

**KORELASI PENURUNAN JUMLAH TROMBOSIT DENGAN *OUTCOME***  
**PASIEN COVID-19**  
**(Studi *Cross Sectional* pada Pasien Rawat Inap Rumah Sakit**  
**Islam Sultan Agung Semarang)**

**Skripsi**

Untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

**Serly Rachmawati**

**30101900179**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG**  
**SEMARANG**  
**2022**

**SKRIPSI KORELASI PENURUNAN JUMLAH TROMBOSIT DENGAN  
OUTCOME PASIEN COVID-19**

**(Studi Cross Sectional pada Pasien Rawat Inap Rumah Sakit  
Islam Sultan Agung Semarang)**

Dipersiapkan dan disusun oleh:

**Serly Rachmawati**

**30101900179**

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Pada tanggal 3 Januari 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I



**Dr. dr. Hj. Danis Pertiwi, M.Si. Med., SpPK**

Pembimbing II



**dr. H. Sampurna M.Kes.**

Anggota Tim Penguji I



**dr. Rahayu, SpMK, M.Biomed**

Anggota Tim Penguji II



**Dr. dr. Puijati Abbas, Sp.A**

Semarang, 3 Januari 2022

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



**Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, SpKE, S.H**

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Serly Rachmawati

NIM : 30101900179

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

**KORELASI PENURUNAN JUMLAH TROMBOSIT DENGAN *OUTCOME***

**PASIEN COVID-19"**

**(Studi *Cross Sectional* pada Pasien Rawat Inap Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 3 Januari 2023



MENYERAHKAN  
TIM REVISI  
ADAKOC319/00593

Serly Rachmawati

## PRAKATA

Assalamualaikum wr.wb.

Alhamdulillah rabbil'alamin, puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya penulis diberikan kesehatan dan kekuatan sehingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul, **“KORELASI PENURUNAN JUMLAH TROMBOSIT DENGAN *OUTCOME* PASIEN COVID-19 (Studi *Cross Sectional* pada Pasien Rawat Inap Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)”** Karya tulis ilmiah ini merupakan syarat mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dan keterbatasan yang dimiliki penulis. Penulis mendapatkan banyak bantuan, dorongan, bimbingan, dan arahan dari berbagai pihak dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam proses perizinan data-data.
2. Dr. dr. Hj. Danis Pertiwi, M.Si. Med., Sp.PK selaku dosen Pembimbing I yang telah menyempatkan waktu, tenaga, ilmu, dan kesabarannya dalam membimbing saya dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini hingga dapat terselesaikan.
3. dr. H. Sampurna M.Kes., selaku dosen Pembimbing II yang telah menyempatkan waktu, tenaga, ilmu, dan kesabarannya dalam

membimbing saya sehingga penyusunan karya tulis ilmiah ini dapat selesai.

4. dr. Rahayu, Sp.MK, M.Biomed selaku dosen Penguji I yang telah memberi nasihat, masukan, serta arahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah.
5. Dr. dr. Pujiati Abbas, Sp.A selaku dosen Penguji II yang telah memberi nasihat, masukan, serta arahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
6. Orang tua saya Bapak K. Moch Bisri Dimiyati dan Ibu Hj. Endang Herawati S.H. yang selalu memberikan doa, semangat, memberi dukungan baik moral dan materiil serta motivasi dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah.
7. Saudara saya Muhammad Faqih Jauhari Alawi, Septafiana Isna Safitri dan Safira Nadhira Agmawati yang memberi dukungan, motivasi serta bantuan dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
8. Teman saya Devina Fitriani Cahyaningrum, Fitri Wulandari, Intan Noor Laily, Qonita Alya Mumtaza, dan Sania Anggi Nirwana yang selalu memberikan dukungan, motivasi, dan bantuan untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
9. Kepala Bagian Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang beserta seluruh staf dan jajarannya yang telah memfasilitasi pengambilan data dari awal sampai selesai.

10. Seluruh pihak yang telah membantu saya untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

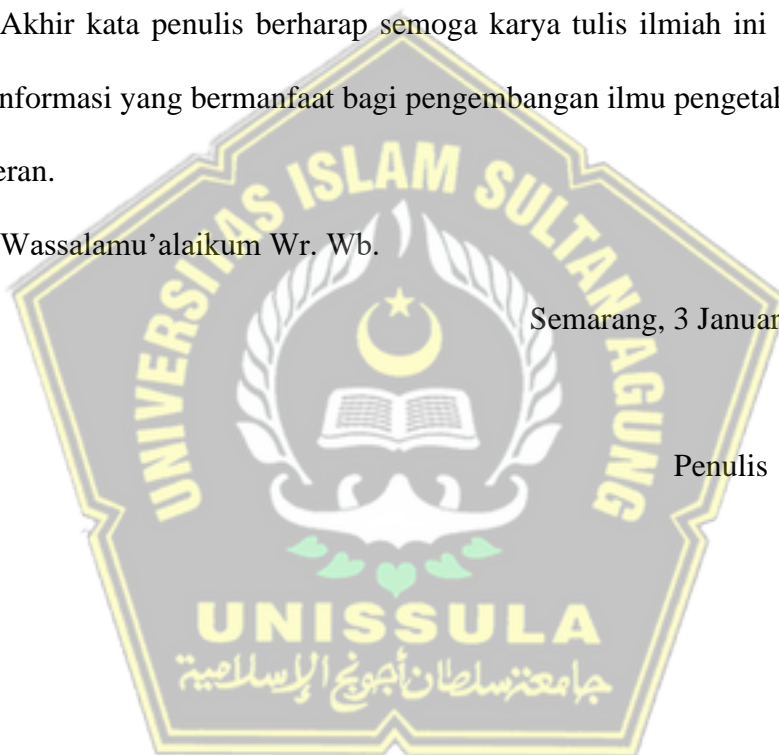
Semoga Allah SWT, meridhoi dan membalas semua kebaikan serta bantuan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih sangat terbatas dan jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan.

Akhir kata penulis berharap semoga karya tulis ilmiah ini dapat menjadi bahan informasi yang bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, 3 Januari 2022

Penulis



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>SURAT PERNYATAAN</b> .....	ii
<b>PRAKATA</b> .....	iv
<b>DAFTAR ISI</b> .....	ii
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	v
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	vi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	vii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	viii
<b>INTISARI</b> .....	1
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	2
1.1. Latar Belakang .....	2
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Teoritis .....	5
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
2.1. COVID-19 .....	6
2.1.1. Gambaran Umum .....	6
2.1.2. Patogenesis .....	7
2.1.3. Faktor Risiko .....	9
2.1.4. Diagnosis .....	11
2.2. Penurunan Jumlah Trombosit.....	12
2.2.1. Gambaran Umum .....	12
2.2.2. Peran Jumlah Trombosit dalam COVID-19 .....	13
2.2.3. Faktor yang Mempengaruhi Penurunan Jumlah Trombosit .....	13
2.3. <i>Outcome</i> Pasien COVID-19 .....	15

2.4.	Hubungan Penurunan Jumlah Trombosit dengan <i>Outcome</i> Pasien COVID-19	16
2.5.	Kerangka Teori .....	18
2.6.	Kerangka Konsep.....	19
2.7.	Hipotesis .....	19
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....</b>		<b>20</b>
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	20
3.2.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	20
3.2.1.	Variabel .....	20
3.2.1.1.	Variabel Bebas .....	20
3.2.1.2.	Variabel Tergantung.....	20
3.2.2.	Definisi Operasional.....	20
3.2.2.1.	Penurunan Jumlah Trombosit.....	20
3.2.2.2.	<i>Outcome</i> Pasien .....	21
3.3.	Populasi dan Sampel.....	21
3.3.1.	Populasi Penelitian .....	21
3.3.1.1.	Populasi Target.....	21
3.3.1.2.	Populasi Terjangkau .....	21
3.3.2.	Sampel Penelitian.....	21
3.3.2.1.	Kriteria Inklusi .....	22
3.3.2.2.	Kriteria Eksklusi.....	22
3.3.2.3.	Besar Sampel.....	22
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian .....	24
3.4.1.	Instrumen Penelitian.....	24
3.4.2.	Bahan Penelitian.....	24
3.5.	Cara Penelitian.....	24
3.6.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	24
3.6.1.	Tempat.....	24
3.6.2.	Waktu .....	25
3.7.	Alur Penelitian .....	25



3.8. Analisis Data.....	25
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>27</b>
4.1. Hasil Penelitian.....	27
4.1.1 Karakteristik Pasien.....	27
4.1.2 Gambaran Penurunan Jumlah Trombosit.....	30
4.1.3 Korelasi penurunan jumlah trombosit dengan <i>outcome</i> pasien COVID-19	31
4.2. Pembahasan.....	32
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>37</b>
5.1. Kesimpulan.....	37
5.2. Saran.....	37
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>38</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>41</b>



## DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Disease Syndrome</i>
BAL	: <i>Lavage Bronchoalveolar</i>
COVID-19	: <i>Corona Virus Disease 2019</i>
DNA	: <i>Asam Deoksiribonukleat</i>
IPF	: <i>Immature Platelet Fraction</i>
MPV	: <i>Mean Platelet Volume</i>
PRRs	: <i>Pattern Recognition Reseptors</i>
RNA	: <i>Asam Ribonukleat</i>
RT-PCR	: <i>Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SARS-CoV-2	: <i>Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembran Serin Protease 2</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1.</b> Patogenesis COVID-19 .....	7
<b>Gambar 2.2</b> Hubungan Penurunan Jumlah Trombosit dengan <i>Outcome</i> .....	16
<b>Gambar 2.3.</b> Kerangka Teori .....	18
<b>Gambar 2.4.</b> Kerangka Konsep .....	19
<b>Gambar 2.5.</b> Alur Penelitian .....	25



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.1</b> Rentang nilai r .....	26
<b>Tabel 4.1</b> Gambaran karakteristik subjek COVID-19 menurut <i>outcome</i> .....	27
<b>Tabel 4.2</b> Gambaran penurunan jumlah trombosit dan <i>outcome</i> pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang.....	31
<b>Tabel 4.3</b> Korelasi penurunan trombosit dengan <i>outcome</i> Pasien COVID-19.....	31



## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Distribusi karakteristik pasien menurut <i>outcome</i> pasien COVID-19 .....	41
<b>Lampiran 2.</b> <i>Ethical Clearance</i> .....	58
<b>Lampiran 3.</b> Surat Izin Penelitian.....	59
<b>Lampiran 4.</b> Surat Selesai Penelitian.....	61



## INTISARI

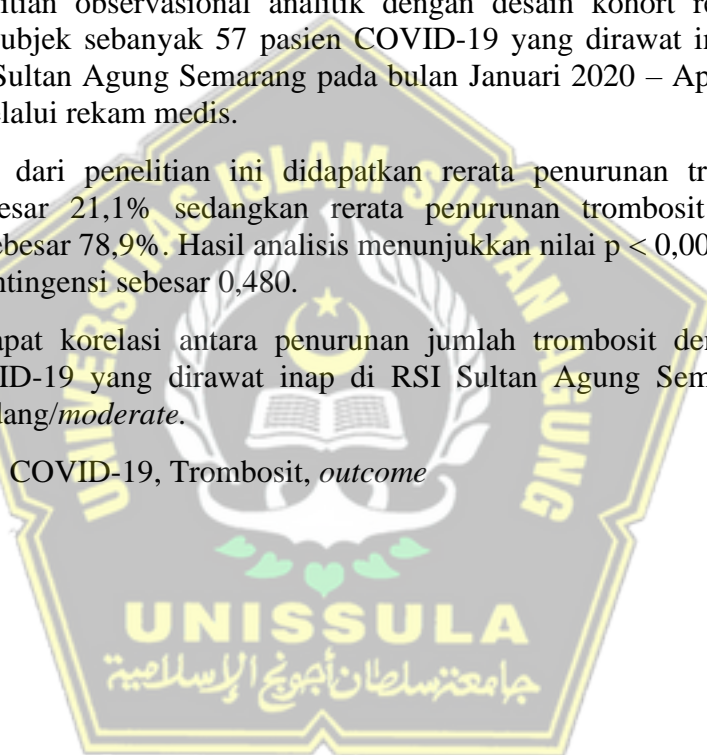
Trombosit merupakan salah satu parameter hematologi yang rutin untuk digunakan sebagai skrining awal menentukan prognosis COVID-19. Pada pasien COVID-19 dengan derajat yang semakin memberat akan disertai dengan penurunan jumlah trombosit. Penelitian terkait korelasi antara penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap masih terbatas. Tujuan penelitian ini yaitu mengetahui korelasi antara penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien rawat inap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Penelitian observasional analitik dengan desain kohort retrospektif ini melibatkan subjek sebanyak 57 pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Januari 2020 – April 2021. Data diperoleh melalui rekam medis.

Hasil dari penelitian ini didapatkan rerata penurunan trombosit yang sembuh sebesar 21,1% sedangkan rerata penurunan trombosit pasien yang meninggal sebesar 78,9%. Hasil analisis menunjukkan nilai  $p < 0,001$  dengan nilai koefisien kontingensi sebesar 0,480.

Terdapat korelasi antara penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang dengan tingkatan sedang/*moderate*.

**Kata Kunci:** COVID-19, Trombosit, *outcome*



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

*Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) disebabkan karena *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Pada awal 2020 negara di seluruh dunia dikejutkan dengan adanya wabah virus baru yaitu COVID-19 (WHO, 2020). COVID-19 dapat menyebabkan komplikasi pada faktor hematologi, salah satunya penurunan jumlah trombosit. Trombosit berperan sebagai kekebalan bawaan yaitu berinteraksi dengan patogen termasuk bakteri dan virus melalui beberapa reseptor permukaan trombosit (Zhu *et al.*, 2021). Penurunan jumlah trombosit dapat digunakan sebagai penentu infeksi virus yang digunakan sebagai indikator *outcome* pasien COVID-19 dengan mengkaitkan fungsi pernapasan yang buruk pada pasien kritis COVID-19. Saat ini penelitian tentang penurunan jumlah trombosit yang berkaitan dengan *outcome* pasien COVID-19 masih terbatas (Pertiwi, Nisa and Aulia, no date).

Penyebaran COVID-19 sangat cepat dan luas hingga berbagai negara yaitu Australia, Eropa, Timur Tengah, Amerika Utara, Asia Tenggara dan hampir seluruh negara di seluruh dunia (Priscilia *et al.*, 2020). Indonesia merupakan salah satu dari sekian banyak negara yang terjangkit COVID-19. Indonesia terkonfirmasi data kasus positif sebanyak 6.084.063 dengan kasus meninggal 156.728. Data kasus pasien COVID-19 di Jawa Tengah hingga saat ini mencapai 627.622 dengan kasus meninggal sebanyak 33.182 dan

penyumbang kasus terbesar adalah Kota Semarang sebesar 104.891 kasus positif. Hasil data yang tercatat tersebut tentu sangat mengkhawatirkan dan memberikan dampak yang merugikan di berbagai bidang terutama kesehatan jika tidak segera ditangani (Dinas kesehatan Jawa Tengah, 2022).

SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel epitel saluran napas yang melapisi alveoli. Beberapa penelitian pada pasien COVID-19 dengan derajat sedang sampai kritis menunjukkan respon imun yang terganggu sehingga terjadi inflamasi sistemik (Hematol *et al.*, 2020). Respon dari sistem imunitas akibat adanya inflamasi sistemik adalah penurunan jumlah trombosit. (Zhu *et al.*, 2021). Hasil penelitian di Wuhan tentang penurunan jumlah trombosit dengan prognosis pasien COVID-19 menunjukkan bahwa badai sitokin akibat inflamasi sistemik menyebabkan penghancuran sel progenitor sumsum tulang sehingga mengganggu produksi trombosit. Mekanisme lain penurunan jumlah trombosit dapat disebabkan oleh autoantibodi yang menyebabkan konsumsi trombosit (Zhao *et al.*, 2020). Penelitian lain di Wuhan tentang hubungan parameter trombosit dengan kematian pasien COVID-19 yaitu SARS-CoV-2 menyebabkan kerusakan jaringan paru dan trombosis di paru yang dapat meningkatkan konsumsi trombosit. Kapiler paru akan berubah sehingga mengakibatkan fragmentasi megakariosit paru dan megakariositopoiesis. Peningkatan konsumsi dan penurunan produksi trombosit dapat mempengaruhi trombotopenia (Liu *et al.*, 2020). Pentingnya mengidentifikasi penurunan jumlah trombosit untuk memprediksi kondisi pasien COVID-19 dikarenakan trombosit dapat berfungsi sebagai



sistem kekebalan bawaan yang menentukan fungsi pernapasan yang buruk pada pasien COVID-19 (Wool and Miller, 2021a).

Penelitian untuk mengetahui korelasi penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung menjadi pilihan yang tepat untuk mengetahui upaya lebih lanjut dan menggali informasi lebih dalam terkait korelasi penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19. Rumah Sakit Islam Sultan Agung merupakan salah satu rumah sakit rujukan pasien COVID-19 yang memiliki fasilitas pemeriksaan laboratorium lengkap dan jumlah tempat tidur yang khusus untuk perawatan pasien COVID-19. Lokasi yang strategis dan tersedianya fasilitas yang baik dari rumah sakit ini menjadi pilihan untuk dijadikan tempat penelitian.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Dari uraian di atas dapat dirumuskan masalah penelitian “Apakah korelasi penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang?”

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui korelasi penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran penurunan jumlah trombosit pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
2. Mengetahui gambaran *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
3. Menganalisis korelasi penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

### 1.4. Manfaat Penelitian

#### 1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber informasi kepada masyarakat dan pengembangan ilmu kepada lembaga pendidikan lebih lanjut terkait korelasi penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19.

#### 1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar pertimbangan pemilihan pemeriksaan laboratorium dan tatalaksana pasien COVID-19 yang tepat untuk mencegah terjadinya kondisi pasien yang lebih berat.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

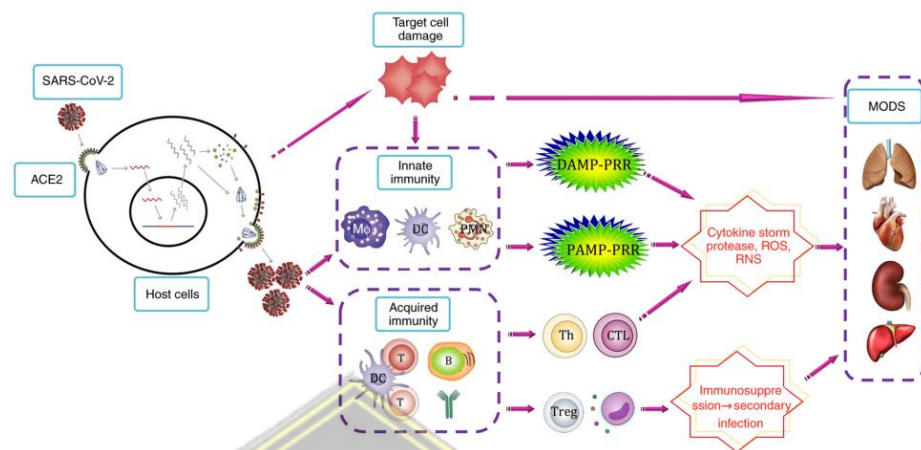
#### 2.1. COVID-19

##### 2.1.1. Gambaran Umum

COVID-19 merupakan penyakit dengan manifestasi klinis yang beragam. Pada COVID-19 ini dapat dibedakan menjadi infeksi asimtomatik atau presimptomatik, gejala ringan, gejala sedang, gejala berat dan gejala kritis. Pasien dengan infeksi asimtomatik atau presimptomatik didapatkan hasil positif pada pemeriksaan penunjangnya tetapi dilihat dari fisik pasien tidak ditemukan gejala apapun (Fitriani, 2020).

Gejala ringan didapatkan rasa tidak nyaman di tenggorokan, pusing, lemas, mual, muntah, diare, kehilangan kemampuan mengecap, demam dan batuk ringan. Pada gejala sedang ditandai adanya infeksi saluran nafas bawah dengan saturasi O<sub>2</sub> lebih dari 94% sedangkan gejala berat seperti gejala sedang tetapi saturasi O<sub>2</sub> kurang dari 94%. Seorang pasien COVID-19 dengan gejala kritis maka akan ditemui *Acute Respiratory Disease Syndrome* (ARDS) atau syok sepsis (Haq *et al.*, 2021).

## 2.1.2. Patogenesis



(Li *et al.*, 2021)

**Gambar 2.1.** Patogenesis COVID-19

Penularan dan patogenesis SARS-CoV-2 pada manusia tergantung dari interaksi antara virus dan sel inang tertentu. Pengenalan dan masuknya reseptor adalah langkah pertama infeksi virus dan penentu utama tropisme jaringan. Peningkatan afinitas pengikatan antara SARS-CoV-2 dan ACE2 berkorelasi dengan peningkatan penularan virus dan keparahan penyakit pada manusia. (Cao and Li, 2020). SARS-CoV-2 bisa ditularkan dari manusia ke manusia melalui tetesan dan kontak. Orang yang bergejala adalah sumber penyebaran COVID-19 yang paling sering. SARS-CoV-2 terutama menyebar melalui tetesan pernapasan dengan batuk atau bersin dari individu yang terinfeksi. Individu yang tetap tanpa gejala dapat menularkan virus (Ouassou *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 menyerang sel yang melapisi alveolus pada saluran pernapasan. Protein S pada SARS-CoV-2 akan berikatan dengan

reseptor ACE2 pada membran plasma sel tubuh manusia. *Coronavirus* melakukan duplikasi materi genetik dan protein untuk membentuk virion baru di permukaan sel, kemudian akan mengeluarkan genom RNA ke sitoplasma dan badan golgi yang akan ditranslasikan membentuk dua lipoprotein dan protein struktural untuk dapat bereplikasi. Antigen virus akan dipresentasikan ke *Antigen Presenting Cell (APC)* yang kemudian akan merespon sistem imun humoral dan seluler yang dimediasi oleh sel T dan sel B. Sistem imun humoral akan membentuk IgM dan IgG. Ig M akan hilang pada hari ke 12 sedangkan IgG akan bertahan lebih lama. DAMP dan PAMP berkontribusi pada disregulasi respon imun bawaan dan terlibat dalam pengembangan sindrom disfungsi multi organ di COVID-19. SARS-CoV-2 mengaktifkan PRR yang dapat menginduksi respon imun bawaan antivirus dan menyebabkan kerusakan sel serta disfungsi organ. Virus menghindari sistem imun dengan menginduksi vesikel membran ganda yang tidak memiliki *pattern recognition receptors (PRRs)* dan bereplikasi di dalam vesikel sehingga tidak bisa dikenali oleh sel imun (Ouassou *et al.*, 2020).

Pada pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 dengan kondisi klinis yang berat ditemukan jumlah limfosit, monosit, eosinophil dan basofil lebih rendah dibanding pasien COVID-19 dengan kondisi klinis ringan. Terjadi peningkatan mediator inflamasi (TNF- $\alpha$ , IL 1, IL6 dan IL 8) tetapi pada sel T helper, T supresor dan T

regulator mengalami penurunan. Pada *Acute Distress Respiratory Syndrome* (ADRS) pada pasien COVID-19 dapat memicu kematiannya karena peningkatan mediator proinflamatori yang tidak terkontrol (badai sitokin). Jumlah sel T CD 4 dan CD 8 dapat mengalami penurunan dan hiperaktivasi sehingga dapat memicu kerusakan paru dengan terbentuknya jaringan fibrosis yang akhirnya terjadi kegagalan fungsi paru (Levani, 2021).

Beberapa faktor dapat berkontribusi pada gangguan koagulasi pada pasien COVID-19. Status inflamasi persisten pada pasien COVID-19 yang parah dan kritis merupakan pemicu penting kaskade koagulasi. Sitokin tertentu termasuk IL-6 dapat mengaktifkan sistem koagulasi dan menekan sistem fibrinolitik. Cedera endotel paru dan perifer akibat serangan virus langsung merupakan penginduksi hiperkoagulasi. Cedera endotel paru dan perifer dapat mengaktifkan sistem koagulasi melalui paparan faktor jaringan dan jalur lainnya. Respon imun agresif dan koagulasi disfungsional dapat bertindak secara *feed-forward* menuju titik akhir yang tidak terkendali. Munculnya antibodi antifosfolipid juga dapat mengintensifkan koagulopati (Hospital, Period and August, 2022).

### **2.1.3. Faktor Risiko**

Faktor risiko insiden COVID-19 salah satunya adalah jenis kelamin pasien. Terdapat hubungan yang signifikan antara jenis kelamin pria dengan kematian (Djharuddin *et al.*, 2021a). ACE2 yang

merupakan koreseptor untuk masuknya virus SARS-CoV-2 ke dalam sel manusia yang berperan signifikan dalam patogenesis virus SARS-CoV-2. Ekspresi ACE2 lebih tinggi pada pria Asia. (Shaikh et al., 2021). Infeksi SARS-CoV-2 akan menyebabkan inflamasi pada pasien dan memicu sistem imun untuk menyerang antigen yang masuk sehingga dapat menyebabkan trombositopenia. (Ornelas-Ricardo and Jaloma-Cruz, 2020).

Kondisi pasien geriatri saat terpapar SARS-CoV-2 dapat meningkatkan badai sitokin karena geriatri memiliki kondisi *immunosenescence* (penurunan kekebalan pada usia tua). Berkurangnya imunitas pada lansia menyebabkan kerentanan terhadap infeksi saluran pernapasan karena berkurangnya penghalang mukosa, *mucociliary clearance*, respon imun dan adanya gangguan pernapasan terhadap mikroorganisme patogen. *Mucociliary clearance* berkurang karena penurunan jumlah dan aktivitas silia di saluran pernapasan bagian atas sehingga mengurangi kemampuan sistem pernapasan untuk menetralkan infeksi virus (Djharuddin *et al.*, 2021a). Kondisi pasien geriatri berbeda dengan usia pasien yang kurang dari 18 tahun. Pada pasien usia kurang dari 18 tahun memiliki sistem imun bawaan yang lebih aktif terhadap antigen dan mengalami peningkatan jumlah limfosit B, limfosit T, dan sel pembunuh alami yang digunakan sebagai mekanisme dalam melawan infeksi (Kang and Jung, 2020).

Pasien COVID-19 yang memiliki komorbiditas prognosinya lebih buruk seperti ARDS dan pneumonia dibandingkan dengan pasien tanpa riwayat hipertensi, obesitas, penyakit paru kronis, diabetes, kanker dan penyakit kardiovaskular (Priestnall *et al.*, 2020). Pada pasien COVID-19 dengan autoimun, produksi sitokin dan kemokin pro-inflamasi berlebihan yang dapat menyebabkan kerusakan organ dalam pada kasus kritis (Liu, Sawalha and Lu, 2021). Tingginya angka kematian pada pasien COVID-19 dikaitkan dengan kondisi komorbiditas yang ada sehingga penting untuk mengidentifikasi komorbiditas dan faktor risiko terkait dengan prognosis yang buruk di antara pasien COVID-19 (Djharuddin *et al.*, 2021a).

#### **2.1.4. Diagnosis**

Standar emas untuk diagnosis infeksi SARS-CoV-2 adalah identifikasi materi genetik virus dengan RT-PCR. RT-PCR adalah tes diagnostik yang menggunakan usap hidung, aspirasi trakea atau *lavage bronchoalveolar* (BAL) specimen. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi sensitivitas tes ini yaitu individu, prosedur pengumpulan, dan tehnik yang dilakukan (Pascarella *et al.*, 2020). Antibodi yang tidak terdeteksi belum tentu menjelaskan tidak adanya kontak atau perlindungan terhadap virus, karena mungkin ada kekebalan seluler spesifik yang efisien tanggap. Oleh karena itu, tes negatif pada pasien dengan gambaran klinis yang khas tidak menghilangkan kemungkinan COVID-19 (Goudouris, 2021).



Pemeriksaan untuk mendeteksi COVID-19 agar mendapatkan hasil yang akurat dan tepat harus mengkombinasikan beberapa pemeriksaan misalnya pemeriksaan RT-PCR, CT-Chest dan Rapid Test. Pemeriksaan D-Dimer, darah rutin, dan hitung jumlah trombosit juga perlu ditambahkan untuk mencegah komplikasi pada pasien (Famung Halmar, 2020).

## **2.2. Penurunan Jumlah Trombosit**

### **2.2.1. Gambaran Umum**

Trombosit yaitu fragmen sitoplasma megakariosit yang terbentuk di sumsum tulang (Lestari, 2019). Trombosit memiliki berbagai fungsi yaitu sebagai sumbatan pada proses homeostasis, menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah dengan menghasilkan zat kimia tertentu, sebagai fagositosis (pertahanan non spesifik), sumber pembentukan prothrombin, pembekuan darah dan sebagainya. Jumlah normal trombosit dalam darah adalah  $140.000-450.000/\text{mm}^3$  (Garini *et al.*, 2013).

Hitung trombosit dapat dilakukan dengan cara langsung dan tidak langsung. Cara langsung dengan manual dan otomatis. Cara manual memiliki kekurangan yaitu ketelitian dan ketepatannya kurang baik dikarenakan ukuran trombosit yang kecil, mudah pecah dan cenderung membentuk gumpalan sehingga mudah melekat pada permukaan asing serta sulit dibedakan dari partikel lainnya. Pada cara otomatis dipakai

alat *electronic particle counter* sehingga untuk ketelitian dan ketepatan lebih baik (Garini *et al.*, 2013).

### **2.2.2. Peran Jumlah Trombosit dalam COVID-19**

Perhitungan jumlah trombosit dalam darah adalah salah satu teknik yang penting dalam menentukan masalah kesehatan atau penyakit. Pemeriksaan hitung jumlah trombosit bertujuan untuk menilai produksi trombosit, menilai efek kemoterapi atau radiasi, memantau trombositosis dan trombositopenia berat serta memastikan perkiraan jumlah dan morfologi trombosit dari sediaan apusan darah (Garini *et al.*, 2013). Gangguan penurunan jumlah trombosit dikaitkan dengan fungsi pernapasan yang buruk pada pasien COVID-19 dengan kondisi kritis. Adanya kondisi penurunan jumlah trombosit dapat menyebabkan *outcome* yang buruk pada pasien seperti kematian. (Tandjungbulu, 2021).

### **2.2.3. Faktor yang Mempengaruhi Penurunan Jumlah Trombosit**

Faktor yang mempengaruhi penurunan jumlah trombosit yaitu:

1. Keganasan

Pasien yang memiliki riwayat keganasan dan sedang melakukan kemoterapi akan menyebabkan penghambatan produksi trombosit di sumsum tulang. Proses hematopoiesis akan terganggu dalam fragmentasi megakariosit sehingga jumlah trombosit akan menurun (Razak *et al.*, 2018).

## 2. Infeksi

Infeksi oleh patogen asing akan menyebabkan inflamasi dan keluarnya sitokin akibat adanya respon sistem imun. Patogen asing terutama virus dapat berinteraksi langsung dengan memodulasi fungsi trombosit dan megakariosit. Trombosit diaktifkan oleh kompleks antigen-antibodi virus dan limfosit B menghasilkan antibodi anti-trombosit yang berkontribusi pada aktivasi trombosit. Aktivasi trombosit ini dapat mengakibatkan peningkatan konsumsi dan pembuangan trombosit sehingga menyebabkan trombositopenia (Assinger, 2014).

## 3. Penyakit Autoimun

Autoimun adalah suatu kondisi patologis di mana terjadi gangguan fungsi sistem kekebalan yang menyebabkan penghancuran sel-selnya sendiri karena menganggap sel-selnya sendiri sebagai sel asing. Orang dengan autoimun memiliki produksi sitokin dan kemokin pro-inflamasi berlebihan sehingga auto-antibodi yang dihasilkan menekan pembentukan trombositnya sendiri atau meningkatkan pembersihan trombosit (Zhao *et al.*, 2020).

## 4. Kehamilan

Kehamilan normal ditandai dengan peningkatan agregasi trombosit dan penurunan jumlah trombosit yang bersirkulasi dikarenakan peningkatan konsumsi trombosit dalam sirkulasi uteroplasenta. Penurunan trombosit juga disebabkan karena penggumpalan

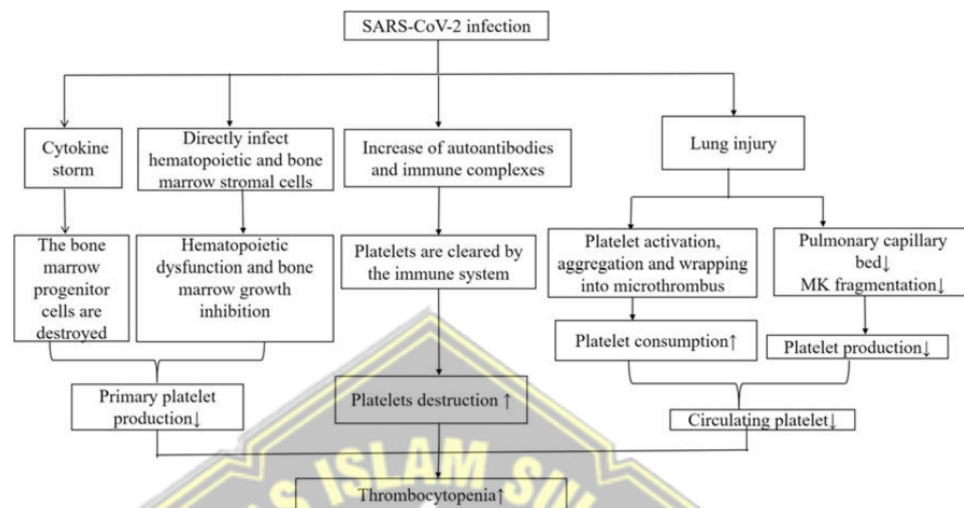
trombosit dan *misreading* trombosit imatur sebagai eritrosit. (Juan *et al.*, 2011).

### 2.3. *Outcome* Pasien COVID-19

COVID-19 adalah penyakit kompleks dengan spektrum manifestasi klinis yang luas, mulai dari asimtomatik hingga gagal napas berat dengan kegagalan multiorgan dan kematian (Haq *et al.*, 2021). Pasien lanjut usia di fasilitas perawatan jangka panjang dan memiliki riwayat keganasan tertentu berisiko terjadi peningkatan risiko kematian yang signifikan (Djharuddin *et al.*, 2021a). Trombosis mikrovaskular pada pembuluh darah paru dan pembuluh darah lainnya terjadi pada COVID-19. Peradangan yang meningkat, kekebalan imun yang menurun, dan kejadian trombotik adalah karakteristik pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Mengingat trombosit adalah mediator patogenesis terkait COVID-19 yang mengatur trombosis, peradangan, dan kekebalan. (Barrett *et al.*, 2021).

Trombositopenia telah dilaporkan pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 dan berpengaruh pada hasil klinis yang lebih buruk. Jumlah trombosit yang lebih rendah menyebabkan terjadinya peningkatan 3 kali lipat risiko pengembangan COVID-19. Banyak jalur aktivasi trombosit untuk meningkatkan konsumsi dan pembuangan trombosit. Biomarker sirkulasi aktivitas trombosit dikaitkan dengan trombositopenia dan *outcome* pada pasien dengan COVID-19 (Barrett *et al.*, 2021).

## 2.4. Hubungan Penurunan Jumlah Trombosit dengan *Outcome* Pasien COVID-19



(Xu, Zhou and Xu, 2020)

**Gambar 2. 2** Hubungan Penurunan Jumlah Trombosit dengan *Outcome*

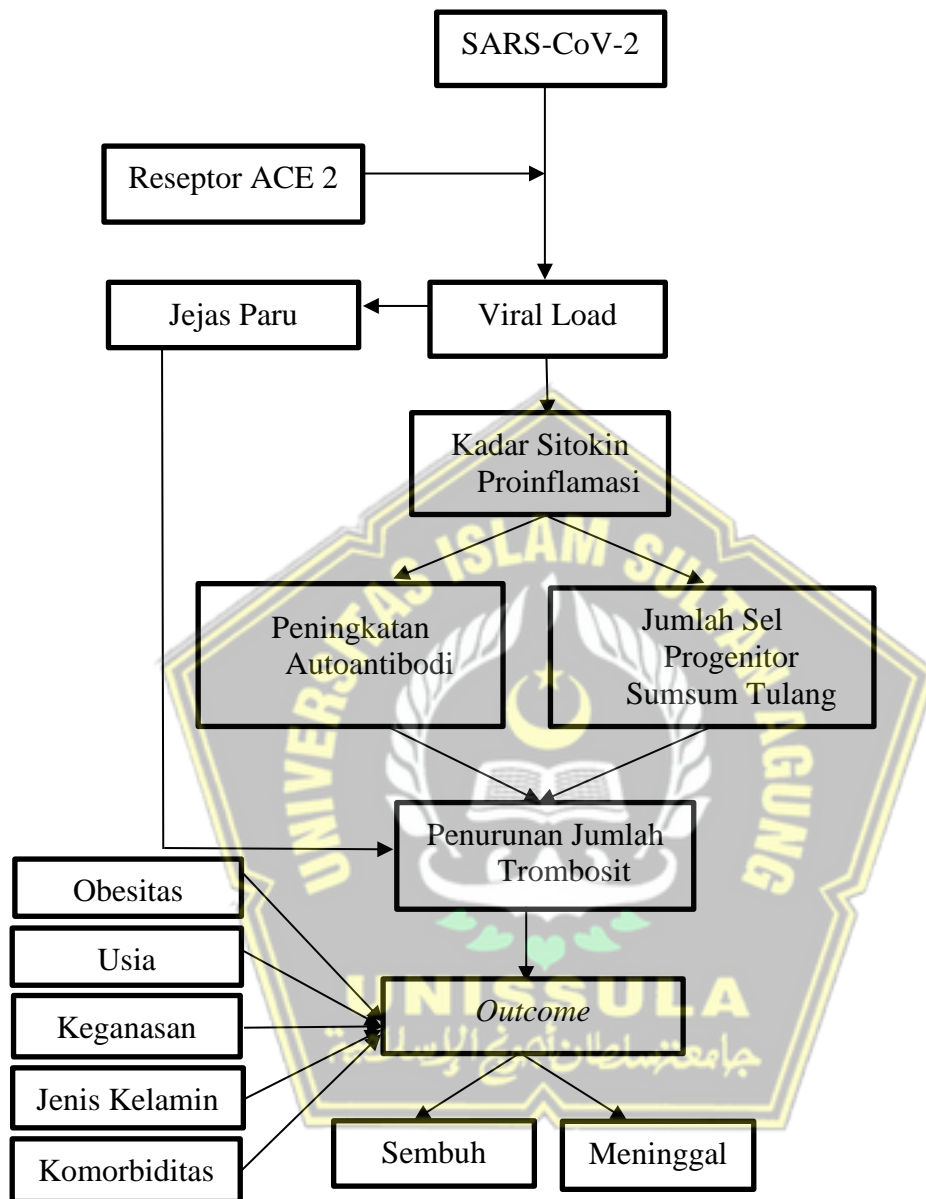
Adanya pengikatan antara SARS-CoV-2 dan ACE2 menjadi tanda masuknya virus ke dalam tubuh manusia. Pengikatan ini berkorelasi dengan keparahan dan penularan penyakit. Sistem imun akan menginaktifkan mikroorganisme asing yang masuk (Barrett *et al.*, 2021). Terjadinya penurunan jumlah trombosit pada pasien COVID-19 dapat terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu badai sitokin yang menimbulkan penghancuran sel progenitor sumsum tulang. Adanya inhibisi hematopoiesis secara langsung oleh inflamasi virus dan gangguan fragmentasi megakariosit pada sumsum tulang akan menurunkan jumlah trombosit (Xu, Zhou and Xu, 2020).

Meningkatnya autoantibodi serta kompleks imun dapat mengakibatkan pembersihan trombosit oleh sistem imun sehingga destruksi trombosit akan

meningkat. Adanya jejas paru yang diakibatkan infeksi SARS CoV-2 akan mengaktivasi trombosit, agregasi, dan membentuk mikrotrombus sehingga menyebabkan peningkatan konsumsi trombosit. Pada kapiler paru akan berubah sehingga mengakibatkan fragmentasi megakariosit paru dan megakariositopoiesis. Korelasi penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19 yaitu semakin rendahnya jumlah trombosit maka akan memperberat dari tingkat keparahan pasien (Wool and Miller, 2021a).

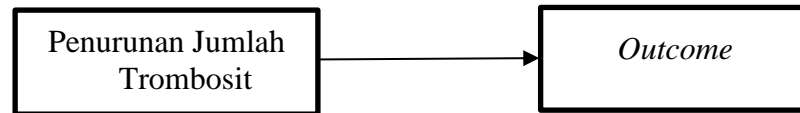


## 2.5. Kerangka Teori



**Gambar 2.3.** Kerangka Teori

## 2.6. Kerangka Konsep



**Gambar 2.4.** Kerangka Konsep

## 2.7. Hipotesis

Terdapat korelasi penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.





## BAB III

### METODOLOGI PENELITIAN

#### 3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian tentang korelasi penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19 termasuk studi observasional analitik dengan desain penelitian *cross sectional*.

#### 3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

##### 3.2.1. Variabel

###### 3.2.1.1. Variabel Bebas

Variabel bebas penelitian ini yaitu penurunan jumlah trombosit.

###### 3.2.1.2. Variabel Tergantung

Variabel tergantung penelitian ini adalah *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap.

##### 3.2.2. Definisi Operasional

###### 3.2.2.1. Penurunan Jumlah Trombosit

Penurunan jumlah trombosit adalah penurunan jumlah trombosit yang diperiksa pada hari pertama dirawat dengan pemeriksaan jumlah trombosit pada hari keenam dengan satuan  $\text{mm}^3$ . Data penurunan jumlah trombosit didapatkan dari rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat inap di

Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan dibagi menjadi 2 kriteria yaitu: (1) Ya atau (2) Tidak

Skala: Nominal

### 3.2.2.2. *Outcome* Pasien

*Outcome* pasien COVID-19 adalah keadaan saat pasien COVID-19 yang dirawat keluar dari Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Data *outcome* diambil dari rekam medis pasien. *Outcome* dibagi menjadi 2 kriteria yaitu: (1) Meninggal atau (2) sembuh.

Skala: Nominal

## 3.3. Populasi dan Sampel

### 3.3.1. Populasi Penelitian

#### 3.3.1.1. Populasi Target

Pasien COVID-19.

#### 3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Maret 2020 – April 2021.

### 3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel yang dipilih merupakan subjek yang memenuhi semua kriteria inklusi dan eksklusi yang diambil melalui data rekam medis, yaitu:

### 3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien COVID-19 yang dirawat inap dengan derajat sedang sampai kritis.
2. Pasien COVID-19 yang dirawat inap pada catatan medis tercantum jumlah trombosit pada pemeriksaan pertama dirawat dan pemeriksaan hari keenam.
3. Usia 18-59 tahun.

### 3.3.2.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan data rekam medis tidak lengkap.
2. Pasien yang meninggal dalam kurun waktu 24 jam pertama dirawat.
3. Pasien yang hamil.
4. Pasien yang memiliki riwayat keganasan.
5. Pasien dengan riwayat penyakit autoimun.

### 3.3.2.3 Besar Sampel

Populasi yang dipilih dalam penelitian berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel diambil dengan metode *non probability sampling* dengan *consecutive sampling*. Rumus besar sampel dihitung memakai rumus analitik korelatif.

(Dahlan, 2016)

$$n = \left( \frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \frac{1+r}{1-r}} \right)^2 + 3$$

$$n = \left( \frac{1,960 + 2,326}{0,5 \ln \frac{1+0,564}{1-0,564}} \right)^2 + 3$$

$$n = 48,024$$

Keterangan:

$n$  = Jumlah total sampel yang dibutuhkan

$Z\alpha$  = Deviat baku dari alpha (1,960)

$\alpha$  = Kesalahan tipe I (0,05 = 5%)

$Z\beta$  = Deviat baku dari beta (2,326)

$\beta$  = Kesalahan tipe II (0,01 = 1%)

$\ln$  = Eksponensial atau log dari bilangan natural

$r$  = Koefisien korelasi minimal yang dianggap

bermakna (0,564)

Hasil perhitungan di atas dapat diambil kesimpulan bahwa besar sampel penelitian ini minimal sebanyak 48.

### **3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian**

#### **3.4.1. Instrumen Penelitian**

Rekam medis pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

#### **3.4.2. Bahan Penelitian**

Bahan penelitian yang digunakan adalah data hasil pemeriksaan penurunan jumlah trombosit pada rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

### **3.5. Cara Penelitian**

1. Mengajukan surat permohonan penelitian dan ethical clearance di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
2. Mengambil sampel dengan menyesuaikan dari kriteria inklusi maupun eksklusif.
3. Mengambil data rekam medis di bagian administrasi pasien rawat inap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
4. Mencatat data hasil penurunan jumlah trombosit dan *outcome* pasien COVID-19.
5. Menganalisis korelasi penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien rawat inap COVID-19.

### **3.6. Tempat dan Waktu Penelitian**

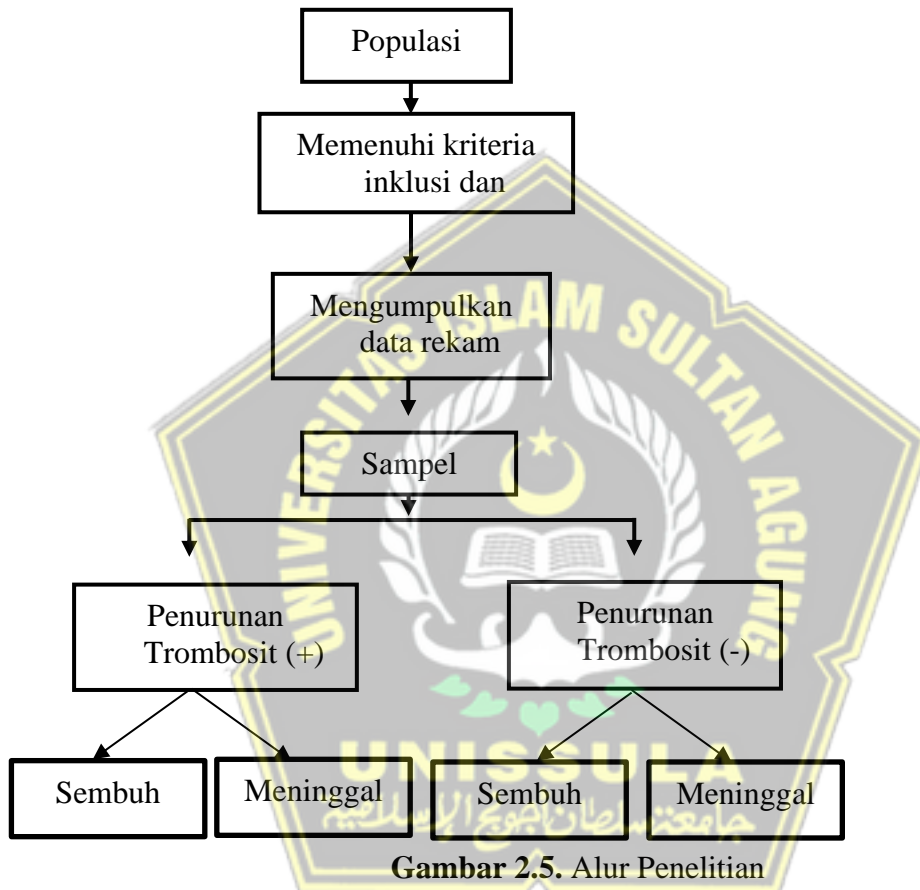
#### **3.6.1. Tempat**

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

### 3.6.2. Waktu

Penelitian dilaksanakan pada bulan 5 Oktober sampai dengan 15 November 2022.

### 3.7. Alur Penelitian



### 3.8. Analisis Data

Data penelitian dianalisis menggunakan aplikasi SPSS (Versi 22/Windows). Hasil penelitian korelasi penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap merupakan data nominal sehingga dianalisis menggunakan uji korelasi koefisien kontingensi untuk mengetahui hubungan antar variabel. Keputusan untuk menolak atau

menerima hipotesis menggunakan nilai  $\alpha$  sebesar 5% (0,05). Kekuatan hubungan dapat dilihat pada tabel nilai r (rho).

RENTANG NILAI r	INTERPRETASI
0,000 – <0,2	Sangat lemah
0,20 – <0,4	Lemah
0,40 – <0,6	Cukup
0,60 – <0,8	Kuat
0,80 – 1,00	Sangat kuat

(Dahlan, 2016)

**Tabel 1.1 Rentang nilai r**



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

##### 4.1.1 Karakteristik Pasien

Penelitian ini melibatkan 57 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data subjek penelitian ini didapatkan dari rekam medis pasien COVID-19. Karakteristik subjek ditunjukkan pada tabel 4.1. berikut:

**Tabel 4. 1** Gambaran karakteristik subjek COVID-19 menurut outcome

Karakteristik	Meninggal 12 (21,1%)	Sembuh 45 (78,9%)	Jumlah 57 (100%)	Nilai <i>p</i>
<b>Usia</b>				<b>0,000<sup>^</sup></b>
18-29 tahun	0 (0,0%)	12 (21,1%)	12 (21,1%)	
30-44 tahun	1 (1,8%)	20 (35,1%)	21 (36,8%)	
45-59 tahun	11 (19,3%)	13 (22,8%)	24 (42,1%)	
<b>Jenis Kelamin</b>				<b>0,734<sup>^</sup></b>
Pria	9 (15,8%)	30 (52,6%)	39 (68,4%)	
Wanita	3 (5,3%)	15 (26,3%)	18 (31,6%)	
<b>Gejala</b>				
<b>Demam</b>				<b>0,009<sup>*</sup></b>
Ada	3 (5,3%)	30 (52,6%)	33 (57,9%)	
Tidak ada	9 (15,8%)	15 (26,3%)	24 (42,1%)	
<b>Batuk</b>				<b>0,737<sup>^</sup></b>
Ada	8 (14,0%)	32 (56,1%)	40 (70,2%)	
Tidak ada	4 (7,0%)	13 (22,8%)	17 (29,8%)	
<b>Sesak napas</b>				<b>0,009<sup>*</sup></b>
Ada	9 (15,8%)	15 (26,3%)	24 (42,1%)	
Tidak ada	3 (5,3%)	30 (52,6%)	33 (57,9%)	
<b>Pilek</b>				<b>1,000<sup>^</sup></b>
Ada	1 (1,8%)	6 (10,5%)	7 (12,3%)	
Tidak ada	11 (19,3%)	39 (68,4%)	50 (87,7%)	
<b>Diare</b>				<b>0,573<sup>^</sup></b>
Ada	0 (0,0%)	5 (8,8%)	5 (8,8%)	
Tidak ada	12 (21,1%)	40 (70,2%)	52 (91,2%)	
<b>Pusing</b>				<b>1,000<sup>^</sup></b>
Ada	1 (1,8%)	7 (12,3%)	8 (14,0%)	
Tidak ada	11 (19,3%)	38 (66,7%)	49 (86,0%)	



Mual				0,713 <sup>^</sup>
Ada	4 (7,0%)	11 (19,3%)	15 (26,3%)	
Tidak ada	8 (14,0%)	34 (59,6%)	42 (73,7%)	
Muntah				0,345 <sup>^</sup>
Ada	3 (5,3%)	5 (8,8%)	8 (14,0%)	
Tidak ada	9 (15,8%)	40 (70,2%)	49 (86,0%)	
Lemas				0,723 <sup>^</sup>
Ada	4 (7,0%)	12 (21,1%)	16 (28,1%)	
Tidak ada	8 (14,0%)	33 (57,9%)	41 (71,9%)	
Anosmia				1,000 <sup>^</sup>
Ada	0 (0,0%)	2 (3,5%)	2 (3,5%)	
Tidak ada	12 (21,1%)	43 (75,4%)	55 (96,5%)	
Nyeri ulu hati				1,000 <sup>^</sup>
Ada	1 (1,8%)	4 (7,0%)	5 (8,8%)	
Tidak ada	11 (19,3%)	41 (71,9%)	52 (91,2%)	
Nyeri telan				0,573 <sup>^</sup>
Ada	0 (0,0%)	5 (8,8%)	5 (8,8%)	
Tidak ada	12 (21,1%)	40 (70,2%)	52 (91,2%)	
<b>Onset Gejala (hari)</b> <sup>@</sup>	6,0	5,0		0,064 <sup>#</sup>
<b>Komorbid</b>				0,737 <sup>^</sup>
Ada	4 (7,0%)	13 (22,8%)	17 (29,8%)	
Tidak ada	8 (14,0%)	32 (56,1%)	40 (70,2%)	
<b>Jenis komorbid</b>				1,244 <sup>^</sup>
Kardiovaskular	1 (6,7%)	1 (6,7%)	2 (13,3%)	
Diabetes mellitus	1 (6,7%)	5 (33,3%)	6 (40,0%)	
Hipertensi	2 (13,3%)	5 (33,3%)	7 (46,7%)	
<b>Lama Perawatan (hari)</b> <sup>\$</sup>	<b>7,5</b>	<b>10,0</b>		<b>&lt;0,001<sup>#</sup></b>

<sup>^</sup>: *fisher exact*, <sup>\*</sup>: uji *chi square*, <sup>#</sup>: uji *mann whitney*, <sup>@</sup> = disajikan dalam median

Tabel 4.1. menunjukkan bahwa sebagian besar subjek penelitian berusia 45-59 tahun (42%) dan subjek dengan *outcome* meninggal paling banyak juga diumur 45-59 tahun (19,3%) daripada kelompok usia lainnya yang lebih muda, sedangkan subjek dengan *outcome* sembuh terbanyak terdapat pada kelompok usia 30-44 tahun (35,1%). Hasil uji *fisher exact* mendapatkan nilai  $p=0,000$  ( $p<0,001$ ) terdapat perbedaan distribusi usia subjek menurut *outcome* subjek.

Berdasarkan jenis kelamin, didapatkan bahwa subjek pria lebih banyak daripada perempuan (68,4%). Sebagian besar subjek yang meninggal berjenis kelamin pria (15,8%) dan subjek sembuh paling banyak juga pada pria (52,6%). Hasil uji *fisher exact* didapatkan  $p=0,734$  yang menunjukkan distribusi jenis kelamin subjek menurut *outcome* subjek adalah relatif sama.

Berdasarkan 12 gejala yang teridentifikasi pada subjek meliputi demam, batuk, sesak napas, pilek, diare, pusing, mual, muntah, lemas, anosmia, nyeri ulu hati, dan nyeri telan hanya demam dan sesak yang memperlihatkan distribusi yang berbeda ( $p<0,05$ ) antara subjek yang meninggal dan sembuh. Subjek dengan gejala demam didapatkan lebih banyak (57,9%). Subjek dengan gejala demam dengan *outcome* meninggal (5,3%) lebih sedikit daripada yang sembuh (52,6%). Distribusi gejala demam antara subjek yang meninggal dan sembuh tersebut berbeda bermakna ditunjukkan dari nilai  $p$  uji *chi square* ( $p=0,009$ ).

Subjek dengan gejala sesak napas ditemukan lebih banyak (42,1%) dibandingkan dengan subjek tanpa gejala sesak napas. Subjek yang meninggal dengan gejala sesak napas lebih banyak (15,8%) dibandingkan tanpa gejala napas (5,3%) sedangkan pasien yang sembuh dengan gejala sesak napas lebih sedikit (26,3%) daripada pasien tanpa gejala sesak napas (52,6%). Berdasarkan uji *chi square*

didapatkan  $p=0,009$  yang menunjukkan bahwa distribusi gejala sesak napas antara subjek yang meninggal dan sembuh berbeda.

Berdasarkan onset gejala, median onset gejala pada subjek yang meninggal adalah 6,0 hari sedangkan pada subjek yang sembuh 5,0 hari. Onset gejala menurut *outcome* subjek relatif serupa ( $p=0,064$ ). Lama hari perawatan, subjek yang meninggal memiliki median rawat inap lebih singkat yaitu 7,5 hari daripada subjek yang sembuh dengan lama rawat inap selama 10 hari. Perbandingan lama rawat inap antara subjek yang meninggal dan sembuh tersebut berbeda bermakna ( $p<0,001$ ).

Berdasarkan komorbid tidak terdapat perbedaan antara subjek yang meninggal dan sembuh ( $p=0,737$ ). Subjek meninggal dan sembuh dengan adanya komorbid masing-masing berjumlah lebih sedikit (7,0% dan 22,8%) daripada subjek yang meninggal dan sembuh tanpa adanya komorbid masing-masing (14,0% dan 56,1%). Distribusi jenis komorbid menurut *outcome* subjek relatif serupa ( $p=1,244$ ) baik antara subjek dengan komorbid kardiovaskular, diabetes mellitus, dan hipertensi. Komorbid hipertensi paling banyak ditemukan pada subjek yang meninggal (13,3%) dan subjek yang sembuh (33,3%).

#### 4.1.2 Gambaran Penurunan Jumlah Trombosit

Gambaran penurunan jumlah trombosit antara pasien COVID-19 pada subjek yang meninggal dan sembuh dapat dilihat pada tabel 4.2 berikut:

**Tabel 4. 2 Gambaran penurunan jumlah trombosit dan outcome pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang**

Penurunan jumlah trombosit	Outcome subjek		Jumlah
	Meninggal	Sembuh	
Ya	10 (17,5%)	9 (15,8%)	19 (33,3%)
Tidak	2 (3,5%)	36 (63,2%)	38 (66,7%)
<b>Total</b>	<b>12 (21,1%)</b>	<b>45 (78,9%)</b>	<b>57 (100%)</b>

Tabel 4.2 menunjukkan bahwa sebagian besar subjek penelitian tidak mengalami penurunan jumlah trombosit (66,7%). Subjek dengan *outcome* meninggal lebih banyak mengalami penurunan jumlah trombosit (17,5%) sedangkan subjek dengan *outcome* sembuh lebih banyak tidak mengalami penurunan jumlah trombosit (63,2%).

#### 4.1.3 Korelasi penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19

Korelasi antara penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19 dapat dilihat pada tabel 4.3 berikut:

**Tabel 4. 3 Korelasi penurunan trombosit dengan outcome Pasien COVID-19**

		<i>Outcome</i> pasien
Nominal by Nominal	Penurunan jumlah trombosit	$p = < 0,001$
Contingency coefficient		$c = 0,480$
		$n = 57$

Korelasi penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19 dianalisis menggunakan uji korelasi koefisien kontingensi. Hasil analisis didapatkan nilai  $p < 0,001$  dan nilai koefisien korelasi

sebesar 0,480. Nilai  $p < 0,001$  memberikan arti terdapat korelasi antara penurunan trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang. Nilai korelasi sebesar 0,480 berada rentang nilai korelasi 0,400 – 0,599 dan bernilai positif menunjukkan bahwa tingkat keeratan korelasi penurunan trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19 adalah sedang/moderate. Nilai koefisien korelasi positif artinya pasien COVID-19 dengan penurunan trombosit lebih berkemungkinan untuk meninggal daripada sembuh, sebaliknya pasien COVID-19 yang tidak mengalami penurunan trombosit lebih berkemungkinan untuk sembuh.

#### 4.2. Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien COVID-19 yang memiliki *outcome* meninggal lebih banyak terjadi pada pasien usia lanjut usia, memiliki onset gejala yang lebih lama, memiliki lama perawatan yang lebih singkat dan adanya gejala demam dan sesak napas. Hal ini dapat diartikan bahwa pada penelitian ini jenis kelamin, gejala batuk, pilek, diare, pusing, mual, muntah, lemas, anosmia, nyeri ulu hati, nyeri telan, adanya komorbid dan hasil radiologi bukan merupakan faktor yang mempengaruhi *outcome* meninggal pasien COVID-19.

Penelitian ini menunjukkan *outcome* meninggal yang tinggi pada pasien COVID-19 yang memiliki usia 45-59 tahun. Pasien lanjut usia memiliki kerentanan terhadap infeksi SARS-CoV-2 sebesar 6 kali lipat (Bonanad *et al.*, 2020). Usia lebih tua memiliki ketahanan dalam melawan SARS-CoV-2 lebih

rendah. Jumlah CD8 menurun pada usia lanjut sehingga sulit untuk mengenali dan merusak sel abnormal. Limfosit tidak berfungsi dengan baik dalam sistem imun. Respon usia lanjut dalam menghasilkan antibodi tidak efektif dari pada usia lebih muda. Adanya kegiatan di luar rumah dan kurang patuh terhadap protokol kesehatan membuat usia yang produktif untuk berkerja yaitu rentan 45-59 tahun akan mudah terinfeksi SARS-CoV-2 (Karyono and Wicaksana, 2020). Jenis kelamin memberi pengaruh outcome meninggal pada pasien COVID-19 dengan kontribusi lebih banyak pada laki-laki. Pasien jenis kelamin laki-laki memiliki perbedaan respon imun yang lebih rentan karena jumlah hormon estrogen sebagai faktor protektif yang jumlahnya lebih rendah pada laki-laki. Laki-laki juga memiliki perbedaan gaya hidup seperti merokok akan membuat lebih rentan terinfeksi SARS-CoV-2 (Shereen *et al.*, 2020).

Sebuah penelitian dengan desain retrospektif yang menggunakan 454 pasien di Makassar, Indonesia bertujuan untuk mengetahui hubungan mortalitas dengan komorbid COVID-19 menunjukkan bahwa hasil penelitian tersebut mendapati adanya keterkaitan komorbid dengan *outcome* meninggal lebih tinggi jika didapati komorbid lebih dari dua yaitu sebesar 52,56%. Pasien COVID-19 yang memiliki satu komorbid memiliki hasil klinis lebih baik sehingga bisa menunjang prognosis (Djharuddin *et al.*, 2021b). Hasil penelitian di atas, menjelaskan bawa penyebab mortalitas pasien COVID-19 memiliki faktor yang bervariasi yang dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor perancu yang tidak dapat disesuaikan pada setiap penelitian.

Gejala sesak napas memberikan *outcome* meninggal yang lebih tinggi pada pasien COVID-19 dibandingkan gejala lainnya. Hasil penelitian ini sama dengan penelitian di China oleh Kong (2020), didapatkan perbedaan yang signifikan pada gejala sesak napas dengan *outcome* meninggal pasien. Sesak napas disebabkan karena masuknya virus ke dalam saluran napas dan paru-paru serta menempel pada reseptor ACE2 sehingga dapat bereplikasi ke dalam dan terjadi proses inflamasi. Respon inflamasi ini akan menyebabkan kerusakan paru-paru dan perluasan infeksinya dapat menyebabkan keluhan pada saluran napas bagian bawah seperti sesak napas. Gejala sesak napas dapat semakin memburuk dan memicu sindrom gagal napas hingga kematian (Li *et al.*, 2020).

Onset menunjukkan berapa lama virus menginfeksi pasien dan tingkat replikasi virus pada pasien. Semakin lama onset pasien maka klinis pasien juga memburuk. Hasil ini selaras dengan penelitian kohort retrospektif di Belgia dengan melibatkan pasien 13.156 yang bertujuan menilai hubungan onset gejala dengan kematian pasien COVID-19 yang dirawat inap. Hasilnya menjelaskan bahwa pasien dengan derajat yang berat akan memiliki onset gejala yang lebih lama dibandingkan dengan pasien derajat sakit ringan. Onset gejala yang lebih lama akan menyebabkan efektivitas terapi menjadi tidak bermanfaat terutama pada pasien dalam kondisi derajat berat di rumah sakit (Faes *et al.*, 2020).

Gambaran radiologi thoraks pada pasien COVID-19 sebagian besar menunjukkan gambaran bronkopneumonia bilateral yang sulit dikaitkan

dengan *outcome* kelompok pasien yang sembuh dan kelompok pasien yang meninggal. Penelitian mengenai hubungan foto chest X-Ray yang dikaitkan dengan *outcome* pada pasien COVID-19 telah dilakukan, salah satunya penelitian di Italia. Penelitian ini menggunakan 234 orang pasien dengan desain retrospektif. Hasil penelitian mendapatkan 94,4% pasien COVID-19 yang memiliki gambaran abnormal pada pemeriksaan radiologinya yaitu opasitas retikulonodular, konsolidasi dengan distribusi paling banyak di area basal dan perifer paru bilateral serta *ground-glass opacities*. Penelitian ini menyimpulkan gambaran radiologi terbukti berkorelasi dengan *outcome* sembuh dan meninggal pasien COVID-19 (Hafiz *et al.*, 2020).

Penelitian meta analisis yang melibatkan 7.613 pasien COVID-19 di USA, menjelaskan bahwa terdapat hubungan antara penurunan trombosit dengan mortalitas pasien COVID-19. Berdasarkan penelitian menjelaskan bahwa penurunan trombosit dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian pasien rawat inap sebesar 4,24 kali lipat. Penurunan trombosit menyebabkan berkurang sistem protektif pada infeksi virus dikarenakan trombosit berperan sebagai integritas penghalang basal pada kapiler alveolus dan berbagai gangguan pada paru sehingga jika terjadi penurunan trombosit akan mengurangi respon sistem imun dalam melawan SARS-CoV-2 (Wool and Miller, 2021b).

Penelitian *case control* di India yang melibatkan 199 pasien COVID-19 dan 198 pasien non COVID-19 memiliki kesimpulan yang sama dengan penelitian ini yaitu penurunan trombosit terjadi ketika seseorang terkena



COVID-19 dan dapat diperburuk sesuai derajat COVID-19. Pada hasil penelitian menemukan ada kondisi hubungan jumlah pasien COVID-19 dengan trombositopenia. Penekanan sumsum tulang menyebabkan penurunan trombosit bahkan dapat trombositopenia, penghancuran keping trombosit diakibatkan sistem kekebalan tubuh dan agregasi trombosit di paru-paru menyebabkan konsumsi trombosit (Pascarella *et al.*, 2020).

Penurunan trombosit berhubungan dengan *outcome* meninggal pasien COVID-19. Penelitian di Turki dengan metode kohort retrospektif yang melibatkan 215 pasien COVID-19 menjelaskan terkait korelasinya yang menghubungkan peradangan primer yang dipicu oleh replikasi virus yang cepat dan puncak pelepasan sitokin proinflamasi sehingga memicu badai sitokin pada tahap awal infeksi COVID-19 yaitu pada hari ke tiga sampai dengan hari ke tujuh. Infeksi SARS-CoV-2 memicu respon sistem imun yang akan menghancurkan trombosit di sumsum tulang sehingga menyebabkan penurunan trombosit (Güçlü *et al.*, 2020).

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu adanya komorbid pada pasien COVID-19 seperti obesitas dan hipertensi yang dapat memberikan *outcome* pasien menjadi lebih buruk. *Outcome* pada pasien di penelitian ini tidak dihasilkan dari penurunan jumlah trombosit saja tetapi dapat disebabkan karena dejerat yang semakin memburuk akibat adanya komorbid pasien.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

1. Terdapat korelasi penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang ( $p < 0,001$ ).
2. Pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang mengalami penurunan jumlah trombosit sebanyak 19 (33,3%).
3. *Outcome* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung yang meninggal yaitu 12 (21,1%).
4. Terdapat korelasi antara penurunan jumlah trombosit dengan *outcome* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang adalah 0,480 dengan tingkat keeratan sedang.

#### 5.2. Saran

Penelitian selanjutnya disarankan untuk mempertimbangkan penurunan trombosit dan gradasi penurunan trombosit pada pasien COVID-19.

## DAFTAR PUSTAKA

- Assinger, A. (2014) 'Platelets And Infection - An Emerging Role Of Platelets In Viral Infection', *Frontiers In Immunology*, 5(Dec), Pp. 10–12. Doi:10.3389/Fimmu.2014.00649.
- Barrett, T.J. *Et Al.* (2021) 'Platelets Contribute To Disease Severity In Covid-19', *Journal Of Thrombosis And Haemostasis*, 19(12), Pp. 3139–3153. Doi:10.1111/Jth.15534.
- Bonanad, C. *Et Al.* (2020) 'The Effect Of Age On Mortality In Patients With Covid-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects', *Journal Of The American Medical Directors Association*, 21(7), Pp. 915–918. Doi:10.1016/J.Jamda.2020.05.045.
- Cao, W. And Li, T. (2020) 'Covid-19: Towards Understanding Of Pathogenesis', *Cell Research*, 30(5), Pp. 367–369. Doi:10.1038/S41422-020-0327-4.
- Djharuddin, I. *Et Al.* (2021A) 'Comorbidities And Mortality In Covid-19 Patients', *Gaceta Sanitaria*, 35, Pp. S530–S532. Doi:10.1016/J.Gaceta.2021.10.085.
- Djharuddin, I. *Et Al.* (2021B) 'Comorbidities And Mortality In Covid-19 Patients', *Gaceta Sanitaria*, 35(January), Pp. S530–S532. Doi:10.1016/J.Gaceta.2021.10.085.
- Faes, C. *Et Al.* (2020) 'Time Between Symptom Onset, Hospitalisation And Recovery Or Death: Statistical Analysis Of Belgian Covid-19 Patients', *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 17(20), Pp. 1–18. Doi:10.3390/Ijerph17207560.
- Famung Halmar, H. (2020) *Pemeriksaan Diagnostik Covid-19 : Studi Literatur, Jurnal Keperawatan Muhammadiyah*. Available At: [Http://Journal.Um-Surabaya.Ac.Id/Index.Php/Jkm](http://Journal.Um-Surabaya.Ac.Id/Index.Php/Jkm).
- Fitriani, N. (2020) 'Virologi, Patogenesis, Dan Manifestasi Klinis', 4.
- Garini, A. *Et Al.* (2013) *Perbandingan Hasil Hitung Jumlah Trombosit Secara Otomatik Pada Darah Yang Ditambahkan Antikoagulan Na 2 Edta 10 % Dengan K 2 Edta Vacutainer*.
- Goudouris, E.S. (2021) 'Laboratory Diagnosis Of Covid-19', *Jornal De Pediatria*. Elsevier Editora Ltda, Pp. 7–12. Doi:10.1016/J.Jped.2020.08.001.
- Güçlü, E. *Et Al.* (2020) 'Effect Of Covid-19 On Platelet Count And Its Indices', *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, 66(8), Pp. 1122–1127. Doi:10.1590/1806-9282.66.8.1122.
- Hafiz, M. *Et Al.* (2020) 'Clinical, Radiological Features And Outcome Of Covid-19 Patients In A Secondary Hospital In Jakarta, Indonesia', *Journal Of Infection In Developing Countries*, 14(7), Pp. 750–757. Doi:10.3855/Jidc.12911.

- Haq, A.D. *Et Al.* (2021) 'Faktor – Faktor Terkait Tingkat Keparahan Infeksi Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): Sebuah Kajian Literatur', *Jimki: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(1), Pp. 48–55. Doi:10.53366/Jimki.V9i1.338.
- Hematol, J. *Et Al.* (2020) 'Thrombocytopenia And Thrombosis In Hospitalized Patients With Covid - 19', Pp. 13–15. Doi:10.1186/S13045-020-01003-Z.
- Hospital, I., Period, S. And August, M. (2022) 'Hubungan Antara Neutrophil Lymphocyte Ratio Dan Absolute Lymphocyte Count Dengan Mortalitas Pasien Covid -19 ( Studi Observasional Analitik Pada Pasien Covid -19 Yang Dirawat Inap Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Mei – Agustus 2021 ) The', 4(1), Pp. 32–38.
- Juan, P. *Et Al.* (2011) 'Platelets In Pregnancy Corresponding Author ', *J. Prenatal Med.*, 5(10), Pp. 90–92.
- Kang, S.J. And Jung, S.I. (2020) 'Age-Related Morbidity And Mortality Among Patients With Covid-19', *Infection And Chemotherapy*, 52(2), Pp. 154–164. Doi:10.3947/Ic.2020.52.2.154.
- Karyono, D.R. And Wicaksana, A.L. (2020) 'Current Prevalence, Characteristics, And Comorbidities Of Patients With Covid-19 In Indonesia', *Journal Of Community Empowerment For Health*, 3(2), P. 77. Doi:10.22146/Jcoemph.57325.
- Lestari, A.I. (2019) 'Different Amount Of Thrombocytes On Blood Storage For 24 Hours In Room And Refrigerator Perbedaan Jumlah Trombosit Pada Penyimpanan Sampel Darah Suhu Ruang Dan Kulkas Selama 24 Jam'. Doi:10.20473/Jvhs.V3i2.2019.59-62.
- Levani, Y. (2021) 'Coronavirus Disease 2019', *Kedokteran Dan Kesehatan*, 17.
- Li, C. *Et Al.* (2021) 'Overview Of The Pathogenesis Of Covid-19 (Review)', *Experimental And Therapeutic Medicine*, 22(3). Doi:10.3892/Etm.2021.10444.
- Li, X. *Et Al.* (2020) 'Molecular Immune Pathogenesis And Diagnosis Of Covid-19', *Journal Of Pharmaceutical Analysis*, 10(2), Pp. 102–108. Doi:10.1016/J.Jpha.2020.03.001.
- Liu, Y. *Et Al.* (2020) 'Association Between Platelet Parameters And Mortality In Coronavirus Disease 2019: Retrospective Cohort Study', *Platelets*, 31(4), Pp. 490–496. Doi:10.1080/09537104.2020.1754383.
- Liu, Y., Sawalha, A.H. And Lu, Q. (2021) 'Covid-19 And Autoimmune Diseases', *Current Opinion In Rheumatology*, 33(2), Pp. 155–162. Doi:10.1097/Bor.0000000000000776.
- Ornelas-Ricardo, D. And Jaloma-Cruz, A.R. (2020) 'Coronavirus Disease 2019: Hematological Anomalies And Antithrombotic Therapy', *The Tohoku*

- Journal Of Experimental Medicine*, 251(4), Pp. 327–336.  
Doi:10.1620/Tjem.251.327.
- Ouassou, H. *Et Al.* (2020) ‘The Pathogenesis Of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): Evaluation And Prevention’, *Journal Of Immunology Research*. Hindawi Limited. Doi:10.1155/2020/1357983.
- Pascarella, G. *Et Al.* (2020) ‘Covid-19 Diagnosis And Management: A Comprehensive Review’, *Journal Of Internal Medicine*. Blackwell Publishing Ltd, Pp. 192–206. Doi:10.1111/Joim.13091.
- Pertiwi, D., Nisa, M. And Aulia, A.P. (No Date) ‘Hematological And Biochemical Parameters At Admission As Predictors For Mortality In Patients With Moderate To Severe Covid-19’.
- Priscilia, F. *Et Al.* (2020) ‘Manifestasi Okular Coronavirus Disease 2019 ( Covid-19 ): Klinis Dan Pencegahan’, 47(8), Pp. 667–672.
- Razak, N.B.A. *Et Al.* (2018) ‘Cancer-Associated Thrombosis: An Overview Of Mechanisms, Risk Factors, And Treatment’, *Cancers*, 10(10), Pp. 1–21. Doi:10.3390/Cancers10100380.
- Shereen, M.A. *Et Al.* (2020) ‘Covid-19 Infection: Origin, Transmission, And Characteristics Of Human Coronaviruses’, *Journal Of Advanced Research*, 24, Pp. 91–98. Doi:10.1016/J.Jare.2020.03.005.
- Tandjungbulu (2021) ‘Tinjauan Pemeriksaan Hitung Jumlah Trombosit, Leukosit, Dan Jenis Leukosit Pada Pasien Terkonfirmasi Coronavirus Disease’, *Medis Analisis Kesehatan*, 12.
- Wool, G.D. And Miller, J.L. (2021A) ‘The Impact Of Covid-19 Disease On Platelets And Coagulation’, *Pathobiology*. S. Karger Ag, Pp. 15–27. Doi:10.1159/000512007.
- Wool, G.D. And Miller, J.L. (2021B) ‘The Impact Of Covid-19 Disease On Platelets And Coagulation’, *Pathobiology*, 88(1), Pp. 15–27. Doi:10.1159/000512007.
- Xu, P., Zhou, Q. And Xu, J. (2020) ‘Mechanism Of Thrombocytopenia In Covid-19 Patients’, *Annals Of Hematology*, 99(6), Pp. 1205–1208. Doi:10.1007/S00277-020-04019-0.
- Zhao, X. *Et Al.* (2020) ‘Early Decrease In Blood Platelet Count Is Associated With Poor Prognosis In Covid-19 Patients—Indications For Predictive, Preventive, And Personalized Medical Approach’, *Epma Journal*, 11(2), Pp. 139–145. Doi:10.1007/S13167-020-00208-Z.
- Zhu, Y. *Et Al.* (2021) ‘Association Between Thrombocytopenia And 180-Day Prognosis Of Covid-19 Patients In Intensive Care Units: A Two-Center Observational Study’, *Plos One*, 16(3 March), Pp. 1–15. Doi:10.1371/Journal.Pone.0248671.