki gejala non-spesifik seperti demam, kelelahan, batuk (dengan atau tanpa produksi sputum), anoreksia, malaise, nyeri otot, sakit tenggorokan, dispnea, hidung tersumbat, atau sakit kepala yang jarang, pasien mungkin juga datang dengan diare, mual, dan muntah.	Rekam Medik	Kategorik
		Sedang	Dewasa dengan pneumonia tetapi tidak ada tanda-tanda pneumonia berat dan tidak membutuhkan oksigen tambahan, tidak ada tanda-tanda pneumonia berat	Rekam Medik	
		Berat	Remaja atau dewasa: demam atau dugaan infeksi saluran pernapasan, ditambah salah satu dari berikut: laju pernapasan > 30 napas/menit; gangguan pernapasan parah; atau SpO2 93% pada udara kamar. radang paru-paru berat, batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini: sianosis sentral atau SpO2 2 < 90%; distres pernapasan yang parah (misalnya mendengus, tarikan dada yang sangat parah); tanda-tanda pneumonia dengan tanda bahaya umum: ketidak mampuan minum, lesu atau tidak sadar, atau kejang. Tanda-tanda pneumonia lainnya mungkin ada: tarikan dada ke dalam, napas cepat (dalam napas/menit): < 2 bulan: 60; 2–11 bulan: 50; 1–5 tahun:40.	Rekam Medik	

fL= 1femtoliter yang merupakan satuan metrik volume sama dengan 10–15 liter.

## **V. KESIMPULAN**

### **5.1 Kesimpulan**

1. Terdapat hubungan signifikan antara indeks trombosit PDW dengan derajat keparahan penderita Covid-19,  $p = 0,011$ , dengan OR = 2,38, berarti pasien yang memiliki indeks PDW tinggi memiliki resiko mengalami derajat keparahan berat sebesar 2,38 kali dibanding pasien pada indeks PDW rendah.
2. Hubungan jumlah trombosit dan indeks trombosit dengan derajat keparahan penderita Covid-19, tidak signifikan. Jumlah trombosit ( $p= 0,212$ ), indeks MPV ( $p = 0,766$ ), indeks PCT ( $p = 0,398$ ) dan indeks P-LCR ( $p = 0,128$ ).

### **5.2 Saran**

1. Penelitian ini menganalisa indeks trombosit dari penderita Covid-19 pada awal masuk perawatan, mendatang dapat dilakukan penelitian menganalisa selama masa rawat dan akhir rawat, ditambah dengan jumlah responden pada masing-masing derajat keparahan.
2. Untuk penelitian selanjutnya dapat menganalisis berdasarkan penyakit penyerta pada saat proses perawatan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S. 2016. Basic immunology: functions and disorders of the immune system. 7th ed. Philadelphia: Elsevier. eBook ISBN: 9780323523233
- Ali, N. 2020. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol*, Internet. 92(11):2409–11. Available from: /pmc/articles/PMC7301027/
- Astuti, D. 2021. Nilai Indeks Trombosit Sebagai Kontrol Kualitas Komponen Konsentrat Trombosit. *Meditory : The Journal of Medical Laboratory*. 8. 85-94. DOI 10.33992/m.v8i2.1238.
- Asrie, F., Tekle, E., Gelaw, Y., Dagnew, M., Gelaw, A., Negash, M., Kassa, E., Bizuneh, S., Wudineh, D. 2022. Baseline Thrombocytopenia and Disease Severity Among COVID-19 Patients, Tibebe Ghion Specialized Hospital COVID-19 Treatment Center, Northwest Ethiopia. *J Blood Med*. 2022 Jun 10;13:315-325. doi: 10.2147/JBM.S366478. PMID: 35712680; PMCID: PMC9196661.
- Babu, E., Basu, D. 2004. Platelet Large Cell Ratio In The Differential Diagnosis Of Abnormal Platelet Counts. *Indian journal of pathology & microbiology*, 47(2), 202-205 PMID: 16295468
- Behrens, K., Alexander, W. S. 2018. Cytokine control of megakaryopoiesis. *Growth factors (Chur, Switzerland)*, 36(3-4), 89–103. <https://doi.org/10.1080/08977194.2018.1498487>
- Blanco., Melo, D., Nilsson, P.B.E., Liu, W, C., Uhl, S., Hoagland, D., Moller, R., Jordan, T.X., Oishi, K., Panis, M., Sachs, D., Wang, T.T., Schwartz, R.E., Lim, J.K., Albrecht, R.A., Oever, B.R. 2020. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020 May 28;181(5):1036-1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026. *Epub 2020 May 15. PMID: 32416070; PMCID: PMC7227586.*
- Bommenahalli, G.S., Gosavi, S., Ananda, R.A., Shashank, S., Sharanya, C.R., Sanjana, M., Ashutosh, S., Anirudha, S. 2021. Prognosis of COVID-19: Red Cell Distribution Width, Platelet Distribution Width, and C-Reactive Protein, *Cureus*, 13(2): e13078. doi:10.7759/cureus.13078

- Bourgonje, A.R., Abdulle, A.E., Timens, W., Hillebrands, J.L., Navis, G.J., Gordijn, S.J., Bolling, M.C., Dijkstra, G., Voors, A.A., Osterhaus, A.D., van der Voort, P.H., Mulder, D.J., van Goor, H. 2020. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020 Jul;251(3):228-248. doi: 10.1002/path.5471. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32418199; PMCID: PMC7276767.
- Budak, YU., Polat, M., Huysal, K. 2016. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochimia medica*, 26(2), 178–193. <https://doi.org/10.11613/BM.2016.020>
- Codo, A. C., Davanzo, G. G., Monteiro, L. B., de Souza, G. F., Muraro, S. P., Virgilio-da-Silva, J. V., Prodonoff, J. S., Carregari, V. C., de Biagi Junior, C. A. O., Crunfli, F., Jimenez Restrepo, J. L., Vendramini, P. H., Reis-de-Oliveira, G., Bispo Dos Santos, K., Toledo-Teixeira, D. A., Parise, P. L., Martini, M. C., Marques, R. E., Carmo, H. R., Borin, A., ... Moraes-Vieira, P. M. 2020. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 $\alpha$ /Glycolysis-Dependent Axis. *Cell metabolism*, 32(3), 437–446.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.007>
- Chen, L., Zhao, J., Peng, J. 2020. Detection of 2019-nCoV in Saliva and Characterization of Oral Symptoms in COVID-19 Patients, SSRN Electron, *J. Published online*. Doi 10.2139/ssrn.3557140
- Chen, Y., Zuiani,A., Fischinger, S., Mullur, J., Atyeo. C., Travers, M., Lelis, F.J.N., Pullen, K.M., Martin, H., Tong, P., Gautam, A., Habibi, S., Bensko, J., Gakpo, D., Feldman, J., Hauser, B.M., Caradonna, T.M., Cai, Y., Burke, J.S., Lin, J., Lederer, J.A., Lam, E.C., Lavine, C.L., Seaman, M.S., Chen, B., Schmidt, A.G., Balazs, A.B., Lauffenburger, D.A., Alter, G., Wesemann, D.R., Quick. 2020. COVID-19 Healers Sustain Anti-SARS-CoV-2 Antibody Production. *Cell.* 2020 Dec 10;183(6):1496-1507.e16. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.051. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33171099; PMCID: PMC7608032.
- Chai, X., Hu, L., Zhang, Y., Han, W., Lu, Z., Ke, A., Zhou, J., Shi, G., Fang, N., Fan, J., Cai, J., Fan, J., Lan, F. 2020. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. DOI:10.1101/2020.02.03.931766 Corpus ID: 214189258
- Chandrashekhar, V. 2013. Plateletcrit sebagai alat skrining untuk mendeteksi kelainan kuantitatif trombosit. *J Hematol* ;2:22– 6. <http://dx.doi.org/10.4021/jh70w>.

- Debuc, B., Smadja, DM. 2021. Is COVID-19 a New Hematologic Disease?. *Stem cell reviews and reports*, 17(1), 4–8. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09987-4>
- Du, L., He, Y., Zhou, Y., Liu, S., Zheng, B. J., & Jiang, S. 2009. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nature reviews. Microbiology*, 7(3), 226–236. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2090>
- Erlina, B., Fathiyah I., Agus D. S.T.Y., Aditama., Soedarsono., Teguh, R.S., Yani, J., Sugiri, R., Tantular., Bintang, Y.M.S., R.R, Diah, H.H.A., 2020. Pneumonia COVID-19 Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia. *Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia*, 67p. Available from: <https://klikpdpi.com/bukupdpi/wp-content/uploads/2020/04/BukuPneumonia-COVID-19-PDPI-2020.pdf>.
- Gavriatopoulou, M., Korompoki, E., Fotiou, D., Ntanasis-Stathopoulos, I., Psaltopoulou, T., Kastritis, E., Terpos, E., & Dimopoulos, M. A. 2020. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clinical and experimental medicine*, 20(4), 493–506. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00648-x>
- Ganji, A., Farahani, I., Khansarinejad, B., Ghazavi, A., & Mosayebi, G. 2020. Increased expression of CD8 marker on T-cells in COVID-19 patients. *Blood cells, molecules & diseases*, 83, 102437. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2020.102437>
- Gao., Yanxia., Liu., Yi., Yu., Xuezhong., Guo., Shigong., Ji., Xu., Sun., Tongwen., Lan., Chao., Lavergne., Valery., Ghannoum., Marc, Li., Li. 2014. The Impact of Various Platelet Indices as Prognostic Markers of Septic Shock. *PloS one*. 9. e103761. [10.1371/journal.pone.0103761](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103761).
- Giamarellos, B.E.J., Netea, M.G., Rovina, N., Akinosoglou, K., Antoniadou, A., Antonakos, N., Damoraki, G., Gkavogianni, T., Adami, M.E., Katsaounou, P., Ntaganou, M., Kyriakopoulou, M., Dimopoulos, G., Koutsodimitropoulos, I., Velissaris, D., Koufaryris, P., Karageorgos, A., Katrini, K., Lekakis, V., Lupse, M., Kotsaki, A., Renieris, G., Theodoulou, D., Panou, V., Koukaki, E., Koulouris, N., Gogos, C., Koutsoukou, A. 2020. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. 2020 Jun 10;27(6):992-1000.e3. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32320677; PMCID: PMC7172841.
- Guclu, E., Kocayigit, H., Okan, H.D., Erkorkmaz, U., Yurumez, Y., Yaylac, S., Koroglu, M., Uzun, C., Karabay, O. 2020. Effect of COVID-19 on platelet count and its indices. *Revista da Associacao Medica Brasileira* (1992), 66(8), 1122–1127. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.8.1122>

- Guner, O.G., Sahbudak, B.Z., Umit, Z., Bilen, N.M., Yildirim, A.S., Yurtseven, A., Saz, E.U., Burcu, B., Sertoz, R., Kurugol, Z., Ozkinay, F. 2021. Demographic, clinical, and laboratory features of COVID-19 in children: The role of mean platelet volume in predicting hospitalization and severity. *J Med Virol.* 2021 May;93(5):3227-3237. doi: 10.1002/jmv.26902. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33629365; PMCID: PMC8013348.
- Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., Liang, W.H., Ou, C.Q., He, J.X. 2020. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Engl J Med.*
- Hana, C., Aboulenain, S., Dewaswala, N., Narendran, V. 2020. Does Thrombocytopenia Truly Correlate with COVID-19 Severity? *Blood.* 2020;136:39–40. doi:10.1182/blood-2020-142440
- Handtke, S., Steil, L., Palankar, R., Conrad, J., Cauhan, S., Kraus, L., Ferrara, M., Dhople, V., Wesche, J., Völker, U., Greinacher, A., & Thiele, T. 2019. Role of Platelet Size Revisited-Function and Protein Composition of Large and Small Platelets. *Thrombosis and haemostasis,* 119(3), 407–420. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1677875>
- Henry, B.M, de Oliveira, M.H.S., Benoit, S., Plebani, M., Lippi, G. 2020. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1021-1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369. PMID: 32286245.
- He, F., Luo, Q., Lei, M., Fan, L., Shao, X., Huang, G., Zeng, J., Zhao, Z., Qin, S., Yang, Z., Yu, N., Yang, L., & Cao, J. 2020. Risk factors for severe cases of COVID-19: a retrospective cohort study. *Aging,* 12(15), 15730–15740. <https://doi.org/10.18632/aging.103803>
- Hille, L., Lenz, M., Vlachos, A., Grüning, B., Hein, L., Neumann, F. J., Nührenberg, T. G., & Trenk, D. 2020. Ultrastructural, transcriptional, and functional differences between human reticulated and non-reticulated platelets. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH,* 18(8), 2034–2046. <https://doi.org/10.1111/jth.14895>
- Hoffbrand, A.V., Moss, P.A.A. 2013. Kapita selekta hematologi, penerjemah, Brahm U. Pendit BP FKUI.
- Hong, KH, Kim, MJ, Lee, KW, Park, KU, Kim, HS, Song, J., 2009. Platelet count evaluation using three automated haematology analyzers compared with the immunoplatelet reference method, and estimation of possible inadequate platelet transfusion. *International Journal of Laboratory Hematology ,* 31 (3), 298-306. DOI:10.1371/journal.pone.0141311

- Hosmer, D. W., Jr., and S. Lemeshow. 2000. Goodness-of-fit tests for the multiple logistic regression model. *Communications in Statistics: Theory and Methods, Part A* 9: 1043–1069. *Applied Logistic Regression*. 2nd ed. New York: Wiley.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X. 2020, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Hui, P., Cook, D.J., Lim, W. 2011. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest*. 2011; 139(2):271–278.
- Hvas A. M. 2016. Platelet Function in Thrombosis and Hemostasis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 42(3), 183–184. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1572329>
- Jean-Claude, O., Jacques, J., Jean-Marie, S. 1997. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis, *Clinical Chemistry*, Volume 43, Issue 6, 1 June 1997, Pages 1072-1076, <https://doi.org/10.1093/clinchem/43.6.1072>
- Kanika, V & Anjana, M. 2019. Genetics of platelet traits in ischaemic stroke: focus on mean platelet volume and platelet count, *International Journal of Neuroscience*, 129:5, 511-522, DOI: 10.1080/00207454.2018.1538991
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2022. Penyakit Infeksi Emerging, Media Informasi Resmi Terkini (<https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19>, diakses pada 02 November 2022)
- Khalid, A., Saeed, S., Rehan, M., Arif, N., 2021. Platelet Indices as Potential Monitoring Biomarkers in COVID-19: A New Hope. <https://doi.org/10.37939/JRMC.V25I1.1580>
- Kiswari, R. 2014. Hematologi dan Transfusi. *Erlangga*. Jakarta
- Korniluk, A., Koper-Lenkiewicz, O. M., Kamińska, J., Kemona, H., & Dymicka-Piekarska, V. 2019. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators of inflammation*, 2019, 9213074. <https://doi.org/10.1155/2019/9213074>
- Leffondre, K., Abrahamowicz, M., Regeasse, A., Hawker, G. A., Badley, E. M., McCusker, J., Belzile, E. 2004. Statistical measures were proposed for identifying longitudinal patterns of change in quantitative health indicators. *Journal of clinical epidemiology*, 57(10), 1049–1062. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2004.02.012>

Lei, F., Liu, Y.M., Zhou, F., Qin, J.J., Zhang, P., Zhu, L., Zhang, X.J., Cai, J., Lin, L., Ouyang, S., Wang, X., Yang, C., Cheng X, Liu W, Li H, Xie J, Wu B, Luo H, Xiao F, Chen J, Tao L, Cheng G, She ZG, Zhou J, Wang H, Lin J, Luo P, Fu S, Zhou J, Ye P, Xiao B, Mao, W., Liu, L., Yan, Y., Liu, L., Chen, G., Li, H., Huang, X., Zhang, B.H., Yuan, Y., 2020. Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology*. 2020 Aug;72(2):389-398. doi: 10.1002/hep.31301. PMID: 32359177; PMCID: PMC7267515.

Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2020.  
Pedoman Pemeriksaan SARS-CoV-2 bagi petugas Laboratorium

Liang, J., Nong, S., Jiang, L., Chi, X., Bi, D., Cao, J., Mo, L., Luo, X., Huang, H. 2021. Correlations of disease severity and age with hematology parameter variations in patients with COVID-19 pre- and post-treatment. *Journal of clinical laboratory analysis*, 35(1), e23609.  
<https://doi.org/10.1002/jcla.23609>

Li, Y., Chen, M., Cao, H., Zhu, Y., Zheng, J., & Zhou, H. 2013. Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response. *Microbes and infection*, 15(2), 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2012.10.008>

Lin, S., Mao, W., Zou, Q., Lu, S., & Zheng, S. 2021. Associations between hematological parameters and disease severity in patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of clinical laboratory analysis*, 35(1), e23604.  
<https://doi.org/10.1002/jcla.23604>

Liu, Y., Sun, W., Guo, Y., Chen, L., Zhang, L., Zhao, S. 2020. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: retrospective cohort study. *Platelets*. May;31(4):490–6.

Lorenzo, A.G.C., Francesco, G., Paolo, G., Daniela, D.G., Angelo, G., Mauro, F., Fausto, S., Lucia, T., Francesco, C., Vittorio, M., Agostino, R., Angelo, T., Andreina, B. 2020. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2, *Journal Of Infection*, 81

Marik, P. E., Iglesias, J., Varon, J., Kory, P. 2021. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 35, 20587384211048026.  
<https://doi.org/10.1177/20587384211048026>

Mertoglu, C., Huyut, M.T., Arslan, Y., Ceylan, Y., Coban, T.A. 2021. How do routine laboratory tests change in coronavirus disease 2019? *Scand J Clin Lab Invest*. 2021 Feb;81(1):24-33. doi: 10.1080/00365513.2020.1855470. Epub 2020 Dec 20. PMID: 33342313.

Mindray, S. 2018. BC-5380 Auto Hematology Analyzer For this Operator's Manual, Bio-medical Electronics Co., Ltd, All rights Reserved the issued Date is 2012-11.

Milenkovic, J., Djindjic, B., Djordjevic, B., Stojiljkovic, V., Stojanovic, D., Petrovic, S., Matejic, I. 2022. Platelet-derived immuno-inflammatory indices show best performance in early prediction of COVID-19 progression. *J Clin Lab Anal.* 2022 Sep;36(9):e24652. doi: 10.1002/jcla.24652. *Epub 2022 Aug 10. PMID: 35949002; PMCID: PMC9459290.*

Miller, J.L., Rao, A.K. 2016. Platelet disorders and von willebrand disease. Dalam: Henry JB, McPherson RA, Pincus MR, penyunting. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Edisi ke-23. Philadelphia: *Saunders Elsevier*. hlm. 812-33.

Muttaqin, D., Kowalak, J. P., Welsh, W., David P. Jaya., Lydia I. Mandera, Ramadhani, D. 2009. *Buku pegangan uji diagnostik: (Handbook of diagnostic tests)* (Ed. 3.). Jakarta: EGC.

Nadya Aulia Rahmadhanty., Yani Triyani., 2022. Peran Parameter Trombosit sebagai Biomarker Keparahan dan Prognosis Pasien Coronavirus Disease 2019, *Jurnal Riset Kedokteran (JRK)*, DOI : <https://doi.org/10.29313/jrk.vi.778>

Naim, S., 2020. Aktivitas Hidup COVID-19. [Online] diakses pada 09 oktober 2022. Available: <https://majalah.tempo.co/read/ilmu-dan-teknologi/160086/mengapa-virus-corona-bisa-ber-tahan-hidup-di-aerosol-dan-permukaan>

Noris, P., Melazzini, F., Balduini, C.L. 2016. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? *Platelets*, 27, 607 - 612.

Nugraha, G. 2017. Panduan Pemeriksaan Laboratorium Hematologi Dasar, *CV Trans Info Media*.

Nugraha, G. 2022. Teknik Pengambilan dan Penanganan Spesimen Darah Vena Manusia Untuk Penelitian, *Lipi Press-Jakarta*.

Ozder, A. 2020. A novel indicator predicts 2019 novel coronavirus infection in subjects with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 166:108294. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108294> 6.

Ozcelik, N., Ozyurt, S., Yilmaz Kara, B., Gumus, A., Sahin, U. 2021. The value of the platelet count and platelet indices in differentiation of COVID-19 and influenza pneumonia. *Journal of medical virology*, 93(4), 2221–2226. <https://doi.org/10.1002/jmv.26645>

- Park, Y., Schoene, N., Harris, W. 2002. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*, 13(5-6), 301-306.
- Patrucco, F., Gavelli, F., Shi, R., De Vita, N., Pavot, A., Castello, L. M., Ravanini, P., Balbo, P. E. 2020. Coronavirus disease 2019 outbreak. *Panminerva medica*, 62(2), 73–74. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.20.03897-5>
- Patterson, B.K., Francisco, E.B., Yogendra, R. 2021. Persistence of SARS CoV-2 S1 protein in CD16+ monocytes in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 months post-infection. *bioRxiv*
- Perez, G.F., Romanyk, J., Gomez, H.P., Arroyo, T., Perez, T.R., Linares, M., Perez, R.I., Labrador, B.A., Moya, G.H., Ruiz, A.M.J., Cuadros, G.J. 2021. Diagnostic performance of CerTest and Panbio antigen rapid diagnostic tests to diagnose SARS-CoV-2 infection. *J Clin Virol*. 2021 Apr;137:104781. doi: 10.1016/j.jcv.2021.104781. *Epub 2021 Feb 21*. PMID: 33639492; PMCID: PMC7897407.
- Perera, R. A. P. M., Ko, R., Tsang, O. T. Y., Hui, D. S. C., Kwan, M. Y. M., Brackman, C. J., To, E. M. W., Yen, H. L., Leung, K., Cheng, S. M. S., Chan, K. H., Chan, K. C. K., Li, K. C., Saif, L., Barrs, V. R., Wu, J. T., Sit, T. H. C., Poon, L. L. M., Peiris, M. 2021. Evaluation of a SARS-CoV-2 Surrogate Virus Neutralization Test for Detection of Antibody in Human, Canine, Cat, and Hamster Sera. *Journal of clinical microbiology*, 59(2), e02504-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.02504-20>
- Persatuan Dokter Paru Indonesia (PDPI). 2020. *Jurnal Respirologi Indonesia Tahun 2020*, Jakarta.
- Pogorzelska, K., Krętowska, A., Krawczuk, R.M., Sawicka, Z.M. 2020. Characteristics of platelet indices and their prognostic significance in selected medical condition - a systematic review. *Adv Med Sci*. 2020 Sep;65(2):310-315. doi: 10.1016/j.advms.2020.05.002. *Epub 2020 Jun 4*. PMID: 32505856.
- Prameswari, A., Iskandar, A., Wafi, M. 2018. Jumlah Rerata Trombosit Dan Plateletcrit (MPV dan PCT) Sebagai Prediktor Syok Pada Anak Yang Terinfeksi Dengue Di Rs Dr. Saiful Anwar Malang. *Majalah Kesehatan FKUB*, 5(3), 153-159.
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z. 2020. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020. DOI:10.1093/cid/ciaa248
- Qu, R., Ling, Y., Zhang, Y.H.Z. 2020. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*.

- Quispe Pari, J.F., Gonzales Zamora, J.A., Munive Dionisio, J., Castro Contreras, C., Villar Astete, A., Kong Paravicino, C., Vilcapoma Balbin, P., Hurtado Alegre, J. 2022. Mean Platelet Volume as a Predictor of COVID-19 Severity: A Prospective Cohort Study in the Highlands of Peru. *Diseases*, 2022, 10, 22. <https://doi.org/10.3390/diseases10020022>
- Sachdev, R., Tiwari, A.K., Goel, S., Raina, V., Sethi, M. 2014. Establishing biological reference intervals for new platelet parameters (immature platelet fraction, high immature platelet fraction, platelet distribution width, platelet large-cell ratio, platelet-X, plateletrit, and platelet distribution width) and their correlation with each other. *Microbiol J Pathol India* 2014;57:231-5. <http://dx.doi.org/10.4103/0377-4929.134676>.
- Sahin, M., Duru, N.S., Elevli, M., Civilibal, M. 2017. Assessment of platelet parameters in children with pneumonia. *J Pediatr Inf* 11(3):e106–e112
- Seyit, M., Avci, E., Nar, R., Senol, H., Yilmaz, A., Ozen, M. 2020. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 20];40:110–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.11.058>
- Shankaralingappa, A., Tummidi, S., Arun Babu, T. 2022. Diagnostic value of platelet indices in COVID 19 infection: a case-control study from a single tertiary care center. *Egypt J Intern Med* 34, 35 (2022). <https://doi.org/10.1186/s43162-022-00123-x>
- Sherwood, L. 2014. Human Physiology: from Cells to Systems. *Edisi ke-9*. Belmont, CA: Brooks Cole. hlm. 405-12.
- Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X., Bucci, E., Piacentini, M., Ippolito, G., & Melino, G. 2020. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell death and differentiation*, 27(5), 1451–1454. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
- Smyth, S. S. 2013. Platelet structure and function in hemostasis and thrombosis. In *Wintrobe's Clinical Hematology: Thirteenth Edition* (pp. 389-410).
- Susilo Adityo., Cleopas. M.R., Wijaksono, C., Santoso, W.D., Yulianti, M., Kurniawan, H., Sinto, R., Singh, G., Nainggolan, L., Juwita, E., Chen, K., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, C.O.M., Yunihastuti, E. 2020. Coronavirus Disease-2019: Tinjauan Litelatur Terkini. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (28 Oktober 2020).

- Takeyama, H., Mizushima, T., Iijima, H., Shinichiro, S., Uemura, M., Nishimura, J. 2015. Platelet activation markers are associated with Crohn's disease activity in patients with low Creactive protein. *Dig Dis Sci* 2015;60:3418-23. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-015-3745-2>.
- Tay, M.Z., Poh, C.M., Rénia, L., MacAry, P.A., Ng, L.F.P. 2020. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8. *Epub* 2020 Apr 28. PMID: 32346093; PMCID: PMC7187672.
- Thachil, J. 2015. Platelets in inflammatory disorders: a pathophysiological and clinical perspective. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:572-81. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1556589>
- Tian, S., Zhu, X., Sun, X. 2020. Model Prognostik untuk Memprediksi Kesembuhan Pasien COVID-19 Berdasarkan Temuan Laboratorium Longitudinal. *Virol. Dosa.* 35 , 811–819(2020). <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00317-z>
- Tu, Y.F., Chien, C.S., Yarmishyn, A.A., Lin, Y.Y., Luo, Y.H., Lin, Y.T. 2020. A review of sars-cov-2 and the ongoing clinical trials. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7)
- Ulhaq, Z.S., Soraya, G.V. 2020. “Interleukin-6 As a Potential Biomarker of COVID-19 Progression,” *Natl. Libr. Med.*, vol. 50, no. 4, pp. 382–383,2020.
- Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. 2020. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England journal of medicine*, 382(16), 1564–1567. <https://doi.org/10.1056/NEJM2004973>
- Vagdatli, E., Gounari, E., Lazaridou, E., Katsibourlia, E., Tsikopoulou, F., Labrianou, I. 2010. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*, 14(1), 28.
- Velez, J.L. 2018. Is mean platelet volume a predictor of death in septic patients? Literature review. *Revista Medica Herediana* [Internet]. 12Jul.2018 [dikutip 7 Nov.2022];29(2):116. <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/3353>

- Victor, M.C., Olfert, L., Marco Kaiser., Richard, M., Adam Meijer., Daniel, K.W.C., Tobias Bleicker., Sebastian Brünink., Julia Schneider., Marie, L.S., Daphne, G.J.C.M. Bart, L.H., Bas van der Veer., Sharon van den Brink., Lisa Wijsman., Gabriel Goderski., Jean, L.R., Joanna Ellis., Maria Zambon., Malik Peiris., Herman Goossens., Chantal Reusken., Marion, P.G.D. 2020. Detection of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) by Real Time RT-PCR, *Journal Eurosurveillance*
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., Peng, Z. 2020. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China, *The Journal of the American Medical Association*, 323(11), 1-3, 1061-1069.  
doi:10.1001/jama.2020.1585
- Wang, Z., Qiang, W., Ke, H. 2020. Handbook of 2019-nCoV Pneumonia control and prevention, *Hubeiscience and technolog*, press, china
- Williams, E.I.N., Chong, B. 2020. Detection of SARS-CoV-2 in saliva : implications for specimen transport and storage, *J Med Microbiol*, 70(2):jmm001285
- Wei., Pei-Fang : Editor(s). 2020, Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chinese Medical Journal* 133(9):p 1087-1095, May 5, 2020. | DOI: 10.1097/CM9.0000000000000819
- World Health Organization (WHO). 2020. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: Interim Guidance, Geneva.
- World Health Organization (WHO). 2021. COVID-19 Clinical Management: Living Guidance. Available online: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1> (accessed on 02 desember 2021).
- World Health Organization (WHO). 2020. COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization, (<https://covid19.who.int/cases>, diakses pada 02 November 2022)
- World Health Organization. 2020. Tes Diagnostik untuk SARS-CoV-2.
- World Health Organization. 2020. Sarana penggunaan tes imunodiagnostik di fasylankes (*point of care*) untuk COVID-19.
- Wu, F., Wang, A., Liu, M., Wang, Q., Chen, J., Xia, S. 2020. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. medRxiv 2020.03.30.20047365;  
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.2004736>

- Wu, J.T., Leung, K., Bushman, M., Kishore, N., Niehus, R., De Salazar., P. M Cowling., B.J Lipstik., M., Leung, G.M. 2020. Estimating the clinical severity of COVID-19 from transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat. Med.* 2020, 26, 506–510.
- Wyllie, A.L., Fournier, J., Casanova, M.A. 2020., Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in Covid-19 patients than nasopharyngeal swabs. *N Engl J Med April 1-12*
- Xu, H.M., Liu, J., Gu, C.G., Zhang, J.D., Liu, M.R., Yuan, F.L., Liu, S.Y. 2021. Expressions of MPV, P-LCR and NLR in patients with novel coronavirus disease-2019. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]*, 55(7), 890–895.  
<https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20200705-00973>
- Xu, P., Zhou, Q., Xu, J. 2020. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol. Jun;99(6):1205-1208. doi: 10.1007/s00277-020-04019-0. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32296910; PMCID: PMC7156897.*
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., Shang, Y., 2020. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med. 2020 May;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):e26. PMID: 32105632; PMCID: PMC7102538.*
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J. 2020. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med. 2020;8(5):475–481*
- Yufei, Y., Mingli, L., Xuejiao, L., Xuemei, D., Yiming, J., Qin, Q. 2020. Utility of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein level for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Scand J Clin Lab Invest [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 20];80(7):536–40. Available from:*  
<https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1803587>
- Yin, S., Huang, M., Li, D., & Tang, N. 2021. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *Journal of thrombosis and thrombolysis, 51(4)*, 1107–1110.  
<https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>
- Yuki, K., Fujiogi, M., Koutsogiannaki, S. 2020. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol [Internet]. Jun 1 ;215:108427. Available from: /pmc/articles/PMC7169933/*

- Yusra., Pangestu, N. 2020. Pemeriksaan Laboratorium pada Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Jakarta: Dapartemen Klinik, FK UI/RSUP CiptoMangunkusumo, *Medica Hospitalia*, Vol 7 (1A) = 304-319 Diambil dari: <https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.472> (28 Oktober 2022)
- Zhang, J., Don, X., Cao, Y. 2020. Karakteristik klinis 140 pasien terinfeksi SARS-CoV-2 di Wuhan, China *Alergi.*; 75 (7) : 1730 – 1741 . doi:10:1111/all.14238
- Zhang, C., Wang, X., Li, S. 2019. NKG2A is a NK cell exhaustion checkpoint for HCV persistence. *Nat Commun.* 2019;10:1–11.
- Zhang, S., Cui, Y.L., Diao, M.Y., Chen, D.C., Lin, Z.F. 2015. Penggunaan indeks trombosit untuk menentukan keparahan penyakit dan memprediksi prognosis pada pasien sakit kritis. *Chin Med J* 2015;128:2012-18. <http://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.161346>
- Zhou, W., Xu, X., Chang, Z., Wang, H., Zhong, X., Tong, X., Liu, T., Li, Y. 2021. The dynamic changes of serum IgM and IgG against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2021 Feb;93(2):924-933. doi: 10.1002/jmv.26353. *Epub* 2020 Sep 28. PMID: 32706425; PMCID: PMC7404900.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X. 2019. A novel coronavirus from patients with pneumonia in china, *The New England Journal of Medicine*,382