

**KARYA TULIS ILMIAH**  
***LITERATURE REVIEW***

**GAMBARAN KADAR TROMBOSIT PADA PENDERITA**  
**COVID-19**



**MINAYATUL FATIMAH**

**18.131.0034**

**PROGRAM STUDI DIPLOMA III**  
**TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS**  
**SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN**  
**INSAN CENDEKIA MEDIKA**  
**JOMBANG**  
**2021**

**GAMBARAN KADAR TROMBOSIT PADA PENDERITA  
COVID-19**

Karya Tulis Ilmiah  
Diajukan Dalam Rangka Memenuhi Persyaratan  
Menyelesaikan Studi di Program Studi  
Diploma III Teknologi Laboratorium Medis



**MINAYATUL FATIMAH**

**18.131.0034**

**PROGRAM STUDI DIPLOMA III  
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS  
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN  
INSAN CENDEKIA MEDIKA**

**JOMBANG**

**2021**

## SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Minayatul Fatimah  
NIM : 181310034  
Tempat, tanggal lahir : Bondowoso, 18 November 2000  
Program Studi : D-III Teknologi Laboratorium Medis  
Institusi : STIKes ICMe Jombang

Menyatakan bahawa Karya Tulis Ilmiah Yang berjudul “GAMBARAN KADAR TROMBOSIT PADA PENDERITA COVID-19” adalah bukan Karya Tulis Ilmiah milik orang lain baik sebagian maupun keseluruhan, kecuali dalam bentuk kutipan yang telah disebutkan sumbernya. Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya dan apabila pernyataan ini tidak sesuai, saya bersedia mendapat sanksi.

Jombang, 30 Juni 2021

Yang menyatakan,

  
Minayatul Fatimah  
NIM. 181310034

## PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Minayatul Fatimah  
NIM : 181310034  
Jenjang : Diploma III  
Program studi : D-III Teknologi Laboratorium Medis

Menyatakan bahwa naskah KTI Literature Review dengan judul Gambaran Kadar Trombosit Pada Penderita COVID-19 secara keseluruhan benar-benar bebas plagiasi. Jika dikemudian hari terbukti melakukan plagiasi, maka saya siap di tindak sesuai hukum yang berlaku.

Jombang, 30 Juni 2021

Yang menyatakan,



Minayatul Fatimah  
NIM. 181310034

## LEMBAR PERSETUJUAN KARYA TULIS ILMIAH

Judul KTI : Gambaran Kadar Trombosit Pada Penderita COVID-19  
Nama Mahasiswa : Minayatul Fatimah  
NIM : 181310034  
Program Studi : DIII Teknologi Laboratorium Medis

TELAH DISETUJUI KOMISI PEMBIMBING  
PADA TANGGAL 24 AGUSTUS 2021

Pembimbing Utama



**Dr. M. Zainul Arifin, Drs., M.Kes**  
NIDN. 07.170764.03

Pembimbing Anggota



**Lilis Majidah, S.Pd, M.Kes**  
NIDN. 07.130479.03

Mengetahui,

Ketua

Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan  
Insan Cendekia Medika Jombang



**H. Imam Fatoni, SKM., MM**  
NIDN. 07. 291072.03

Ketua

Program Studi D-III Teknologi  
Laboratorium Medis



**Sri Savekti, S.Si., M.Ked**  
NIDN. 07. 250277. 02

**LEMBAR PENGESAHAN  
KARYA TULIS ILMIAH**

**Karya Tulis Ilmiah ini telah diajukan oleh :**

Nama Mahasiswa : Minayatul Fatimah  
NIM : 181310034  
Program Studi : D-III Teknologi laboratorium Medis  
Judul : Gambaran Kadar Trombosit Pada Penderita COVID-19

Telah berhasil dipertahankan di depan dewan penguji  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat  
Untuk menyelesaikan pendidikan pada Program Studi Diploma III  
Teknologi Laboratorium Medis

Komisi Dewan Penguji

NAMA

TANDA TANGAN

Ketua Dewan Penguji : Sri Sayekti, S.Si., M.Ked

(.....)

Penguji I : Dr. M. Zainul Arifin, Drs., M.Kes

(.....)

Penguji II : Lilis Majidah, S.Pd, M.Kes

(.....)

Ditetapkan di : JOMBANG

Pada Tanggal : 24 AGUSTUS 2021

## RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bondowoso, 12 November 2000 dari pasangan Almarhum bapak Busairi dan ibu Toyani. Penulis adalah anak pertama dari tiga bersaudara.

Tahun 2012 penulis lulus dari SDN Cermee 04, tahun 2015 penulis lulus dari SMPN 1 Cermee, dan tahun 2018 penulis lulus dari SMKN 1 Cermee dengan kompetensi Persiapan Grafika. Pada tahun 2018 penulis lulus seleksi masuk “STIKes Insan Cendekia Medika Jombang” melalui jalur undangan. Penulis memilih Program Studi DIII Teknologi Laboratorium Medis dari enam pilihan program studi yang ada di STIKes ICME Jombang.

Demikian riwayat hidup ini dibuat dengan sebenarnya.

Jombang, 30 Juni 2021

Minayatul Fatimah  
181310034

## MOTTO

“ TETAP JADI DIRI SENDIRI, RENDAH HATI, DAN UNTUK TIDAK  
BOSAN JADI ORANG YANG LEBIH BAIK ”



## LEMBAR PERSEMBAHAN

Alhamdulillah sembah sujud serta syukur kepada Allah SWT. Atas karunia serta kemudahan yang engkau berikan akhirnya Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan. Shalawat dan salam selalu terlimpahkan keharibaan Baginda Nabi Muhammad SAW. Ku persembahkan karya sederhana ini kepada orang yang sangat kukasihi dan kusayangi.

Untuk Almarhum bapak, meskipun engkau telah bersama Allah SWT di surga sana, engkau tetap menjadi pahlawan, cinta pertama dan penyemangat dalam hidupku. Tugas hidupmu begitu berat tapi kau tak pernah menyerah demi kebahagiaan anakmu. Kini studi ku telah selesai berkat doa dan restumu dalam hidupku. Terima kasih bapak sudah menjadi seseorang yang terbaik dalam hidupku.

Untuk ibu, terima kasih sudah menjadi seorang ibu sekaligus seorang bapak buat aku. Terima kasih juga atas ketulusan doa serta dukunganmu akhirnya aku mampu menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan baik.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada Bapak Dr.M. Zainul Arifin, Drs., M.Kes selaku pembimbing utama dan Ibu Erni Setyorini, SKM, MM selaku pembimbing anggota atas bimbingan dan masukan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini dengan penuh kesabaran. Penulis juga menyampaikan terimakasih kepada Bapak H. Imam Fathoni, S.KM., M.M selaku ketua STIKes ICMe Jombang, Ibu Sri Sayekti, S.Si., M.Ked selaku kaprodi D-III Analis Kesehatan dan segenap dosen maupun asisten dosen prodi D-III Analis Kesehatan.

Sahabat-sahabat seperjuanganku Irenza Fernanda Rahmawati, Dyah Pramesti Linggaswari, Dea Verena Hartono dan Diah Eka Meiningtias terimakasih atas bantuan dan dukungannya.

Untuk semua teman-teman seangkatan yang tidak bisa aku sebutkan satu persatu, kita disini berjuang bersama untuk menggapai sebuah impian dan terimakasih telah menemani saya selama 3 tahun ini.



## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberi rahmat dan karunia-Nya, tidak lupa shalawat serta salam penulis curah limpahkan kepada baginda Nabi besar Muhammad SAW sehingga karya tulis ilmiah ini berhasil terselesaikan. Karya tulis ilmiah ini diajukan sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan gelar Diploma III Analis Kesehatan STIKes ICMe Jombang yang berjudul “Gambaran Kadar Trombosit Pada Penderita COVID-19”. Keberhasilan Karya Tulis Ilmiah ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis menyampaikan banyak terimakasih kepada Bapak H. Imam Fathoni, S.KM., MM selaku ketua STIKES ICMe Jombang, Ibu Sri Sayekti, S.ST., M.Ked selaku kaprodi DIII Analis Kesehatan, Bapak Dr.M. Zainul Arifin, Drs., M.Kes selaku pembimbing utama, Ibu Erni Setyorini, SKM, MM selaku pembimbing anggota karya tulis ilmiah ini yang banyak memberikan saran dan masukan, kedua orang tua saya yang selalu memberi dukungan serta ketulusan doanya, teman-teman seperjuangan, sehingga penulis mampu menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini dengan baik.

Penulis menyadari bahwa dengan segala keterbatasan yang dimiliki, karya tulis ilmiah ini jauh dari kata sempurna, oleh sebab itu kritik dan saran sangat diharapkan oleh penulis demi kesempurnaan karya ini. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi penulis dan bagi kita semua.

Jombang, 03 Mei 2021

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b>	
<b>HALAMAN JUDUL DALAM</b> .....	<b>i</b>
<b>SURAT PERNYATAAN KEASLIAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>SURAT BEBAS PLAGIASI</b> .....	<b>iii</b>
<b>LEMBAR PERSETUJUAN</b> .....	<b>iv</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	<b>v</b>
<b>RIWAYAT HIDUP</b> .....	<b>vi</b>
<b>MOTTO</b> .....	<b>vii</b>
<b>LEMBAR PERSEMBAHAN</b> .....	<b>viii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xv</b>
<b>LAMPIRAN</b> .....	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>xvii</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>xix</b>
<b>ABSTRACK</b> .....	<b>xx</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan .....	4
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>5</b>

2.1 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) .....	5
2.1.1 Definisi COVID-19 .....	5
2.1.2 Virologi .....	7
2.1.3 Transmisi .....	8
2.1.4 Epidemiologi .....	10
2.1.5 Patogenesis dan Patofisiologi .....	10
2.1.6 Manifestasi Klinis .....	13
2.1.7 Pemeriksaan Laboratorium COVID-19 .....	14
2.1.8 Pemeriksaan Penunjang .....	20
2.2 Trombosit .....	21
2.2.1 Pengertian Trombosit .....	21
2.2.2 Fungsi Trombosit .....	22
2.2.3 Sifat Fisis Trombosit .....	23
2.2.4 Proses Pembentukan Trombosit .....	24
2.2.5 Klasifikasi Trombosit .....	27
2.3 Mekanisme Trombosit pada Kasus COVID-19 .....	27
<b>BAB 3 METODE .....</b>	<b>30</b>
3.1 Strategi Pencarian Literature .....	30
3.1.1 <i>Framework</i> yang digunakan .....	30
3.1.2 Kata Kunci yang digunakan .....	30
3.1.3 Database atau <i>search engine</i> .....	31
3.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	31
3.3 Seleksi Studi dan Penilaian Kualitas .....	32
3.3.1 Hasil Pencarian dan Seleksi Studi .....	32

3.3.2 Daftar Artikel Hasil Pencapaian .....	34
<b>BAB 4 HASIL DAN ANALISA .....</b>	<b>38</b>
4.1 Hasil .....	38
4.2 Analisa .....	39
<b>BAB 5 PEMBAHASAN .....</b>	<b>42</b>
5.1 Pembahasan .....	42
<b>BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>46</b>
6.1 Kesimpulan .....	46
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>47</b>



## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Rentang Kadar Trombosit .....	27
Tabel 2.2 Parameter trombosit pada pasien COVID-19 .....	28
Tabel 3.1 Kriteria Inklusi dan Eklusi dengan format PICOS .....	31
Tabel 3.2 Daftar artikel hasil pencaharian .....	34



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Megakarioblast .....	24
Gambar 2.2 Promegakariosit .....	25
Gambar 2.3 Megakariosit .....	26
Gambar 2.4 Thrombosit .....	27
Gambar 3.1 Diagram alur <i>review</i> artikel .....	33



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Lembar Konsultasi Bimbingan 1

Lampiran 2 Lembar Konsultasi Bimbingan 2

Lampiran 3 Surat Pernyataan pengecekan Judul

Lampiran 4 Digital Receipt

Lampiran 5 Hasil Turnitin

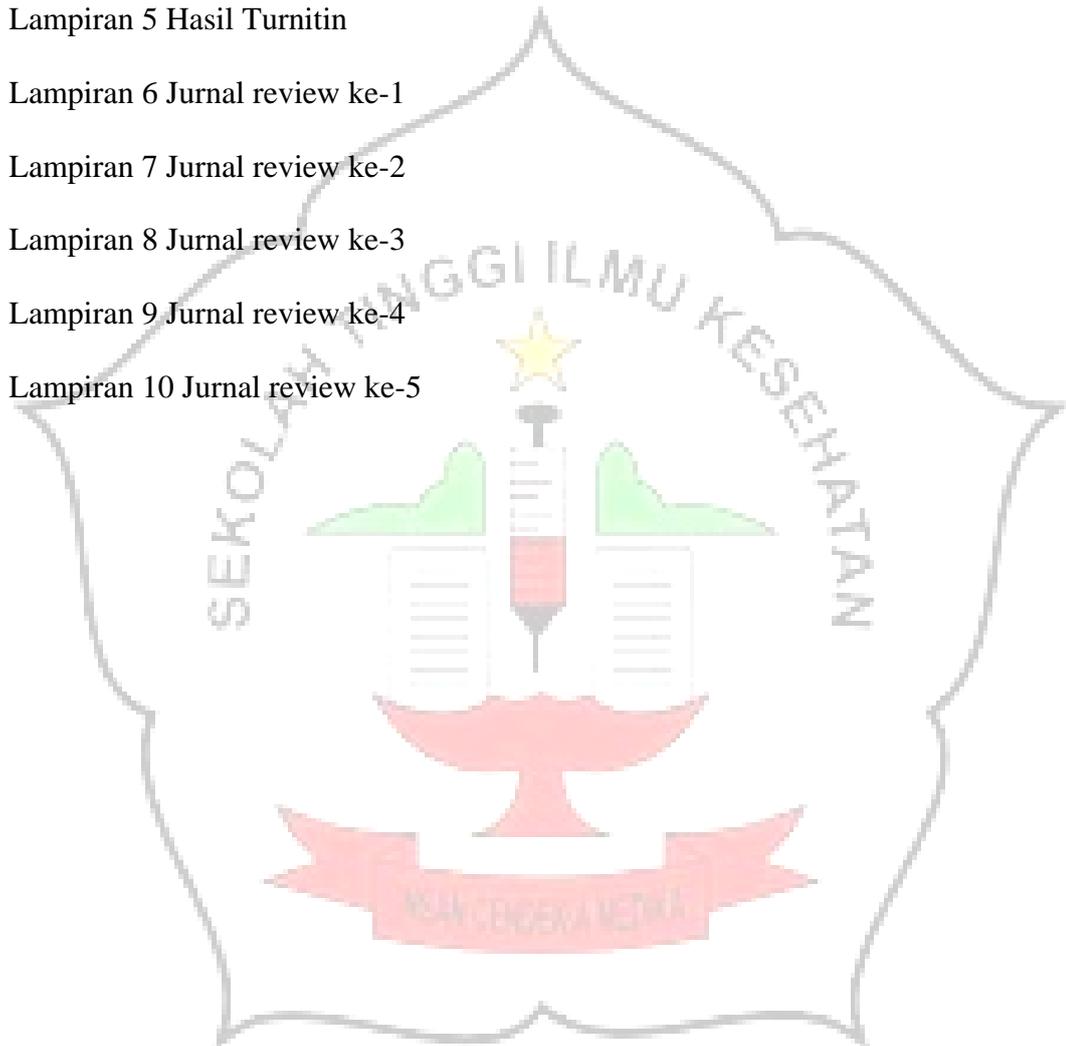
Lampiran 6 Jurnal review ke-1

Lampiran 7 Jurnal review ke-2

Lampiran 8 Jurnal review ke-3

Lampiran 9 Jurnal review ke-4

Lampiran 10 Jurnal review ke-5



## DAFTAR SINGKATAN



COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
PdP	: <i>Pasien dalam Pengawasan</i>
OdP	: <i>Orang dalam Pemantauan</i>
OTG	: <i>Orang Tanpa Gejala</i>
ISPA	: <i>Infeksi Saluran Pernafasan Akut</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
RNA	: <i>Ribonukleat Acid</i>
ACE2	: <i>Angiotensin converting-enzyme 2</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
NLR	: <i>Neutrofil Limfosit Rasio</i>
MCV	: <i>Mean Corpuscular Volume</i>
RBC	: <i>Red Blood Cell Count</i>
MCH	: <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>
AST	: <i>Aspartat Aminotransferase</i>
BUN	: <i>Blood Urea Nitrogen</i>
LFG	: <i>Laju Filtrasi Glomerulus</i>
CK-MB	: <i>Kreatinin kinase, Creatine kinase myocardial band isoenzyme</i>
LDH	: <i>Lactate Dehydrogenase</i>
RDT	: <i>Rapid Diagnostic Test</i>

FIA : *Flourescence Immuno Assay*

ELISA : *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

RT-PCR : *Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction*

BAL : *Broncho Alveolar Lavage*

PLT : *Platelet*

PLR : *Platelet-to-Lymphocyte Ratio*



## ABSTRAK

### GAMBARAN KADAR TROMBOSIT PADA PENDERITA COVID-19

Oleh : Minayatul Fatimah<sup>1</sup>, M. Zainul Arifin<sup>2</sup>, Lilis Majidah<sup>3</sup>

**Pendahuluan** *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) merupakan suatu gangguan pada saluran pernafasan akut yang disebabkan oleh *Virus Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2* (SARS-CoV-2). Trombositosis dan trombositopenia dapat terjadi pada penderita COVID-19 baik pasien yang mengalami infeksi ringan, sedang maupun berat.

**Tujuan** *Literature review* ini yaitu untuk mengetahui kadar trombosit pada penderita COVID-19.

**Metode** Yang digunakan untuk mencari dan menganalisa artikel yaitu PICOS, menggunakan artikel internasional maupun artikel nasional sejumlah 5 artikel yang sesuai dengan topik gambaran kadar trombosit pada penderita COVID-19, desain pengamatan *literature review* dengan menganalisa artikel yang terbit pada tahun 2020, yang diperoleh dari database *Science Direct*, *PubMed* dan *Google Scholar*.

**Hasil** Yang didapatkan dari semua artikel yaitu menunjukkan terjadinya trombositopenia, trombositosis dan nilai normal terhadap penderita COVID-19.

**Kesimpulan** Dari semua artikel yang di review sebagian besar menyatakan bahwa kadar trombosit pada penderita COVID-19 menunjukkan kadar normal.

**Kata kunci** : Virus Corona 2019/COVID-19, Trombosit

## ABSTRACT

### **THE DESCRIPTION OF THROMBOCYTE LEVELS IN COVID-19 PATIENTS**

By: Minayatul Fatimah<sup>1</sup>, M. Zainul Arifin<sup>2</sup>, Lilis Majidah<sup>3</sup>

**Introduction** Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) is a disorder of the severe respiratory tract caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2). Thrombocytosis and thrombocytopenia can occur in patients with COVID-19, both patients with light, moderate and severe infections.

**Aims** The purpose of this literature review is to determine platelet levels in patients with COVID-19.

**Method** The method used to search and analyze articles, namely PICOS. In this research, it was used international articles as well as 5 national articles that are by the topic of describing platelet levels in patients with COVID-19. The research design used literature review by analyzing articles published in 2020, which were obtained from the Science Direct, PubMed, and Google Scholar databases.

**Result** The results obtained from all articles show the existence of thrombocytopenia, thrombocytosis, and normal values for patients with COVID-19.

**Conclusion** Every reviewed article the most of them stated that platelet levels in patients with COVID-19 showed normal levels.

**Keywords:** Corona Virus 2019/COVID-19, Platelets

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Wabah penyakit Korona Virus 2019 atau *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) pertama kali dilaporkan pada bulan Desember 2019 di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Pada saat itu COVID-19 dikenal sebagai pneumonia misterius yang di sebabkan oleh infeksi 2019 novel Corona Virus (2019-nCoV), suatu jenis  $\beta$ -*Corona Virus* yang baru ditemukan. Virus ini kemudian dikenal dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2* (SARS-CoV-2) (Willim *et al.*, 2020). *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) merupakan suatu gangguan pada saluran pernafasan akut yang disebabkan oleh *Virus Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2* (SARS-CoV-2) (Rohmah and Nurdianto, 2020). Spektrum klinis COVID-19 bermacam-macam mulai dari asimtomatik sampai simtomatik dengan gejala demam, batuk, sesak nafas, sakit kepala, sakit tenggorokan, dan rinorea. Sebagian pasien dapat mengalami manifestasi gastrointestinal seperti mual dan diare. Pasien bisa mengalami manifestasi klinis berat yang mencakup pneumonia berat, sepsis, syok sepsis, *acute respiratory distres syndrome* (ARDS), dan *multiple organ dsyfunction syndrome* (MODS) (Willim *et al*, 2020). Trombosis ataupun trombositopenia bisa terjadi pada pasien COVID-19. Fungsi utama trombosit yaitu berperan dalam proses pembekuan darah. Pada pasien COVID-19, peningkatan jumlah trombosit dan perubahan dinamis dari

parameter terkait PLT masih menjadi sebuah perhatian. Beberapa penelitian telah mengidentifikasi hubungan antara pasien COVID-19 yang parah dan spesifik indeks koagulasi, khususnya tingkat D-dimer tinggi, waktu protrombin berkepanjangan dan PLT rendah. Perubahan tersebut mencerminkan keadaan hiperkoagulasi yang ada pada pasien COVID-19 yang parah, yang dapat meningkatkan mikrotrombosis di paru-paru, serta di organ lain (Willim *et al*, 2020). Penelitian sebelumnya telah melaporkan adanya manifestasi hiperkoagulasi dengan gambaran trombosis pada pasien COVID-19 dan telah di laporkan insiden kumulatif komplikasi trombotik pada pasien yang di rawat di *intensive care unit* (ICU) berkisar antara 24-49%. Adanya peningkatan jumlah trombosis di temukan secara luas pada pasien COVID-19 yang kritis meskipun telah mendapatkan terapi profilaksi antikoagulan. Oleh karena itu manajemen profilaksi maupun terapeutik sangat penting dalam kelompok pasien ini (Sunggoro, Purwanto and Hasan, 2020).

WHO (*World Health Organization*) telah menetapkan COVID-19 sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020. Meskipun COVID-19 telah menyebar secara luas dan cepat di seluruh penjuru dunia, namun pemahaman tentang penyakit ini pun masih terbatas (Willim *et al.*, 2020). Telah di laporkan pada penelitian sebelumnya pada penderita COVID-19 dengan indikasi klinis ringan-sedang memperlihatkan kadar trombosit  $125-271 \times 10^3/\mu\text{L}$ , sementara penderita dengan indikasi berat memperlihatkan kadar trombosit  $99-263 \times 10^3/\mu\text{L}$  (Mahrania *et al.*, 2020). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Shi *et al* mengungkapkan bahwa berdasarkan hasil meta

analisis terhadap 6 studi yang melibatkan 1379 pasien, diketahui bahwa kadar trombosit yaitu  $>450 \times 10^9/L$  ((Rusdiana and Akbar, 2020).

Trombosit atau disebut juga dengan keping darah (*platelet*) adalah fragmen atau potongan-potongan kecil dari sitoplasma megakariosit, jumlah di dalam tubuh orang dewasa antara 150.000-400.000 keping/ $mm^3$ . Trombosit merupakan komponen penting dalam respon hemostasis yang saling berkaitan erat dengan komponen-komponen hemostasis lainnya (Nugraha Gilang, 2017). Trombosit diperoleh dari sitoplasma megakariosit (berukuran 80-150  $\mu m$ ). Megakariosit dapat di temukan di sumsum tulang dan setiap megakariosit bisa menghasilkan sekitar 2.000 trombosit. Proses modifikasi megakariosit menjadi trombosit harus melewati proliferasi dari progenitor membentuk poliploidiasi (endoreduplikasi nuklear) dan sampai pada maturasi sitoplasma dan penataan trombosit (Djuang, Adam and Medan, 2017). Fungsi utama dari trombosit yaitu untuk pembekuan atau sumbatan terhadap cedera vaskuler dengan cara melakukan perlekatan terhadap dinding pembuluh darah yang rusak (*adhesi*), melakukan perlekatan trombosit dengan trombosit (*agregasi*) sehingga terbentuk pengumpulan trombosit dan reaksi pelepasan (*sekresi*). Pada infeksi corona virus disease 2019, keadaan trombosit pada penderita COVID-19 akan menggambarkan jumlah yang tinggi dan jumlah yang rendah tergantung dari tingkat keparahannya. Hal ini di sebabkan karena adanya mekanisme, seperti badai sitokin yang menimbulkan penghancuran sel progenitor sumsum tulang, inhibisi hematopoiesis secara langsung oleh peradangan virus pada sumsum tulang, kenaikan autoantibodi serta lingkungan imun yang menimbulkan destruksi

trombosit, serta jejas paru yang menimbulkan agregasi trombosit serta konsumsi trombosit sehingga menimbulkan berkurangnya trombosit dalam sirkulasi. Trombositopenia berhubungan dengan mortalitas pada pasien COVID-19. Studi oleh Yang et al, terhadap 1476 penderita COVID-19 menampilkan kalau 306 pasien (20,7 %) mengalami trombositopenia. Tingkat mortalitas rumah sakit pada kelompok trombosit 0-50.000/ $\mu$ l, 50.000-100.000/ $\mu$ l, 10.000-150.000/ $\mu$ l, serta 150.000/ $\mu$ l secara berturut-turut 92,1 %, 61,2 %, 17,5 % serta 4,7 %. Semakin rendah jumlah trombosit, maka tingkat mortalitas semakin tinggi (Willim *et al.*, 2020).

Pada kasus COVID-19 kadar trombosit dapat di pertimbangkan sebagai parameter pendukung tingkat keparahan penyakit pada pasien infeksi COVID-19. Misal, pada kasus COVID-19 yang ringan, kadar trombosit akan menurun dan sebaliknya jika pada kasus COVID-19 yang parah, kadar trombosit akan tinggi.

Berdasarkan latar belakang tersebut penulis ingin mengetahui hasil penelitian sebelumnya tentang adanya kadar trombosit pada penderita COVID-19 .

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimanakah gambaran kadar trombosit pada penderita COVID-19?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui kadar trombosit pada penderita COVID-19.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)

##### 2.1.1 Definisi COVID-19

*Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) merupakan infeksi yang disebabkan oleh severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SARS-CoV-2). Virus tersebut telah menimbulkan masalah kesehatan yang serius di seluruh penjuru dunia. Sampai pertengahan bulan Oktober 2020 jumlah kasus terkonfirmasi di seluruh dunia sudah mencapai kurang lebih 40 juta jiwa dengan lebih dari satu juta kematian. Pada beberapa negara, munculnya gelombang kedua COVID-19 juga dilaporkan diantaranya di Belgia dan Republik Ceko. Di Indonesia sendiri kasus COVID-19 telah mencapai lebih dari 350 ribu kasus terkonfirmasi dengan lebih dari 12 ribu kematian. Sejak tanggal 15 Oktober 2020 Indonesia telah menempati posisi paling atas dengan jumlah kasus COVID-19 tertinggi di Asia Tenggara (Kedokteran et al., 2020).

Virus SARS-CoV-2 adalah anggota dari famili *Coronaviridae*. Famili virus yang terkenal sebagai penyebab penyakit yang berakitan dengan saluran pernafasan. Virus yang dapat menyerang pertahanan dari tubuh manusia dan menimbulkan sakit ringan semacam flu biasa sampai sakit berat, misalnya *Middle East respiratory syndrome* (MERS) dan *severe acute respiratory syndrome* (SARS). Famili *Coronaviridae* telah di

identifikasi terdapat pada unggas dan bermacam mamalia seperti kelelawar, unta, anjing, dan musang sebelum menginfeksi manusia. Saat ini diketahui bahwa penularan virus bisa terjadi antara manusia ke manusia melalui *droplet*, kontak dan *fomites*. Sebagian besar virus ini ditularkan melalui kontak langsung maupun tidak langsung dari mukosa membran di mulut, mata, maupun hidung orang yang terinfeksi. Oleh sebab itu, virus macam ini dapat menular dengan sangat cepat (Djuardi, 2020).

Berdasarkan Panduan Surveilans Global WHO untuk novel Corona-virus 2019 (COVID-19) per 20 Maret 2020, definisi infeksi COVID-19 diklasifikasikan sebagai berikut : (Handayani *et al.*, 2020)

1. Kasus Terduga (*suspect case*)

Yaitu pasien dengan gangguan napas akut (demam dan setidaknya satu tanda/gejala penyakit pernapasan, seperti batuk, sesak nafas).

2. Kasus *Probable* (*probable case*)

Yaitu kasus terduga yang hasil tes dari COVID-19 inkonklusif.

3. Kasus Terkonfirmasi

Yaitu pasien dengan hasil pemeriksaan laboratorium infeksi COVID-19 positif, terlepas dari ada atau tidaknya gejala dan tanda klinis

Berbeda dengan klasifikasi infeksi COVID-19 menurut buku Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19) per 27 Maret sebagai berikut :

### **1. Pasien dalam Pengawasan (PdP)**

Yaitu orang dengan demam ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) atau riwayat demam atau ISPA dan pada 14 hari terakhir sebelum muncul gejala memiliki riwayat kontak dengan kasus konfirmasi COVID-19.

### **2. Orang dalam Pemantauan (OdP)**

Yaitu orang yang mengalami gejala gangguan sistem pernapasan seperti pilek/sakit tenggorokan/batuk dan pada 14 hari terakhir sebelum muncul gejala memiliki riwayat kontak dengan kasus konfirmasi COVID-19.

### **3. Orang Tanpa Gejala (OTG)**

Seseorang yang tidak bergejala dan memiliki resiko tertular dari orang konfirmasi COVID-19. Orang tanpa gejala merupakan seseorang dengan riwayat kontak erat dengan kasus konfirmasi COVID-19.

### **4. Kasus Konfirmasi**

Yaitu pasien yang terinfeksi COVID-19 dengan hasil pemeriksaan test positif melalui pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR).

#### **2.1.2 Virologi**

Corona Virus merupakan virus RNA dengan dimensi partikel 120-160 nm. Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya merupakan kelelawar dan unta. Sebelum terbentuk wabah COVID-19, terdapat 6 tipe coronavirus yang bisa menginfeksi manusia, ialah alphacoronavirus 229E, alphacoronavirus NL63, betacoronavirus OC43, betacoronavirus HKU1, Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus (SARS-CoV), dan Middle East Respiratory Syndrome Corona Virus (MERS-CoV) (Susilo et al., 2020).

Pengurutan genom lengkap dan analisa filogenik membuktikan jika coronavirus yang menimbulkan COVID-19 yaitu betacoronavirus dalam subgenus yang serupa dengan sindrom pernafasan akut yang parah (SARS) virus (serta beberapa virus corona kelelawar), namun dalam klade yang berlainan. Struktur reseptor yang sama, angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), untuk masuk ke sel. Dalam kelompok Studi Coronavirus dari komite Internasional Taksonomi Virus telah mengusulkan hal itu Virus ini disebut sindrom pernafasan akut parah coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (McIntosh, 2020).

Pada kasus COVID-19, trenggiling diprediksi sebagai reservoir perantara. Strain coronavirus pada trenggiling yaitu yang mirip genomnya dengan *coronavirus* kelelawar (90,5%) dan SARS-CoV-2 (91%). Genom SARS-CoV-2 sendiri mempunyai homologi 89% terhadap coronavirus kelelawar ZXC21 serta 82% terhadap SARS-CoV. Hasil pemodelan lewat komputer menunjukkan kalau SARS-CoV-2 mempunyai struktur 3 ukuran pada protein *spike* domain *receptor-binding* yang hampir identik dengan SARS-CoV, protein ini mempunyai afinitas yang kuat terhadap *angiotensin converting-enzyme 2* (ACE2). Pada SARS-CoV-2, data invitro menunjang kemungkinan virus mampu masuk ke dalam sel menggunakan reseptor ACE2 (Susilo et al., 2020).

### 2.1.3 Transmisi

Penyebaran SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia jadi sumber transmisi utama sehingga penyebaran jadi lebih agresif. Transmisi SARS-CoV-2 dari penderita simptomatik terjadi melalui droplet yang keluar saat

batuk atau bersin. WHO memperkirakan *reproductive number* ( $R_0$ ) COVID-19 sebesar 1,4 hingga 2,5. Namun studi lain memperkirakan  $R_0$  sebesar 3,28. Sebagian laporan kasus menampilkan dugaan paparan dari karier asimtomatis, tetapi mekanisme nyatanya belum di kenal. Kasus-kasus terpaut transmisi dari karier asimtomatis biasanya mempunyai riwayat kontak erat dengan penderita COVID-19. Beberapa penelitian melaporkan peradangan SARS-CoV-2 pada neonatus. Tetapi transmisi secara vertikal dari ibu hamil kepada janin yang belum terbukti kepastiannya. Jika dapat terjadi, data menampilkan peluang transmisi vertikal tergolong kecil. Pemeriksaan virologi cairan amnion, darah tali pusar dan air susu pada ibu yang positif COVID-19 ditemukan negatif. Berdasarkan hasil biopsi pada sel epitel gaster, duodenum, dan rektum telah terbukti kalau SARS-CoV-2 menginfeksi saluran cerna. Virus bisa ditemukan di feses, apalagi terdapat 23% penderita yang dilaporkan virusnya senantiasa terdeteksi dalam feses meskipun sudah tidak ditemukan pada sampel saluran nafas. Kedua fakta ini, memperkuat dugaan mungkin transmisi secara fekal-oral (Susilo *et al.*, 2020).

Stabilitas SARS-CoV-2 pada benda mati tidak berbeda jauh dibanding SARS-CoV. Eksperimen yang di coba Van Doremalen, dkk. Menampilkan SARS-CoV-2 lebih normal pada bahan plastik serta stainless steel (72 jam) di banding tembaga (4 jam) serta kardus (24 jam). Riset lain di Singapore menciptakan pencemaran area yang ekstensif pada kamar serta wc pasien COVID-19 dengan indikasi ringan. Virus bisa dideteksi di gagang

pintu, dudukan wc, tombol pintu, jendela, lemari sampai kipas ventilasi, namun tidak pada sampel udara (Susilo *et al.*, 2020).

#### **2.1.4 Epidemiologi**

Semenjak permasalahan awal di Wuhan, terjalin peningkatan permasalahan COVID-19 di Cina setiap hari serta memuncak di antara akhir Januari sampai Februari 2020. Awalnya mayoritas laporan tiba dari Hubei serta provinsi di sekitar, setelah itu meningkat sampai ke provinsi-provinsi lain dan seluruh Cina. Bertepatan pada tanggal 30 Januari 2020, telah ada 7.736 kasus terkonfirmasi COVID-19 di Cina, serta 86 kasus lain dilaporkan dari berbagai negara seperti Taiwan, Thailand, Vietnam, Malaysia, Nepal, Sri Lanka, Kamboja, Jepang, Singapura, Arab Saudi, Korea Selatan, Filipina, India, Australia, Kanada, Finlandia, Prancis dan Jerman (Susilo *et al.*, 2020).

COVID-19 pertama di laporkan di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020 di temukan dua kasus. Data 31 Maret 2020 menampilkan kasus yang terkonfirmasi berjumlah 1.528 kasus dan 136 kasus kematian. Tingkat mortalitas COVID-19 di Indonesia sebesar 8,9 %, angka ini adalah yang tertinggi di Asia Tenggara. Pada 30 Maret 2020, terdapat 693.224 kasus dan 33.106 kematian di seluruh Dunia (Susilo *et al.*, 2020).

#### **2.1.5 Patogenesis dan Patofisiologi**

Patogenensis SARS-CoV-2 masih belum banyak dikenal, namun diprediksi tidak jauh berbeda dengan SARS-CoV yang telah lebih dikenal. Pada manusia, SARS-CoV-2 paling utama menginfeksi sel-sel pada saluran nafas yang menyelimuti alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan

reseptor-reseptor serta membuat jalur masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang ada pada *envelope spike* virus hendak berikatan dengan reseptor seluler berbentuk ACE2 pada SARS-CoV-2. Di dalam sel, SARS-CoV-2 melakukan duplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang di butuhkan, kemudian membentuk virion baru yang timbul di permukaan sel. Pada SARS-CoV-2 di duga setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan di keluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom virus akan mulai untuk bereplikasi. Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam membran retikulum endoplasma atau Golgi sel (Susilo *et al.*, 2020).

Pada SARS-CoV, protein S di laporkan sebagai determinan yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu. Telah di ketahui bahwa masuknya SARS-CoV ke dalam sel di mulai dari fusi antara membran virus dengan plasma membran dari sel. Selain fusi membran, terdapat juga clathrin-dependent dan clathrin-independent endocytosis yang memediasi masuknya SARS-CoV ke dalam sel pejamu. Faktor virus dan pejamu mempunyai fungsi dalam infeksi SARS-CoV. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi. Respon imun yang tidak adekuat menimbulkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Di sisi lain, respons imun yang berlebihan dapat menimbulkan kerusakan jaringan (Susilo *et al.*, 2020).

Proses imunologik dari host selanjutnya tidak banyak diketahui. Dari data kasus yang ada, pemeriksaan sitokin berfungsi pada ARDS

menampilkan hasil terbentuknya badai sitokin (*cytokine storms*) semacam pada keadaan ARDS yang lain. Dari penelitian sejauh ini, ditemui sebagian sitokin dalam jumlah besar, ialah: interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), inducible protein/CXCL10 (IP10) dan monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1) dan kemungkinan mengaktifkan T-helper-1 (Th1) selain sitokin tersebut, COVID-19 juga meningkatkan sitokin T-helper-2 (Th2) (Handayani *et al.*, 2020)

Mayoritas Corona Virus menginfeksi hewan serta bersikulasi di hewan. Corona Virus menyebabkan beberapa besar penyakit pada hewan serta kemampuannya menimbulkan penyakit berat pada hewan semacam babi, sapi, kuda, kucing serta ayam. Corona Virus diucap dengan virus zoonotik ialah virus yang ditransmisikan dari hewan ke manusia. Banyak hewan liar yang bisa bawa patogen dan berperan selaku vektor buat penyakit meluas tertentu. Kelelawar, tikus bambu, unta dan musang ialah host yang biasa ditemui buat coronavirus. Corona Virus pada kelelawar ialah sumber utama buat *peristiwa severe acute respiratory syndrome* (SARS) serta *Middle East respiratory syndrome* (MERS) (Yuliana, 2020).

Setelah terjaln transmisi, virus masuk ke saluran nafas atas setelah itu bereplikasi di sel epitel saluran nafas atas (melaksanakan siklus hidupnya). Sehabis itu menyebar ke saluran nafas dasar. Pada peradangan kronis terjaln peluruhan virus dari saluran nafas serta virus bisa bersinambung meluruh sebagian waktu di sel gastrointestinal sehabis pengobatan. Masa inkubasi virus hingga muncul penyakit sekitar 3-7 hari (Yuliana, 2020).

### 2.1.6 Manifestasi Klinis

Peradangan COVID-19 bisa memunculkan indikasi ringan, sedang ataupun berat. Indikasi klinis utama yang timbul ialah demam (temperatur  $38^{\circ}\text{C}$ ), batuk serta kesusahan bernapas. Tidak hanya itu bisa diiringi dengan sesak memberat, fatigue, mialgia, indikasi gastrointestinal semacam diare serta indikasi saluran nafas lain. Separuh dari penderita timbul sesak dalam satu minggu. Pada permasalahan berat perburukan secara cepat dan progresif, seperti ARDS, syok septik, asidosis metabolik, yang susah di koreksi dan perdarahan ataupun disfungsi sistem koagulasi dalam beberapa hari. Pada sebagian penderita, indikasi yang timbul ringan, apalagi tidak disertai dengan demam. Mayoritas penderita mempunyai prognosis baik, dengan sebagian kecil dalam keadaan kritis bahkan meninggal. Berikut sindrom klinis yang dapat timbul bila terinfeksi (Yuliana, 2020).

#### a. Tidak Berkomplikasi

Kondisi ini adalah kondisi teringan. Gejala yang timbul berupa gejala yang tidak spesifik. Gejala pertama tetap timbul seperti demam, batuk, bisa di sertai dengan nyeri tenggorok, kongesti hidung, malaise, sakit kepala, dan nyeri otot. Perlu diketahui bahwa pada penderita dengan lanjut usia dan penderita immunocompromises presentasi gejala menjadi tidak khas atau atipikal. Selanjutnya, pada beberapa kasus ditemui tidak disertai dengan demam dan gejala relatif ringan. Pada kondisi ini penderita tidak mempunyai gejala komplikasi misalnya dehidrasi, sepsis atau napas pendek.

b. Pneumonia Ringan

Indikasi pertama dapat timbul seperti demam, batuk dan sesak. Tetapi tidak ada tanda pneumonia berat. Pada anak-anak dengan pneumonia tidak berat di tandai dengan batuk ataupun susah bernapas.

c. Pneumonia Berat Pada Penderita Dewasa

- Gejala yang timbul diantaranya demam atau
- Tanda yang muncul seperti takipnea (frekuensi napas :  $>30x$ /menit), distres pernapasan berat atau saturasi oksigen pasien  $<90\%$  udara luar.

### 2.1.7 Pemeriksaan Laboratorium COVID-19

#### 1. Hematologi

Perubahan hematologi terjadi pada proses terbentuknya infeksi atau tingkat keparahan suatu penyakit. Pada pasien COVID-19 akan mengalami gangguan sistem hematopoitik maupun hemostasis. Salah satu yang paling banyak diperiksa pada COVID-19, yang paling sederhana yaitu Whole Blood (darah lengkap). Terkadang ditemukan juga trombositopenia, sehingga diduga sebagai penderita dengue. Di singapura dilaporkan adanya pasien positif palsu serologi dengue, yang kemudian diketahui positif COVID-19. Karena gejala awal yang tidak khas, hal ini harus di waspasdai. Berikut contoh profil temuan laboratorium pada pasien COVID-19 (Philosophia, 2020).

Banyak penelitian yang melaporkan perubahan hematologik pada penderita dengan peradangan COVID-19 saat masuk dan selama perjalanan penyakit dan membandingkannya antara penyakit ringan atau

sedang dan berat. Hasilnya menunjukkan bahwa limfopenia dan peningkatan NLR adalah temuan hematologik abnormal yang paling konsisten dan bahwa perubahan ini bisa meningkat selama perjalanan penyakit, terutama pada mereka yang mengidap penyakit berat. Pemeriksaan limfosit menggunakan flow cytometri menunjukkan bahwa perubahan ini dikaitkan dengan limfosit CD4 + dan CD8 + yang lebih rendah. NLR juga dapat digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan penyakit pada tahap awal infeksi COVID-19. Trombosit normal atau rendah pada penderita non severe dan menurun secara signifikan pada pasien berat. Berbeda dengan trombosit, MCV dan RBC, hemoglobin, hematokrit, serta mean corpuscular hemoglobin (MCH) biasanya menurun pada penderita COVID-19 saat onset (Philosophia, 2020).

## 2. Kimia Klinik

Sebuah penelitian dilakukan di Wuhan China pada 1000 pasien COVID-19. Dalam penelitian tersebut dilakukan pemeriksaan kimia darah, meliputi uji fungsi hati, fungsi jantung, analisis garah darah dan penanda peradangan. Pada uji fungsi hati, didapatkan hasil *Aspartat Aminotransferase* (AST) terjadi peningkatan berdasarkan kelompok usia. Terjadi peningkatan kadar *Aspartat Aminotransferase* pada kelompok 1, diikuti kelompok 2 serta 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. Pada uji fungsi ginjal, mengalami peningkatan kadar kreatinin, dan *Blood Urea Nitrogen* (BUN) mengikuti

peningkatan usia, pada Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) terjadi penurunan seiring dengan peningkatan usia. Pada uji fungsi jantung dan otot skeletal, diperoleh hasil *Kreatinin kinase*, *Creatine kinase myocardial band isoenzyme* (CK-MB), *Lactate dehydrogenase* (LDH), dan *mioglobin* terjadi peningkatan kadar berdasarkan usia (Mus *et al.*, 2020).

### 3. Sero-Imunologi

#### a. Pemeriksaan Tes Rapid

Tes rapid/*Rapid test* atau rapid diagnostic Test (RDT) merupakan tes yang di buat untuk digunakan di tempat perawatan, sehingga didapatkan hasil yang cepat kepada penderita (waktu kerja dari alat rapid cukup singkat). Tes tersebut cocok digunakan pada tempat dengan sumber daya rendah. Memiliki biaya yang murah, mudah di operasikan dan di interpretasi, mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik dan stabil pada suhu tinggi. Test rapid yang digunakan pada beberapa penyakit salah satunya yaitu COVID-19. Tes ini di kerjakan ketika ketersediaan tes molekuler terbatas. Menurut WHO, tes rapid yang digunakan untuk mendeteksi virus SARS-CoV-2 ada dua macam, yaitu mendeteksi antigen dari virus dan mendeteksi antibodi spesifik (IgM dan IgG) (Philosophia, 2020).

#### ❖ Tes Rapid Antigen

Tes rapid untuk mendeteksi antigen virus pada sampel saluran pernapasan, yaitu protein *Nukleokapsid* (N) dan protein *Spike* (S). Pemeriksaan ini sangat tepat dilakukan saat awal infeksi/pada fase kronis disebabkan antigen ditemukan saat virus

aktif bereplikasi. Sampel yang digunakan yaitu dari swab nasofaring dan orofaring 2. Prinsip kerja yaitu spesimen yang memiliki Antigen SARS-CoV-2 akan berikatan dengan Antibodi Monoklonal anti SARS-CoV-2 yang terkonjugasi dengan partikel berwarna, sehingga membentuk lingkungan partikel berwarna dari Antigen Antibodi (Ag-Ab). Lingkungan ini akan bermigrasi secara kapiler melalui membran sampai zona kontrol serta akan di tangkap oleh Antibodi Monoklonal anti SARS-CoV-2. Area uji akan timbul warna yang bergantung dari jumlah Antigen dalam spesimen. Garis kontrol digunakan sebagai prosedur kontrol dan muncul jika pengujian dilakukan dengan benar serta reagen berfungsi dengan benar.

Deteksi Antigen SARS-CoV-2 juga dilakukan dengan Rapid Test/Immunochemistry, Fluorescence Immuno Assay (FIA) dan Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Hasil positif palsu terjadi karena adanya reaksi silang dengan antigen virus lain.

#### ❖ **Tes Rapid Antibodi**

Tes untuk mendeteksi antibodi IgM dan IgG pada SARS-CoV-2 yang muncul dalam darah seseorang untuk respon imun terhadap virus. Sampel yang digunakan yaitu darah kapiler, *whole blood*, serum dan plasma. Penggunaan tes rapid ini tidak untuk tujuan diagnosis, melainkan untuk skrining/surveilans. Kurang dari 50% pasien dengan COVID-19 mempunyai antibodi yang

dapat dideteksi dalam serum sebelum 7 sampai 10 hari setelah timbul gejala.

Deteksi Antibodi anti SARS-CoV-2, yaitu *Rapid Test* atau *Immunochromatography*, ELISA, CMIA, ECLIA, CLIA, MIRA, Simoa, Flow Cytometri, Nanosensor, *Indirect Immunofluorescence Assay*, *Microsphere immunoassay* dan *Neutralizing antibodies*.

#### **b. C-Reactive Protein (CRP)**

CRP merupakan suatu protein pentamerik yang disintesis oleh sel hepatosit hati, yaitu uji untuk mengetahui kadar protein C reaktif dalam darah. CRP adalah protein fase akut, sehingga bila terjadi inflamasi maka kadarnya akan meningkat. Pada infeksi yang disebabkan virus COVID-19, maka kadar CRP meningkat lebih dari 10 mg/L. Pada pasien COVID-19 peningkatan kadar CRP berkorelasi pada kerusakan paru, sehingga CRP menjadi indikator penting untuk memprediksi keparahan dan kematian pada pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit (Kramer, 2020).

#### **c. Ferritin**

Merupakan suatu protein di dalam tubuh yang mengikat zat besi. Ferritin disebut juga protein fase akut, penanda inflamasi akut dan kronis secara non spesifik meningkat pada berbagai kondisi peradangan. Ferritin adalah mediator utama dari gangguan sistem imun, terutama pada hiperferritinemia ekstrim melalui penekanan sistem imun dan efek pro peradangan yang mengakibatkan badai

sitokin (*cytokine storm*). Oleh sebab itu, jika seseorang terinfeksi SARS-CoV-2 dan di sertai sindroma badai sitokin, maka akan mempengaruhi keparahan dari COVID-19.

#### 4. Molekuler

Pemeriksaan molekuler dengan menggunakan alat PCR (polymerase Chain Reaction), merupakan salah satu pemeriksaan untuk mendeteksi materi genetik (DNA/*Deoxyribonucleic Acid* dan RNA/*Ribonucleic Acid*) dari suatu virus atau bakteri. Materi genetik ini di deteksi melalui suatu proses amplifikasi, sehingga menghasilkan suatu diagnosis untuk penyakit tersebut, termasuk COVID-19. Virus corona adalah virus RNA, dengan bantuan Enzim Reverse Transcriptase yang diubah menjadi DNA, kemudian dideteksi dengan PCR dan disebut dengan *Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). Dalam satu siklus, PCR ada tiga tahapan pengerjaan yaitu : *denaturasi* (peleburan), *annealing* (penempelan) dan *elongasi* (pemanjangan). RT-PCR merupakan standar emas (baku emas) untuk deteksi SARS-CoV-2 dan merupakan pemeriksaan pilihan untuk diagnosis penderita simptomatik terutama fase akut. Diagnosis COVID-19 dengan *real time* RT-PCR menggunakan RNA yang di ekstrak dari sampel saluran pernapasan, seperti usap nasofaring, orofaring, aspirasi trakea, *sputum* dan *Broncho Alveolar Lavage* (BAL). Keandalan hasil tes RT-PCR juga tergantung faktor lainnya, seperti: pengambilan bahan sampel dengan cara usap dilakukan pada tahap infeksi, sehingga memungkinkan

identifikasi patogen (biasanya *viral load* lebih tinggi pada minggu pertama dari onset penyakit) (Damo *et al.*, 2021).

Indikasi pemeriksaan RT-PCR :

- Kasus ISPA dan riwayat dari negara/transmisi local.
- Orang dengan gejala ISPA dan riwayat kontak dengan pasien terkonfirmasi COVID-19.
- ISPA berat dengan perawatan di RS dan tanpa penyebab lain.
- Petugas kesehatan yang melakukan kontak erat dengan pasien terkonfirmasi/*probable* COVID-19.
- Kasus konfirmasi dengan gejala berat yang memerlukan *follow up*.

Interpretasi PCR :

- Positif SARS-CoV-2 (terinfeksi covid-19)
- Negatif SARS-CoV-2 (tidak terinfeksi COVID-19)
- Inconclusive, harus di ulang dengan sampel baru (penyebab : *load virus* sedikit, adanya masalah dalam reaksi PCR dan mutase virus)

### 2.1.8 Pemeriksaan Penunjang

Berikut beberapa pemeriksaan penunjang Penyakit COVID-19 (Yuliana, 2020) :

1. Pemeriksaan radiologi, seperti foto toraks, CT-scan toraks, USG toraks.  
Pada pencitraan dapat menunjukkan : opasitas bilateral, konsolidasi subsegmental, lobar atau kolaps paru atau nodul, tampilan groundglass.
2. Pemeriksaan spesimen saluran nafas atas dan bawah

- Saluran nafas atas dengan swab tenggorok (nasofaring dan orofaring).
- Saluran nafas bawah (sputum, bilasan bronkus, BAL, bila menggunakan endotrakeal tube dapat berupa aspirat endotrakeal).

3. Bronkoskopi.

4. Pungsi pleura sesuai kondisi.

5. Pemeriksaan kimia darah.

6. Biakan mikroorganisme dan uji kepekaan dari bahan saluran nafas (sputum, bilasan bronkus, cairan pleura).

7. Pemeriksaan feses dan urin (untuk investigasi kemungkinan penularan).

## 2.2 Trombosit

### 2.2.1 Pengertian Trombosit

Trombosit disebut juga keping darah atau *platelet* merupakan fragmen atau potongan kecil dari sitoplasma megakariosit, dengan ukuran yang 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 Gilang, 2017). Menurut Durachim dan Dewi (2018) trombosit di aktifkan setelah kontak dengan permukaan dinding endotelia. Jumlah trombosit normal pada tubuh orang dewasa berkisar antara 150.000-400.000 keping/mm<sup>3</sup>. Pada keadaan dimana 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. 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.

### 2.2.2 Fungsi Trombosit

Fungsi utama dari trombosit yaitu berperan dalam proses pembekuan darah. Jika terjadi luka, trombosit akan berkumpul karena adanya rangsangan kolagen yang terbuka sehingga trombosit akan menuju ke tempat luka kemudian memicu pembuluh darah untuk mengkerut (biar tidak banyak darah yang keluar) dan memicu pembentukan benang-benang pembekuan darah yang disebut dengan benang-benang fibrin. Benang-benang fibrin tersebut akan membentuk formasi seperti jaring-jaring yang akan menutupi daerah luka sehingga menghentikan pendarahan yang terjadi pada luka. Peran lain yang dimiliki trombosit yaitu melawan infeksi virus dan bakteri dengan memakan virus dan bakteri yang masuk ke dalam tubuh.

Dengan sifat trombosit yang mudah pecah dan bergumpal bila ada suatu gangguan, trombosit juga memiliki peran sebagai pembekuan plak dalam pembuluh darah. Plak tersebut justru dapat menjadi hambatan aliran darah, yang sering kali terjadi pada pembuluh darah jantung dan otak sehingga dapat menyebabkan stroke dan serangan jantung. Pada pasien dengan stroke dan serangan jantung diberikan obat-obatan (anti-platelet) supaya trombosit tidak terlalu mudah bergumpal dan membentuk plak di pembuluh darah. Pembentukan sumbat mekanik atau pembentukan platelet plug selama respons homeostasis normal terhadap cedera vascular sebagai respon untuk menghentikan perdarahan dengan cara mengurangi derasnya

aliran darah yang keluar. Tanpa peran trombosit, atau jika jumlah trombosit kurang dari  $20.000/\text{mm}^3$  akan menyebabkan perdarahan spontan yang serius. Reaksi trombosit berupa adhesi, sekresi, agregasi, dan fusi serta aktivitas proagulannya sangat penting untuk menjalankan fungsi trombosit secara optimal (Durachim & Dewi, 2018).

### 2.2.3 Sifat Fisis Trombosit

Sifat fisis trombosit di bagi menjadi beberapa bagian di antaranya sebagai berikut :

#### 1. Adhesi Trombosit

Adhesi merupakan perlekatan trombosit pada jaringan sub-endotel pada pembuluh darah yang luka. Ketika dinding pembuluh darah rusak, struktur sub endotel pembuluh darah menjadi terbuka dan proses adhesi platelet dipicu oleh integrin. Integrin terpenting adalah GPIIB/IIIa, yang dapat diaktifkan oleh berbagai sinyal, termasuk paparan komponen matriks ekstraseluler (seperti kolagen). Reseptor GPIIB/IIIa juga dapat memediasi penarikan trombosit di dekatnya (kohesi trombosit). Selain itu, vWF mengikat kolagen dan serat mikro. Trombosit kemudian di tangkap dengan mengikat ke platelet GPIB untuk membentuk lapisan platelet. Proses adhesi ini terjadi dalam 1 hingga 2 menit setelah terjadi cedera endotel. Epinefrin dan serotonin meningkatkan vasokonstriksi, sedangkan ADP meningkatkan adhesi platelet (Djuang, Adam and Medan, 2017).

## 2. Agregasi Trombosit

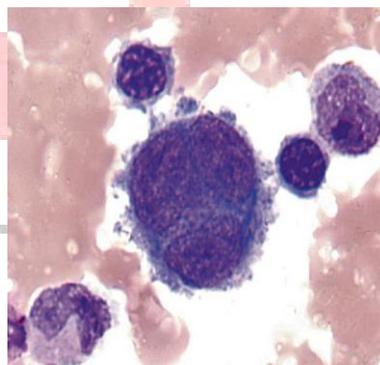
Agregasi yaitu perlekatan antar sel trombosit. Proses ini terjadi saat trombosit teraktifasi semua dan telah melekat didalam pembuluh yang sudah rusak sehingga zat ADP yang dikeluarkan oleh trombosit akan menyebabkan terekspresinya kompleks GPIIb-IIIb pada permukaan trombosit melalui bantuan fibrinogen (yang terdapat dalam plasma) trombosit akan saling melekat dan memadat membentuk proses agregasi.

### 2.2.4 Proses Pembentukan Trombosit

Menurut Durachim dan Dewi (2018), proses pembentukan trombosit di bagi menjadi beberapa bagian yaitu:

#### a. Megakarioblast

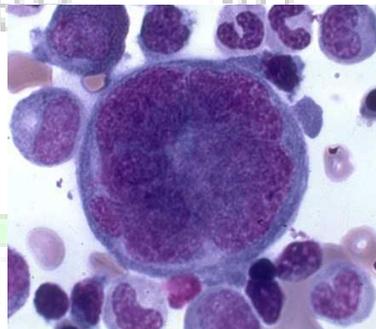
Megakarioblast merupakan sel besar yang di produksi pada sumsum tulang belakang dengan ukuran 25-40 um, rasio inti dan sitoplasma sangat besar, bentuk inti bulat atau oval dengan kromatin inti halus dan biasanya terdapat 1-2 anak inti, sitoplasma berwarna biru dan tidak bergranula (Durachim dan Dewi, 2018).



**Gambar 2.1** Megakarioblast

### b. Promegakariosit

Promegakariosit mengandung inti yang dibagi menjadi 2 atau 4 lobus, dalam sitoplasma biasanya mulai melakukan pematangan dengan pematangan dengan membentuk padatan seperti granula berwarna bening kebiru-biruan dan sitoplasma tidak terlalu biru. Pada saat mekanisme pematangan sel tampak tonjolan-tonjolan sitoplasma seperti gelombang. Inti menjadi sangat poliploid mengandung DNA sampai 30 kali banyak dari sel normal. Sitoplasma homogen dan warna kebiru-biruan atau sangat basofilik.

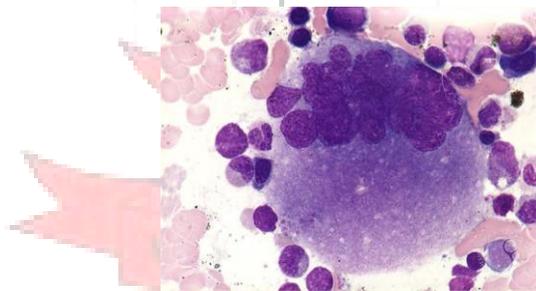


**Gambar 2.2** Promegakariosit

### c. Megakariosit

Megakariosit umumnya berukuran lebih besar dari pada sel terdahulunya. Saat terjadi perubahan menjadi sel megakaryosit, sitoplasma berkembang sangat besar. Perubahan terpusat pada sitoplasma dan melakukan pepadatan membentuk gumpalan-gumpalan granula dan melebar sehingga bentuk sel ini tampak sangat besar dengan ukuran bisa sampai diameter 35-150 mikron, inti dengan berlobus tidak teratur, kromatin kasar, anak inti tidak terlihat dan bersitoplasma banyak. Sitoplasma terisi penuh dengan mitokondria, yang mengandung Retikulum

Endoplasma Kasar (RE Rough) yang berkembang baik dan badan Golgi besar. Ada banyak partikel biru kemerahan di dalam sitoplasma. Dengan pematangan megakariosit terjadi ketika invaginasi membran plasma membelah seluruh sitoplasma untuk membentuk pelindung kulit untuk mengisolasi masing-masing tempat ini. Sistem ini membatasi area sitoplasma megakariosit dan beberapa bagian dari sitoplasma yang bergranula kemudian melepaskan diri dan membentuk trombosit. Dari satu megakariosit yang sudah tua dan matang akan pecah menjadi beberapa bagian atau fragmen menjadi trombosit. Megakariosit akan menghasilkan puing-puing darah atau trombosit sampai 3000-4000 sel trombosit. Setelah megakariosit melepaskan banyak trombosit dan sitoplasma yang berisi trombosit habis maka yang tertinggal hanya inti dan sistem RES dalam hal ini makrofag akan memfagositosis inti untuk di hancurkan dan di cerna.

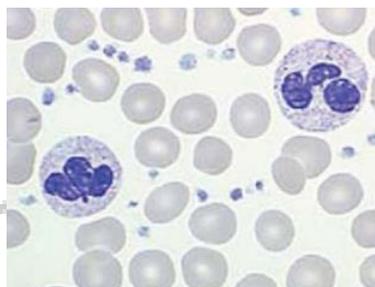


**Gambar 2.3** Megakariosit

#### **d. Trombosit (platelet)**

Yaitu sel yang berupa keping-keping kecil berukuran 2-4 mikron, yang dikeluarkan dari sel sitoplasma megakariosit kemudian memasuki darah perifer sebagai sel untuk menutup luka. Trombosit tersusun atas sitoplasma basofilik yang pucat (hialomer), mempunyai granula yang

terdiri dari granula azurofil (granulomer). Melalui pewarnaan Romanowsky akan berwarna merah pucat. Dalam darah tepi hanya berumur sekitar 10 hari, jumlahnya tidak merata, mudah menggumpal dan rusak.



**Gambar 2.4** Thrombosit

### 2.2.5 Klasifikasi Trombosit

Menurut Durachim dan Dewi (2018) kadar trombosit di klasifikasikan menjadi 3 rentang yaitu sebagai berikut :

**Tabel 2.1** Rentang Kadar Trombosit

Kadar Trombosit	Keterangan
$< 150.000/ \text{mm}^3$	Rendah
$150.000-400.00/ \text{mm}^3$	Normal
$> 400.000/ \text{mm}^3$	Tinggi

Sumber : Durachim dan Dewi (2018)

### 2.3 Mekanisme Trombosit pada Kasus COVID-19

Covid-19 dapat memicu terjadinya badai sitokin dan hiperinflamasi sistemik yang menyebabkan terjadinya peningkatan aktivasi koagulasi dan mengakibatkan hiperkoagulasi. Gangguan koagulasi tersebut menimbulkan keadaan protrombotik yang meningkatkan risiko terjadinya trombosis dan tromboemboli vena ataupun arteri. Terjadinya tromboemboli, terutama

tromboemboli vena (trombosis vena dalam dan emboli paru) adalah komplikasi yang sering terjadi pada penderita COVID-19 yang dirawat di rumah sakit (Willim *et al.*, 2020).

Dengan adanya bermacam faktor tersebut disimpulkan bahwa terjadinya trombosis pada COVID-19 berhubungan dengan adanya penurunan aliran darah karena vasokonstriksi maupun stasis, cidera pada endotel serta kondisi hiperkoagulasi (Sunggoro, Purwanto and Hasan, 2020).

Terjadinya trombositopenia atau menurunnya trombosit pada penderita COVID-19 bisa terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu badai sitokin yang menimbulkan penghancuran sel progenitor sumsum tulang, inhibisi hematopoiesis secara langsung oleh peradangan virus pada sumsum tulang, gangguan fragmentasi megakariosit dan produksi trombosit, meningkatnya autoantibodi serta kompleks imun yang menimbulkan destruksi trombosit, dan jejas paru yang menimbulkan agregasi trombosit serta konsumsi trombosit sehingga menimbulkan berkurangnya trombosit dalam sirkulasi. Menurunnya trombosit juga berhubungan dengan mortalitas pada penderita COVID-19, semakin rendah jumlah trombosit maka tingkat mortalitasnya akan semakin tinggi (Willim *et al.*, 2020).

Trombositopenia awalnya tidak termasuk dalam temuan tipikal pada penderita COVID-19. Awal Maret 2020, sebuah meta analisis yang meliputi 9 studi dengan total sampel 1779 pasien dinyatakan bahwa trombositopenia pada COVID-19 dapat menjadi salah satu prediktor tingkat keparahan penyakit ini (Mahrانيا *et al.*, 2020).

Tabel 2.2 Parameter trombosit pada pasien covid-19

	COVID-19 patient		Non-COVID-19 ICU patients		Normal range
	mean	SD	mean	SD	
Platelet count, $\times 10^9/L$	(n = 10) 234.1	(n = 10) 151.1	(n = 10) 250.30	(n = 10) 152.7	150-450
MPV, fL	(n = 9) 11.58*	(n = 9) 1.04	(n = 9) 10.49	(n = 9) 1.00	9.0-12.4
	median	Range	median	range	
IPF, $\times 10^9/L$	(n = 3) 42.57	(n = 3) 12.2-99.5	(n = 2) 4.25	(n = 2) 3.3-5.2	1.25-7.02
IPF, %	14.63	4.2-25.0	7.05	6.4-7.7	3.3-8.6

Sumber : (Wool & Miller, 2020)



## BAB 3

### METODE

#### 3.1 Strategi Pencarian Literature

##### 3.1.1 *Framework* yang digunakan

Strategi yang digunakan untuk mencari artikel menggunakan PICOS (*Problem Intervention Comparison Outcome dan Study design*).

*Framework* :

1. *Population/problem*, populasi yang akan dianalisis.
2. *Intervention*, suatu tindakan penatalaksanaan terhadap kasus perorangan atau masyarakat serta pemaparan tentang penatalaksanaan.
3. *Comparison*, penatalaksanaan lain yang digunakan sebagai pembandingan.
4. *Outcome*, hasil atau luaran yang diperoleh pada penelitian.
5. *Study design*, desain penelitian yang digunakan oleh artikel yang direview.

##### 3.1.2 Kata Kunci yang digunakan

Pencarian artikel menggunakan *keyword* atau kata kunci yang digunakan untuk memperluas atau menspesifikasikan pencarian, sehingga dapat mempermudah artikel yang akan digunakan. Kata kunci yang digunakan dalam literature review artikel penelitian dengan artikel internasional yaitu “ *Coronavirus Disease 2019*” and “*Platelet*”. Artikel nasional dengan kata kunci “Virus Corona 2019/COVID-19” dan “Trombosit”.

### 3.1.3 Database atau *search engine*

Data yang digunakan dalam penelitian karya tulis ilmiah ini adalah data sekunder yang diperoleh dari hasil penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti-peneliti sebelumnya bukan dari pengamatan atau penelitian secara langsung. Sumber data sekunder yang didapat berupa artikel yang relevan dengan topik dilakukan menggunakan database melalui *Science Direct*, *PubMed*, *Google Scholar*.

### 3.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

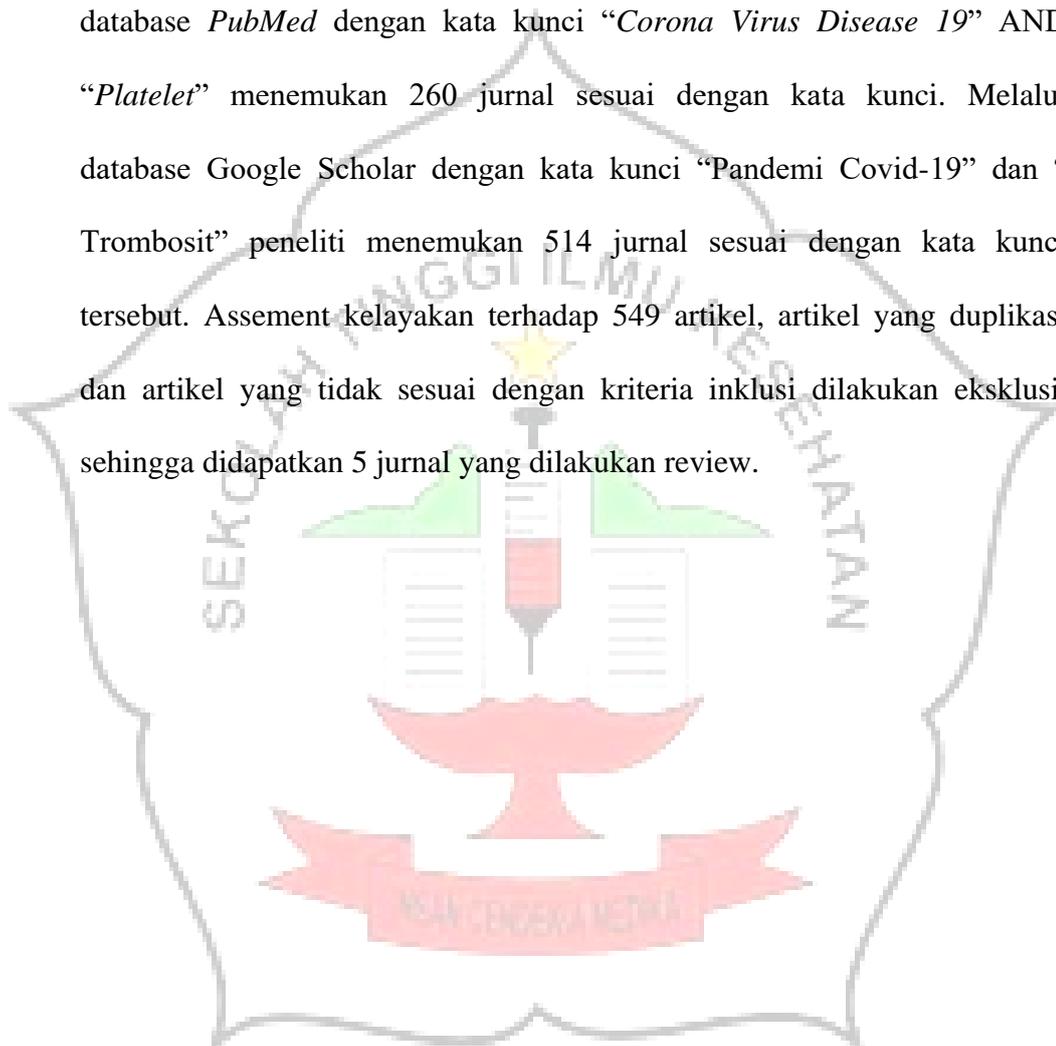
Tabel 3.1 Kriteria Inklusi dan Eksklusi dengan format PICOS

Kriteria	Inklusi	Eksklusi
<i>Population/problem</i>	Artikel internasional maupun nasional yang berhubungan dengan topik penelitian yaitu tentang gambaran kadar trombosit pada penderita covid-19.	artikel internasional maupun nasional yang berhubungan dengan PT, APTT, hemostasis, D-dimer.
<i>Intervention</i>	Penderita COVID-19	-
<i>Comparation</i>	Tidak ada faktor pembanding.	-
<i>Outcome</i>	Kadar trombosit pada penderita COVID-19.	-
<i>Study Design</i>	<i>Observasional</i> , deskriptif, <i>Cohort Study</i>	<i>Systematic Review</i> , <i>Literature Review</i>
<i>Tahun Terbit</i>	artikel yang terbit mulai tahun 2019	-
<i>Bahasa</i>	Bahasa Inggris dan bahasa Indonesia	Selain bahasa Inggris dan bahasa Indonesia

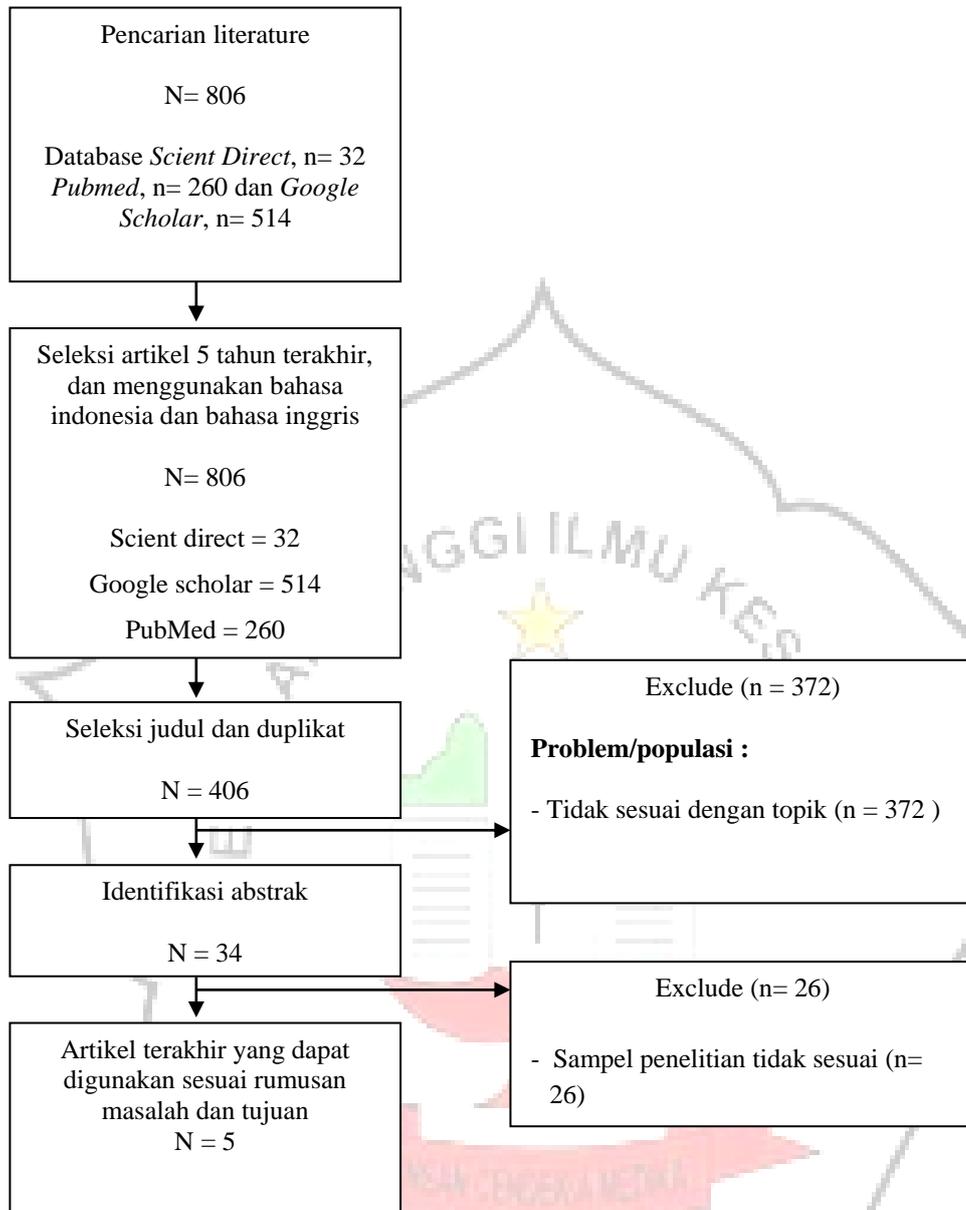
### 3.3 Seleksi Studi dan Penilaian Kualitas

#### 3.3.1 Hasil Pencarian dan Seleksi Studi

Berdasarkan pencarian literature publikasi *Science Direct* menggunakan kata kunci “ *Corona Virus Disease 19*” AND “*Platelet*” menemukan 32 jurnal yang sesuai dengan kata kunci yang di cari. Melalui database *PubMed* dengan kata kunci “*Corona Virus Disease 19*” AND “*Platelet*” menemukan 260 jurnal sesuai dengan kata kunci. Melalui database Google Scholar dengan kata kunci “Pandemi Covid-19” dan “Trombosit” peneliti menemukan 514 jurnal sesuai dengan kata kunci tersebut. Assesment kelayakan terhadap 549 artikel, artikel yang duplikasi dan artikel yang tidak sesuai dengan kriteria inklusi dilakukan eksklusi, sehingga didapatkan 5 jurnal yang dilakukan review.



Gambar : 3.1 Diagram Alur Review Artikel



### 3.3.2 Daftar Artikel Hasil Pencarian

*Literature Review* ini disintesis menggunakan metode naratif dengan mengelompokkan data-data hasil ekstraksi yang sejenis sesuai hasil yang di ukur untuk menjawab tujuan. Artikel penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi kemudian dikumpulkan dan dibuat ringkasan jurnal meliputi nama peneliti, tahun terbit, metode dan hasil penelitian serta database.

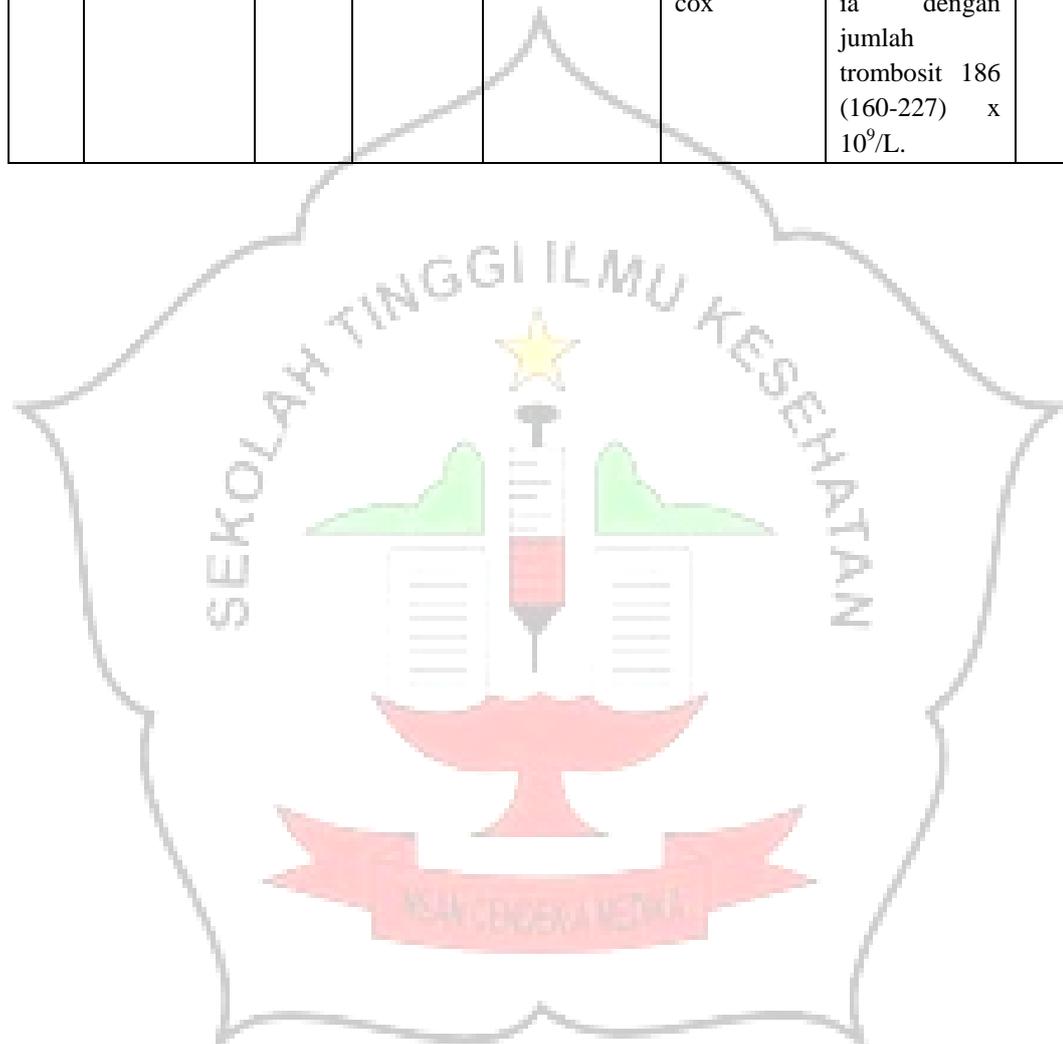
Tabel 3.2 Daftar Artikel Hasil Pencarian

No	Author	Tahun	Volume, angka	Judul	Metode (Desain, Sampel, Variabel, Instrumen, Analisis)	Hasil Penelitian	Database
1	Murat Seyit, Esin Avcı, Rukiye Nar, Hande Senol, Atakan Yılmaz, Mert Ozen, Alten Oskay, Hulya Aybek	2020	Volume	<i>Neutrophil to Lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19</i>	D: Retrospektif S: Purposive Sampel V: pasien SARS-CoV-2 positif dan SARS-CoV-2 negatif I: Mindray BC-6800, cobas 702 AutoAnalyzer A: SPSS 25.0 software	Hasil penelitian ini menyatakan bahwa, total 110 pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 memiliki kadar trombosit, dengan mean $\pm$ s.d yaitu $233,72 \pm 70,13$ dan med (iqr 25%-75%) yaitu 235,5 (186,75-282,5). Berdasarkan hasil jumlah trombosit yang di hasilkan, pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 memiliki kadar trombosit normal.	Scient Direct

2	Geoffrey D. Wool, Jonathan L. Miller	2020	Volume 60637	<i>The Impact Of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation</i>	<b>D:</b> Komparatif <b>S:</b> Purposive Sampel <b>V:</b> pasien COVID-19 <b>I:</b> TEG 5000 Hemostasis Analyzer System <b>A:</b> Quantra viscoelastic analysis	Hasil pemeriksaan trombosit pada pasien CoVID-19 berdasarkan rata-rata dengan jumlah pasien 10 orang yaitu $234.1 \times 10^9/L$ sedangkan berdasarkan deviasi standar atau simpangan baku terhadap 10 pasien yaitu $151.1 \times 10^9/L$ . Berdasarkan hasil trombosit yang di hasilkan, pasien tersebut memiliki kadar trombosit normal.	<i>PubMed</i>
3	Qutaiba Muslim Dawood, Ziyad Tariq Al-Hashim, Basim AA. Al Hijaj, Rawsan Zuhair Jaber, Asaad Abdulameer Khalaf	2020	Volume, 9(2)	Study of Hematologic Parameters in Patients with Coronavirus Disease 2019 in Basra	<b>D:</b> Prospective <b>S:</b> Purposive Sampel <b>V:</b> Penderita COVID-19 dengan tingkat keparahan <b>I:</b> TEG 5000 Hemostasis Analyzer System <b>A:</b> Software SPSS	Hasil penelitian ini menyatakan bahwa pada pasien COVID-19 dengan tingkat keparahannya menunjukkan terjadinya trombotosis (6,26%) dengan jumlah trombosit $> 400.000/mm^3$ dan trombotopenia (5,36%) dengan jumlah trombosit $< 150.000/mm^3$	<i>Google Scholar</i>

4	Bingwen Eugene fan, Vanessa Cui Lian Chong, Stphrene Seok Wei Chan, Gek Hsiang Lim, Kian Guan Eric Lim, Guat Bee Tan, Sharavan Sadasiv Mucheli, Ponnudurai Kuperan, Kiat Hoe Ong	2020	Volume 95(6)	<i>Hematologic Parameters in Patients with COVID-19 Infection</i>	<b>D:</b> <i>Komparatif</i> <b>S:</b> <i>Purposive Sampel</i> <b>V :</b> Pasien COVID-19 yang di rawat di ICU dan non-ICU <b>I :</b> Immunophe notyping ( Becton Dick-inson FACSCanto II Flow analyzer) <b>A :</b> Informasi Laboratoriu m Sistem (LIS)	Hasil pemeriksaan trombosit berdasarkan pasien yang di rawat di ICU sebanyak 9 pasien di ketahui memiliki jumlah trombosit sebanyak 217 (154-301) x 10 <sup>9</sup> /L, sedangkan berdasarkan pasien yang dirawat di non-ICU sebanyak 58 pasien di ketahui memiliki jumlah trombosit sebanyak 201 (157-263) x 10 <sup>9</sup> /L. Dari hasil jumlah trombosit pada pasien COVID-19 yang di rawat di ICU maupun yang di rawat di non-ICU memiliki kadar trombosit yang normal.	<i>Google Scholar</i>
5	Yanli Liu, Wenwu Sun, Yanan Guo, Liangkai Chen, Lijuan Zhang, Su Zhao, Ding Long, Li Yu	2020	Volume 31(4)	Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019	<b>D:</b> <i>Studi Kohort Retrospektif</i> <b>S:</b> <i>Purposive Sampel</i> <b>V:</b> Pasien COVID-19	Hasil penelitian ini menyatakan bahwa dari 383 pasien COVID-19, 68 pasien mengalami	<i>Google Scholar</i>

					<p><b>I:</b> The R. Foundation, versi 3.6.1 dan EmpowerStats, X&amp;Y Solution, Inc., Boston, MA</p> <p><b>A:</b> Regresi cox</p>	<p>trombositopenia atau trombosit rendah dengan nilai trombosit <math>105 (92-116) \times 10^9/L</math> dan 315 pasien tidak mengalami trombositopenia dengan jumlah trombosit <math>186 (160-227) \times 10^9/L</math>.</p>	
--	--	--	--	--	---	--	--



## BAB 4

### HASIL DAN ANALISA

#### 4.1 Hasil

Berdasarkan hasil dari pencarian *literature review* dari artikel nasional dan internasional yang berhubungan dengan gambaran kadar trombosit pada penderita COVID-19 di dapatkan 5 artikel. Berikut penyajian laporan dalam bentuk tabel yang memuat rangkuman dari beberapa artikel sebagai berikut :

Tabel 4.1 Tahun publikasi dan desain penelitian (n=5)

No	Kategori	n	%
<b>A</b>	<b>Tahun Publikasi</b>		
1	2020	5	100
<b>Total</b>		<b>5</b>	<b>100</b>
<b>B</b>	<b>Desain Penelitian</b>		
1	Cohort Study	1	20
2	Komparatif	2	40
3	Prospective	1	20
4	Retrospektif	1	20
<b>Total</b>		<b>5</b>	<b>100</b>

Dari 5 artikel yang direview memiliki karakteristik yang berbeda-beda yaitu rancangan penelitian, kriteria, jumlah sampel, usia responden, jenis kelamin serta pembagian kelompok pada masing-masing artikel. Berikut ini karakteristik penelitian yang digunakan pada literature review ini :

Tabel 4.2 Karakteristik penelitian

Penulis	Rancangan Penelitian	Kriteria	Jumlah Sampel	Usia	Jenis Kelamin	Pembagian Kelompok
Seyit <i>et al.</i> , 2020	Retrospektif	Berusia 18-44 tahun, lama perawatan pasien rawat inap	110	18-44 Tahun	Wanita dan laki-laki	Pasien infeksi SARS-CoV-2 positif, pasien infeksi SARS-CoV-2 negatif
Wool & Miller, 2020	Komparatif	Agen anti platelet, antikoagulan lupus, konsumsi trombosit	20	-	Wanita dan laki-laki	Pasien COVID-19, pasien ICU non COVID-19
Dawood <i>et al.</i> , 2020	Prospective	Lama rawat inap, usia, jenis kelamin, kategori penyakit	112	<15- >65 Tahun	Wanita dan laki-laki	Kelompok pasien COVID-19 berat, ringan dan sedang
Fan <i>et al.</i> , 2020	Komparatif	Usia dan jenis kelamin, pasien rawat inap	67	41-54 Tahun	Wanita dan laki-laki	Kelompok pasien ICU dan non-ICU COVID-19
Liu <i>et al.</i> , 2020	Studi Kohort	Berusia 43-52 tahun, Trombositopenia, non-trombositopenia	383	43-52 Tahun	Wanita dan laki-laki	Pasien positif COVID-19

#### 4.2 Analisa

Hasil penelitian dari 5 artikel yang akan di review yaitu sebagai berikut :

Hasil penelitian Seyit *et al.* (2020) tentang “*Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Lymphocyte to Monocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio to Predict the Severty of COVID-19*” dengan jumlah sampel 110 orang. Dari 110 pasien positif infeksi SARS-CoV-2, 75 di rawat di rumah sakit dan 35 lainnya isolasi mandiri di rumah masing-masing. Rata-rata pasien berumur 18-44 tahun dengan jumlah pasien wanita 48 dan pasien

laki-laki 62. Berdasarkan parameter trombosit pada pasien infeksi SARS-CoV-2 di temukan jumlah trombosit dengan mean  $\pm$  s.d yaitu  $233,72 \pm 70,13$  dan med (iqr 25%-75%) yaitu 235,5 (186,75-282,5) yang artinya rata-rata nilai trombosit pada pasien SARS-CoV-2 mempunyai nilai normal.

Hasil penelitian Wool & Miller (2020) tentang "*The Impact of COVID-19 Disease on Platelet and Coagulation*" dengan jumlah sampel 20 orang. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti di dapatkan hasil nilai trombosit berdasarkan rata-rata dengan jumlah pasien 10 orang yaitu  $234.1 \times 10^9/L$  yang artinya memiliki nilai trombosit normal sedangkan berdasarkan deviasi standar atau simpangan baku terhadap 10 pasien yaitu  $151.1 \times 10^9/L$  yang artinya memiliki nilai trombosit normal.

Hasil penelitian Fan *et al.* (2020) tentang "*Hematologic Parameters in Patients with COVID-19 Infection*" dengan jumlah sampel 67 orang. Hasil penelitian ini menunjukkan jumlah trombosit pada pasien yang di rawat di ICU sebanyak 9 pasien di ketahui memiliki jumlah trombosit sebanyak  $217 (154-301) \times 10^9/L$ , sedangkan berdasarkan pasien yang dirawat di non-ICU sebanyak 58 pasien di ketahui memiliki jumlah trombosit sebanyak  $201 (157-263) \times 10^9/L$ . Dari hasil jumlah trombosit pada pasien COVID-19 yang di rawat di ICU maupun yang di rawat di non-ICU memiliki kadar trombosit yang normal.

Hasil penelitian Dawood *et al.* (2020) tentang "*Study of Hematological Parameters in Patients with Coronavirus Disease 2019 in Basra*" dengan jumlah sampel 112 orang. Hasil penelitian ini menyatakan bahwa pada pasien COVID-19 dengan tingkat keparahannya menunjukkan

terjadinya trombositosis (6,26%) dengan jumlah trombosit  $> 400.000/\text{mm}^3$  dan trombositopenia (5,36%) dengan jumlah trombosit  $< 150.000/\text{mm}^3$ .

Hasil penelitian Liu *et al.* (2020) tentang “*Association Between Platelet Parameters and Mortality in Coronavirus Disease 2019*” dengan jumlah sampel 383 orang. Hasil penelitian ini menyatakan bahwa dari 383 pasien COVID-19, 68 pasien mengalami trombositopenia atau trombosit rendah dengan nilai trombosit  $105 (92-116) \times 10^9/\text{L}$  dan 315 pasien tidak mengalami trombositopenia dengan jumlah trombosit  $186 (160-227) \times 10^9/\text{L}$ .



## BAB 5

### PEMBAHASAN

#### 5.1 Pembahasan

Artikel penelitian yang digunakan pada *literature review* ini berjumlah 5 artikel yang meneliti tentang gambaran kadar trombosit pada penderita COVID-19. Kelima artikel ini memiliki perbedaan dalam nilai kadar trombosit yaitu di lihat berdasarkan tingkat keparahan dan tempat perawatan pasien yang di rawat di ICU maupun non-ICU. Hasil yang di dapatkan dari kelima artikel tersebut menunjukkan bahwa sebagian besar hasil yang didapatkan menyatakan nilai trombosit normal sedangkan dalam persentase kecil menunjukkan terjadinya trombosit abnormal (trombositosis dan trombositopenia) pada pasien COVID-19.

Sebagian besar dari hasil yang diperoleh menunjukkan nilai trombosit normal pada penderita COVID-19 yang dilakukan oleh peneliti Seyit *et al.* (2020), Wool & Miller (2020), dan Fan *et al* (2020). Hal tersebut dikarenakan pada COVID-19 berkaitan dengan pro-file, sebagian besar mempengaruhi kinetik pembentukan bekuan yang menunjukkan bahwa pada saat masuk ICU sekelompok penderita COVID-19 yang diintubasi dengan jumlah trombosit normal, APTT memanjang serta selemen fibrinogen plasma mempunyai peningkatan kontribusi fibrinogen terhadap kekuatan bekuan (Seyit *et al*, 2020). Hal tersebut juga diperkuat oleh Wool & Miller (2020) yang menyatakan bahwa peningkatan MPV dan IPF terjadi pada penderita COVID-19 dengan jumlah trombosit

normal. Fan *et al.* (2020) juga mengungkapkan sebagian besar pasien yang di rawat di ICU dengan infeksi COVID-19 mempunyai nilai trombosit normal. Hal tersebut dikarenakan tidak terjadi adanya agregasi trombosit pada pasien dengan infeksi COVID-19.

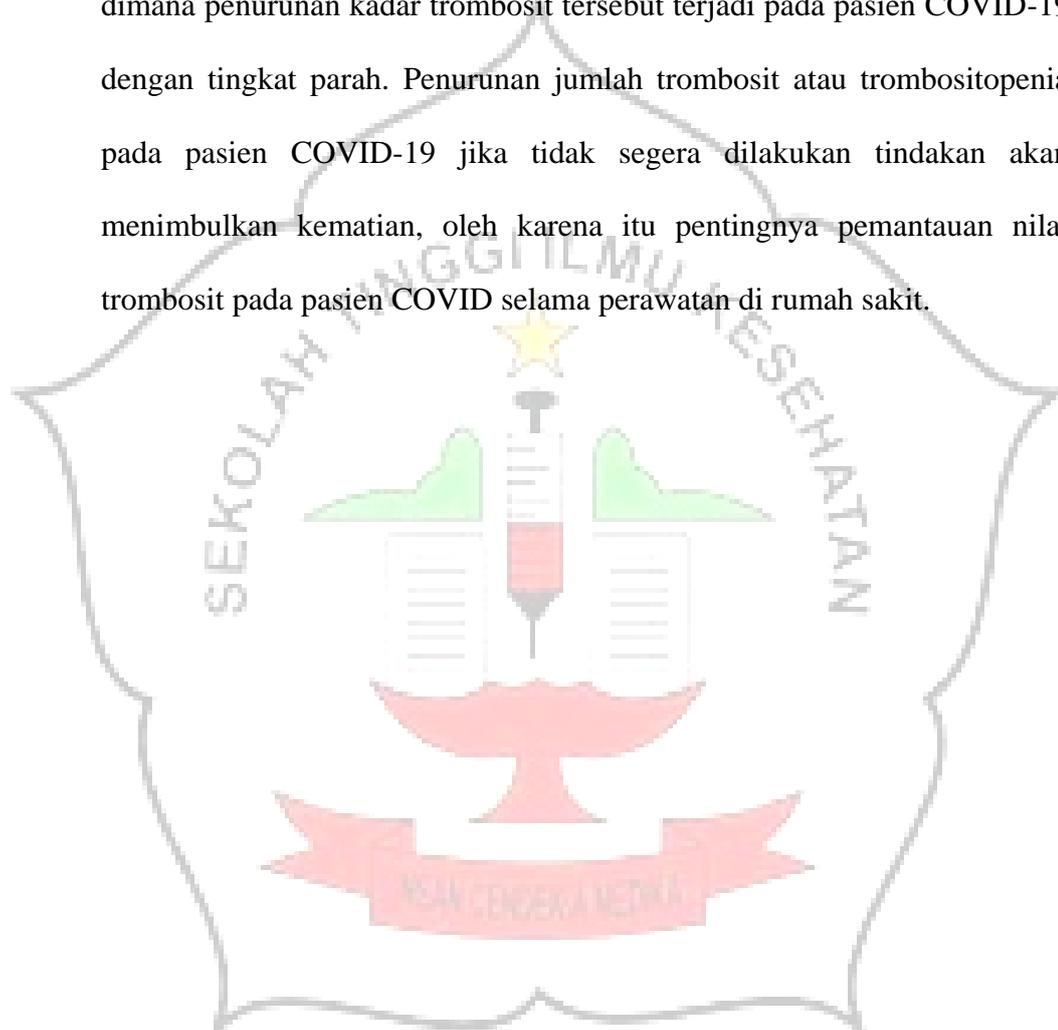
Pada sebagian kecil dari peneliti lainnya menyatakan adanya trombotosis dan trombotopenia, tetapi hanya dalam persentase kecil. Dawood *et al.* (2020) menyatakan bahwa pada penelitiannya tentang kadar trombosit pada penderita COVID-19 menunjukkan pasien dengan penyakit berat terjadi adanya peningkatan jumlah trombosit atau disebut juga dengan trombotosis pada 7 orang pasien (6,26%) dan menunjukkan adanya penurunan jumlah trombosit atau disebut juga dengan trombotopenia pada 6 orang pasien (5,36%). Dalam penelitiannya menunjukkan bahwa persentase terbanyak terjadi adanya trombotosis pada penderita tersebut. Peningkatan jumlah trombosit tersebut terjadi pada pasien dengan tingkat infeksi yang parah. Faktor yang mempengaruhi peningkatan jumlah trombosit tersebut dikarenakan adanya agregasi trombosit.

Liu *et al.* (2020) dalam penelitiannya juga menyatakan kadar trombosit pada penderita COVID-19 mengalami trombotopenia atau penurunan jumlah trombosit. Analisis tentang parameter trombosit mengungkap bahwa pada pasien dengan trombotopenia mempunyai tingkat yang lebih rendah pada jumlah trombositnya dan PCT (pemeriksaan procalsitonin) dengan tingkat yang lebih tinggi dari MPV dan *p*-LCR dibandingkan mereka yang tidak mengalami trombotopenia.

Mekanisme terjadinya trombositopenia pada penderita COVID-19 yang dapat terjadi yaitu seperti adanya infeksi pada sel sumsum tulang yang disebabkan oleh virus dan penghambatan sintesis trombosit, penghancuran trombosit oleh sistem imun tubuh dan terjadinya agregasi trombosit di paru-paru yang mengakibatkan mikrotrombi dan konsumsi trombosit. Pemeriksaan histologi nekropsis paru pada pasien dengan infeksi COVID-19 menyatakan adanya kerusakan alveolar difus bilateral dengan eksudat fibromikroid seluler dan mono infiltrat inflamasi nuklir yang didominasi oleh limfosit, penemuan ini sudah mengembangkan imunopatologis kerusakan jaringan paru-paru. Jaringan paru-paru yang rusak akan menyebabkan aktivasi dan agregasi trombosit di paru-paru, dan pembentukan trombus di area cedera dapat menimbulkan konsumsi trombosit dan megakariosit.

Penurunan rasio PLR (Platelet-to-Lymphocyte Ratio) menunjukkan bahwa penurunan jumlah trombosit lebih besar dari pada limfosit, yang menyiratkan bahwa trombositopenia perlu dilampirkan karena sangat penting untuk tindak lanjut pasien COVID-19 (Seyit *et al.*, 2020). Pada sebuah hasil meta-analisis terungkap bahwa pasien COVID-19 dengan kategori infeksi parah menunjukkan nilai trombosit lebih rendah dibandingkan pasien COVID-19 dengan kategori tidak parah (Wool & Miller, 2020). Penurunan jumlah trombosit salah satu penyebabnya karena tingkat keparahan pada pasien COVID-19. Peningkatan konsumsi atau penurunan produksi trombosit akan mempengaruhi trombositopenia (Liu *et al.*, 2020).

Penulis berpendapat berdasarkan hasil penelitian dari seluruh jurnal penelitian yang digunakan untuk *literature review* menunjukkan bahwa tingkat keparahan infeksi pada pasien COVID-19 sangat berpengaruh terhadap nilai trombosit karena pada hasil penelitian menunjukkan dalam persentase kecil terjadi penurunan kadar trombosit dimana penurunan kadar trombosit tersebut terjadi pada pasien COVID-19 dengan tingkat parah. Penurunan jumlah trombosit atau trombositopenia pada pasien COVID-19 jika tidak segera dilakukan tindakan akan menimbulkan kematian, oleh karena itu pentingnya pemantauan nilai trombosit pada pasien COVID selama perawatan di rumah sakit.



## BAB 6

### KESIMPULAN

#### 6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil literature review pada 5 artikel menyatakan bahwa sebagian besar kadar trombosit pada penderita COVID-19 menunjukkan kadar normal.



## DAFTAR PUSTAKA

- Willim, H. A., Hardigaloeh, A. T., Supit, A. I., & Handriyani. (2020). *Koagulopati pada Coronavirus Disease -2019 ( COVID-19 ): Tinjauan pustaka*. 11(3), 749–756. <https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.766>
- Yuliana. (2020). *Corona Virus Disease (Covid-19): Sebuah tinjauan literatur*. 2(February), 187–192.
- Putri, D. A. M. (2020). *Donor Darah Saat Pandemi COVID-19*. 02(01), 298–303.
- Rohmah, M. K., & Nurdianto, A. R. (2020). *Corona Virus Disease 2019 ( COVID-19 ) pada Wanita Hamil dan Bayi : Sebuah Tinjauan Literatur*. 7, 329–336.
- Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Sinto, R., Singh, G., Nainggolan, L., Nelwan, E. J., Khie, L., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, O. M., Yuniastuti, E., Penanganan, T., New, I., ... Cipto, R. (2020). *Coronavirus Disease 2019 : Tinjauan Literatur Terkini Coronavirus Disease 2019 : Review of Current Literatures*. 7(1), 45–67.
- McIntosh, M. K. (2020). *Coronavirus disease 2019 ( COVID-19 )*. 2019, 1–27.
- Handayani, Diah., et al. (2020). *Penyakit Virus Corona 2019*. *Penyakit Virus Corona 2019*, 4(2), 9–12.
- Rusdiana, T., & Akbar, R. (2020). *Perkembangan Terkini Terapi Antikoagulan pada Pasien COVID-19 dengan Gejala Berat*. 244–250. <https://doi.org/10.25077/jsfk.7.2.244-250.2020>
- Sunggoro, A. J., Purwanto, I., & Hasan, M. (2020). *Trombosis pada corona virus disease ( covid-19 ) Parameter hemostasis*. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 20(3), 191–198.
- Mahrana, Putri, F. H. K., Paramita, K., Iffa, M., Nur, R. F., Shafa, M. S., Novitri, A. G., Nilam, sari U., & Pukovisa, P. (2020). *Kasus COVID-19 Ringan Pada Tenaga Medis : Evaluasi Temuan Klinis dan Risiko Transmisi*. 70(April), 78–86.
- Kramer, D. G. (2020). *Annals of Clinical Case Studies Laboratory Parameters in COVID 19*. 2(June).
- Damo, N. Y., Porotu, J. P., Rambert, G. I., & Rares, F. E. S. (2021). *Diagnostik Coronavirus Disease 2019 ( COVID-19 ) dengan Pemeriksaan Laboratorium Mikrobiologi Klinik*. 9(1), 77–86.
- Mus, R., Abbas, M., Sunaidi, Y., Studi, P., Teknologi, D., Medis, L., Kesehatan, F. T., & Megarezky, U. (2020). *Studi Literatur : Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID - 19*. 5(4).
- Djuang, M. H., Adam, R. H., & Medan, M. (2017). *INDEKS-INDEKS TROMBOSIT SEBAGAI PENILAIAN*. 1–103.
- Wool, G. D., & Miller, J. L. (2020). *The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation*. 60637, 1–13. <https://doi.org/10.1159/000512007>
- Salamanna, F., Maglio, M., Landini, M. P., Fini, M., Salamanna, F., Maglio, M., Landini, M. P., Fini, M., Salamanna, F., Maglio, M., Landini, M. P., & Fini, M. (2020). *Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 ( Covid-19 ) Platelet*

- functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 ( Covid-19 ). *Platelets*, 00(00), 1–6. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1762852>
- Philosophia, R. (2020). *DIAGNOSIS COVID-19*. 59.
- Seyit, M., Avci, E., Nar, R., Senol, H., Yilmaz, A., Ozen, M., Oskay, A., & Aybek, H. (2020). Neutrophil to lymphocyte ratio , lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID- 19. *American Journal of Emergency Medicine*, xxxx. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.11.058>
- Fan, B. E., Chong, V. C. L., Chan, S. S. W., Lim, G. H., Lim, K. G. E., Tan, G. B., & Ong, K. H. (2020). Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American Journal of Hematology*, 95(6), E131-E134.
- Dawood, Q. M., Al-hashim, Z. T., Aa, B., & Hijaj, A. (2020). *Study of hematological parameters in patients with coronavirus disease 2019 in Basra. Iraqi Journal of Hematology* 9(2), 160–165. <https://doi.org/10.4103/ijh.ijh>
- Liu, Y., Sun, W., Guo, Y., Chen, L., Zhang, L., Zhao, S., Long, D., & Yu, L. (2020). *Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study*. 7104, 1–7. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1754383>
- Arifin Zainul, Sayekti Sri, Susanto Awaluddin, Puspitasari Evi, Majidah Lilis, Khanifah Farach, F. A. (2021). *PEDOMAN PENULISAN TUGAS AKHIR*.
- Yang, M., Ng, M. H. L., & Li, C. K. (2013). *Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome ( review )*. 8454. <https://doi.org/10.1080/10245330400026170>





## Lampiran 3



**PERPUSTAKAAN  
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN  
INSAN CENDEKIA MEDIKA JOMBANG**

Kampus C : Jl. Kemuning No. 57 Candimulyo Jombang Telp. 0321-865446

**SURAT PERNYATAAN**  
**Pengecekan Judul**

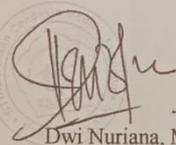
Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Lengkap : Minayatul Fatimah  
 NIM : 18131003A  
 Prodi : D3 Analisis  
 Tempat/Tanggal Lahir: Bondowoso 12 November 2000  
 Jenis Kelamin : Perempuan  
 Alamat : Desa Cereme Barat Sawah RT. 27, Kec. Cereme Kab. Bondowoso  
 No. Tlp/HP : 0853 1836 1233  
 email : minayatulfatimah@gmail.com  
 Judul Penelitian : Gambaran kadar Trombosit Pada Penderita Covid-19

Menyatakan bahwa judul LTA/Skripsi diatas telah dilakukan pengecekan, dan judul tersebut **tidak ada** dalam data sistem informasi perpustakaan. Demikian surat pernyataan ini dibuat untuk dapat dijadikan sebagai referensi kepada dosen pembimbing dalam mengajukan judul LTA/Skripsi.

Mengetahui

Ka. Perpustakaan

  
 Dwi Nuriana, M.IP  
 NIK.01.08.112

## Lampiran 4



## Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

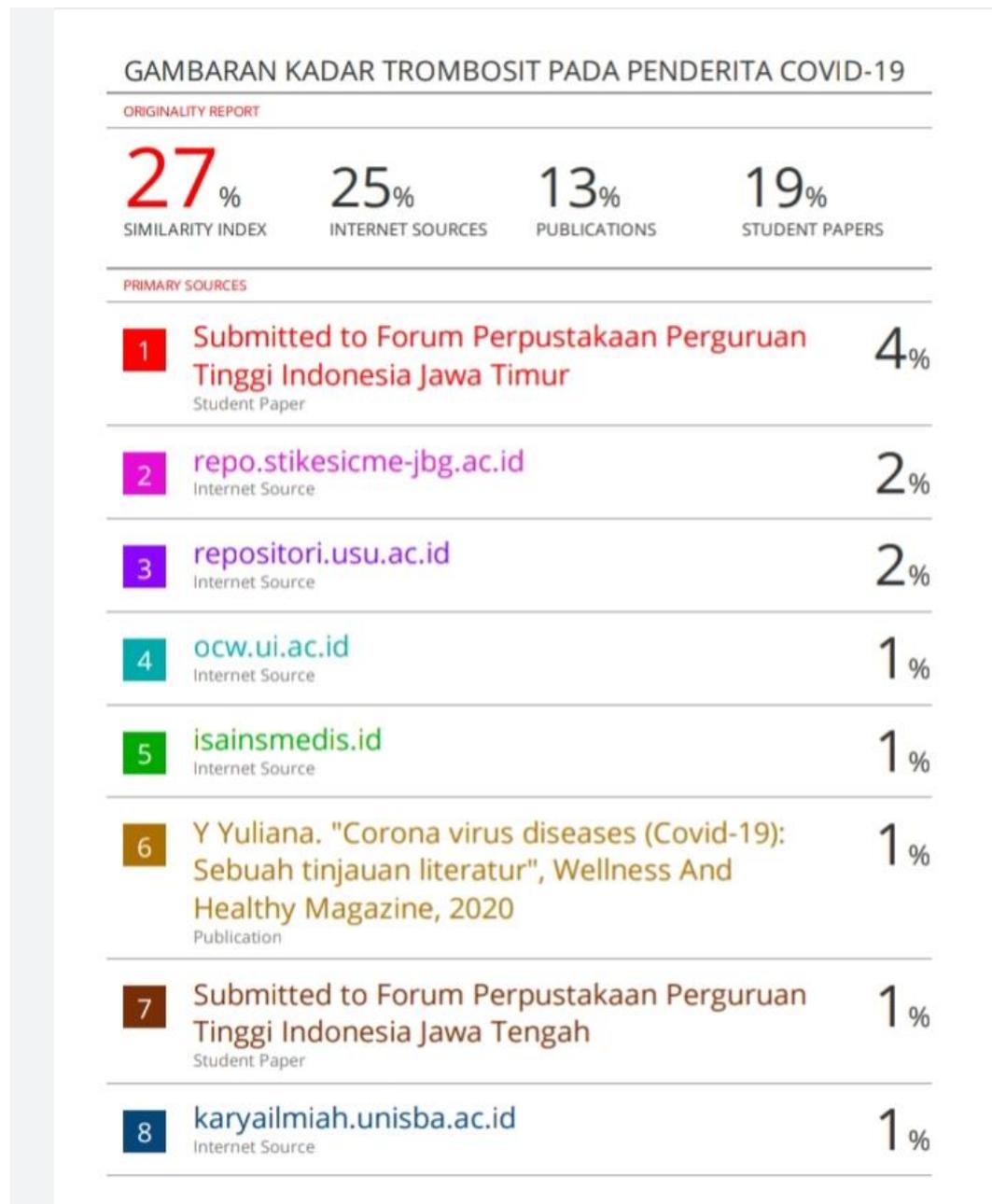
The first page of your submissions is displayed below.

Submission author:	Minayatul Fatimah
Assignment title:	(LR Mina)GAMBARAN KADAR TROMBOSIT PADA PENDERITA ...
Submission title:	GAMBARAN KADAR TROMBOSIT PADA PENDERITA COVID-19
File name:	MINAYATUL_FATIMAH_bab_1-dapus_1.docx
File size:	2.78M
Page count:	48
Word count:	8,089
Character count:	51,913
Submission date:	10-Sep-2021 12:05PM (UTC+0700)
Submission ID:	1645071620



Copyright 2021 Turnitin. All rights reserved.

## Lampiran 5



## Lampiran 6

[Downloaded free from <http://www.ijhonline.org> on Saturday, May 8, 2021, IP: 182.1.102.19]

## Original Article

## Access this article online

Quick Response Code:



Website:  
[www.ijhonline.org](http://www.ijhonline.org)

DOI:  
10.4103/ijh.ijh\_49\_20

## Study of hematological parameters in patients with coronavirus disease 2019 in Basra

Qutaiba Muslim Dawood, Ziyad Tariq Al-Hashim<sup>1</sup>, Basim AA. Al Hijaj<sup>2</sup>,  
Rawshan Zuhair Jaber<sup>2</sup>, Asaad Abdulameer Khalaf<sup>3</sup>

## Abstract:

**BACKGROUND:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a novel infectious disease that is caused by SARS-CoV-2, a newly emergent coronavirus, was first recognized in Wuhan, China, in December 2019. Genetic sequencing of the virus suggests that it is a betacoronavirus closely linked to the SARS virus. COVID-19 disease associated with hematological parameter changes like changes in complete blood picture and coagulopathy. Numerous observational studies have suggested that the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and lymphocyte proportion and the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) are inflammatory markers.

**OBJECTIVES:** The aim was to study the changes in hematological parameters in patients with COVID-19 in relation to the severity and outcome of the disease.

**PATIENTS AND METHODS:** A prospective study had been done during the period of 3 months that extends from March to May 2020. From 543 patients admitted to the Basra Teaching Hospital COVID-19 wards, 112 medical reports of patients had been randomly selected. The demographic and blood test results for each patient were collected and followed the patient disease severity and the outcome. None of the selected patients had chronic disease or chronic use of medicine (s) that might affect the blood indices. Further analysis and statistics were done by SPSS software.

**RESULTS:** The study showed that females were more than males 56.25% and 43.75% respectively. Severity categorization showed that majority of cases were mild (88, 78.58%). Furthermore, the study reveals that 11 (9.82%) had leukocytosis, 6 (5.4%) of patients with leukopenia, 6 (5.36%) of patients with lymphopenia, and 16 (14.28%) of patients with neutrophilia. Seven patients (6.25%) had thrombocytosis while 6 patients (5.36%) presented with thrombocytopenia. Neutrophil/lymphocyte ratio in this study showed 28/112 (25%) patients with N/L ratio  $\geq 3.1$ . Of those patients with high N/L, 39.29% were aged  $\geq 65$  years. All the patients with severe disease had high N/L ( $P = 0.000$ ). The study showed that  $PLR \geq 626$  was found in 13.39% (15/112) of the studied patients, all of them had either severe (73.3%) or moderate (26.67%) disease which was highly significant when compared to low ratio ( $P=0.000$ ).

**CONCLUSION:** The study showed that the severity of COVID19 was associated with lymphopenia, monocytosis, and elevated NLR and PLR values. On the other hand, both values (NLR and PLR) could be used as hematological predictors for disease severity and the outcome of patients with COVID-19.

## Keywords:

Coronavirus disease 2019, hematological parameters, basrah, leukocytosis, lymphopenia, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio

Department of Medicine/  
Basra University College  
of Medicine, <sup>1</sup>Department  
of Medicine, Basra  
Teaching Hospital,  
<sup>2</sup>Department of Pediatrics,  
Basra Hereditary Blood  
Diseases Center, Basra  
Maternity and Children  
Hospital, <sup>3</sup>Department of  
Hemato-Oncology, Basra  
Oncology Center, Sadr  
Teaching Hospital, Iraq

Address for  
correspondence:  
Dr. Asaad A. Khalaf,  
Department of  
Hemato-oncology,  
Basra Hematology  
Center, Basrah, Iraq.  
E-mail: [asaadameer@  
yahoo.com](mailto:asaadameer@yahoo.com)

Submission: 11-09-2020  
Accepted: 29-09-2020  
Published: 10-11-2020

This is an open access journal, and articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as appropriate credit is given and the new creations are licensed under the identical terms.

For reprints contact: [reprints@medknow.com](mailto:reprints@medknow.com)

**How to cite this article:** Dawood QM, Al-Hashim ZT, Al Hijaj BA, Jaber RZ, Khalaf AA. Study of hematological parameters in patients with coronavirus disease 2019 in Basra. *Iraqi J Hematol* 2020;9:160-5.

# The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation

Geoffrey D. Wool Jonathan L. Miller

Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL, USA

## Keywords

COVID-19 · Coagulopathy · D-dimer · Thrombocytopenia · Thrombosis

## Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) causes a spectrum of disease; some patients develop a severe proinflammatory state which can be associated with a unique coagulopathy and procoagulant endothelial phenotype. Initially, COVID-19 infection produces a prominent elevation of fibrinogen and D-dimer/fibrin(ogen) degradation products. This is associated with systemic hypercoagulability and frequent venous thromboembolic events. The degree of D-dimer elevation positively correlates with mortality in COVID-19 patients. COVID-19 also leads to arterial thrombotic events (including strokes and ischemic limbs) as well as microvascular thrombotic disorders (as frequently documented at autopsy in the pulmonary vascular beds). COVID-19 patients often have mild thrombocytopenia and appear to have increased platelet consumption, together with a corresponding increase in platelet production. Disseminated intravascular coagulopathy (DIC) and severe bleeding events are uncommon in COVID-19 patients. Here, we review the current state of knowledge of COVID-19 and hemostasis.

© 2020 S. Karger AG, Basel

## Introduction

The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) that has swept the globe in 2019 and 2020 causes Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a predominantly respiratory illness with 11.5–13% mortality among hospitalized patients [1–3]. 80% of patients infected by SARS-CoV-2 may be asymptomatic or only mildly symptomatic, but around 10% develop severe respiratory symptoms that evolve to acute respiratory distress syndrome (ARDS) [4].

SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2, the enveloped single-stranded RNA viruses responsible for the 2002–2004 SARS epidemic and the more recent COVID-19 pandemic, respectively, bind angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), an intrinsic membrane protein with enzymatic activity that physiologically counters the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. ACE2 is expressed broadly, including in lung alveolar pneumocytes, as well as endothelial cells, the heart, and the kidneys [5, 6]. SARS-CoV-2 has an at least 10-fold-greater affinity for human ACE2 than SARS-CoV-1 has [7].

SARS-CoV-2 causes lung inflammation which progresses to cytokine storm in the most severe cases. The lungs of patients with COVID-19 show extensive alveo-

ARTICLE IN PRESS

YAJEM-159605; No of Pages 5

American Journal of Emergency Medicine xxx (xxxx) xxx

Contents lists available at ScienceDirect

**American Journal of Emergency Medicine**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ajem](http://www.elsevier.com/locate/ajem)

---

**ARTICLE INFO**

*Article history:*  
Received 13 July 2020  
Received in revised form 21 November 2020  
Accepted 21 November 2020  
Available online xxx

*Keywords:*  
COVID-19  
SARS-CoV-2  
Lymphocyte  
Platelet  
NLR  
PLR

**ABSTRACT**

*Introduction:* In this study, we aimed to investigate and compare the prognostic impacts of C-reactive protein (CRP), white blood cell (WBC) count, neutrophil (NEU)-to-lymphocyte (LYM) ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), Red Cell Distribution Width (RDW) biomarkers in laboratory-confirmed COVID-19 cases as well as to explore the most useful diagnostic biomarkers and optimal cutoff values in COVID-19 patients. *Methods:* A total of 233 patients were admitted to Emergency Department (ED) of XXXXXX Pamukkale University Hospital during two months (March–April 2020) and underwent Sars CoV-2 PCR (Polymerase Chain Reaction), complete blood count (CBC), and CRP tests in sequence due to complaints of COVID-19. The laboratory results and demographic findings were collected from the public health management system retrospectively. *Results:* The CRP ( $p = 0.0001$ ), lactate dehydrogenase (LDH) ( $p = 0.038$ ), PLR ( $p = 0.0001$ ) and NLR ( $p = 0.001$ ) remained significantly higher in the patients with positive Sars CoV-2 PCR test result. By contrast, eosinophil ( $p = 0.0001$ ), lymphocyte ( $p = 0.0001$ ), platelet levels ( $p = 0.0001$ ) were calculated as significantly higher in negative Sars CoV-2 patients. *Conclusion:* In the light of the obtained results, the CRP, LDH, PLR and NLR levels remained significantly higher in COVID-19 positive patients, while eosinophil, lymphocyte, and platelet levels were significantly elevated in COVID-19 negative patients.

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

---

**1. Introduction**

Towards the end of 2019, several cases of unexplained viral pneumonia were reported in Wuhan, Hubei Province, China. The Chinese Centre for Disease Control and Prevention (CCDC) identified and sequenced a novel coronavirus by means of throat swab samples in January [1]. Named after "Corona Virus Disease" in 2019 by the World Health Organization (WHO), COVID-19 pandemic rapidly spread from China to other countries, developing into a major public health issue [2,3]. As of July 7, 2020, COVID-19 has been confirmed in 11,468,979 cases and has resulted in 251,446 deaths worldwide in 216 countries (<https://covid19.who.int/>). Human-to-human transmission of COVID-19 occurs among close contacts, mostly between family members and friends, either via direct contact or through droplets. The common clinical manifestations of the disease can be listed as fever, dry cough, fatigue, sputum production, dyspnea, sore throat, and headache [4,5].

Those, most notably with advanced age and underlying disorders, including cardiovascular diseases, hypertension, diabetes, cancer, and

chronic obstructive pulmonary disease, have been categorized as risk groups [5,6]. The primary method of diagnosing COVID-19 is nucleic acid detection by real-time Polymerase Chain Reaction (PCR). Radiologic assessments with chest computerized tomography (CT) showed peripheral, multilobar areas of ground-glass opacity, and laboratory examinations supported the clinical diagnosis [7].

Rapid clinical diagnosis is key to symptomatic treatment, urgent access to the intensive care unit, and patient isolation in an attempt to prevent the transmission of the disease. Despite some widely-recognized challenges, such as long turnaround time for results and presence of the hospitals without PCR infrastructure, PCR is still the gold standard of COVID-19 diagnosis [8]. Widely-used techniques, such as serum biochemical and hemogram analysis, might be faster, easy-to-measure, routine, and low-cost techniques facilitating the diagnosis and prognosis of this disease [5]. However, these widely-used techniques fail to establish the diagnosis of COVID-19 accurately, while only making physicians suspect the presence of this disease.

Biomarkers of inflammation derived from the peripheral blood, such as white blood cell (WBC) count, neutrophil (NEU)-to-lymphocyte (LYM) ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and serum C-reactive protein (CRP) levels have been investigated as independent predictors for prognosis of systematic inflammatory diseases [9,10].

---

\* Corresponding author at: Department of Emergency Medicine, Pamukkale University Hospital, Pamukkale University of Medical Sciences, Kinikli/Denizli 20070, Turkey.  
E-mail address: [muratseyit@yahoo.com](mailto:muratseyit@yahoo.com) (M. Seyit).

<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.11.058>  
0735-6757/© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

Please cite this article as: M. Seyit, E. Avci, R. Nar, et al., Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to pre..., American Journal of Emergency Medicine, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.11.058>

Check for updates

Received: 2 March 2020 | Revised: 3 March 2020 | Accepted: 3 March 2020  
DOI: 10.1002/ajh.25774

**CORRESPONDENCE**

**AJH** WILEY

## Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection

To the Editor:

A cluster of unexplained pneumonia cases was reported by the People's Republic of China to the World Health Organization (WHO) on 31 December, 2019. The etiology for this outbreak was a novel coronavirus named severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which was responsible for the Corona Virus Disease 2019 (COVID-19).<sup>1</sup> Singapore confirmed its first imported case on 23 January 2020 and local transmission was detected on 4 February, 2020. As of 28 February, 2020, Singapore had 96 confirmed cases of COVID-19 infection. SARS-CoV-2 was confirmed by real time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR), performed on respiratory samples of these patients. A majority of 69 out of these 96 patients were treated at the National Centre for Infectious Diseases (NCID). We herein present a detailed analysis of the hematological parameters of the COVID-19 patients at the NCID (see Table 1).

Of the 69 patients that had been admitted to the NCID, 26 patients were still hospitalized, and 43 patients had been discharged as of 28 February 2020. Also, 67 patients had at least one complete blood count (CBC) performed during inpatient stay; 65 patients had CBC performed on day of admission. We analyzed the hematological indices of all COVID-19 infected patients from day 1 of admission until 28 February 2020. We obtained data from the Laboratory Information System (LIS) exclusively which provided information on the age, gender, ethnicity and location of each patient. We divided the patients into two groups; ICU and non-ICU patients. Additionally, flow cytometry on lymphocyte subsets was performed from 24 to 28 February 2020, on a subgroup of nine COVID-19 patients; five ICU patients and four non-ICU patients (with six normal individual blood samples as controls). Immunophenotyping was performed using a Becton Dickinson FACSCanto II Flow analyzer.

Most patients were of Chinese ethnicity (89.5%), while the minority were of Malay (4.5%), Indian (1.5%) and other ethnicities (4.5%). Just 9 out of the 67 (13.4%) patients required ICU care. Notably, ICU patients were about a decade older than the non-ICU patients; the median age of ICU patients was 54 years old while the median age of non-ICU patients was 42 years old ( $P = .02$ ). On admission, leukopenia was observed in 19 patients (29.2%) with only one patient presenting with severe leukopenia ( $WBC < 2 \times 10^9/L$ ). Lymphopenia featured in 24 patients (36.9%) with 19 having moderate lymphopenia (absolute lymphocyte count [ALC]  $0.5-1 \times 10^9/L$ ), and five with severe lymphopenia ( $ALC < 0.5 \times 10^9/L$ ). Most patients had normal platelet counts, with 13 patients (20.0%) having mild thrombocytopenia (platelet count  $100-150 \times 10^9/L$ ).

Peripheral blood film review showed that a higher number of patients (69%) who were lymphopenic had the presence of a few reactive lymphocytes, of which a subset appeared lymphoplasmacytoid. This contrasts with the severe acute respiratory syndrome (SARS) outbreak in 2003 where reactive lymphocytes were not observed in a study on Haematologic parameters in SARS in Singapore<sup>2</sup> and only in 15.2% of cases in a similar Hong Kong study.<sup>3</sup>

Our analysis revealed that on admission, most patients had a normal CBC (normal Hb, WBC and platelet count) and lactate dehydrogenase (LDH). And, no patient presented with moderate or severe thrombocytopenia that is frequently observed in other viral illnesses such as dengue fever which is endemic in our region.

However, 28% of all patients presented with lymphopenia ( $ALC < 1 \times 10^9/L$ ). This number is significantly smaller compared to 63% of patients in Wuhan, China, and 42% of patients outside of Wuhan who presented with lymphopenia.<sup>4,5</sup> This disparity in numbers may in part be reflective of the extent of epidemiological data available within the surveillance pyramid in those regions. Those requiring ICU care had a lower ALC and higher LDH. These were findings also reported by Huang et al on the characteristics of COVID-19 patients in Wuhan, China.<sup>4</sup> Lymphopenia has been well described in retrospective analysis of patients in Hong Kong and Singapore afflicted with SARS-CoV in 2003, and was associated with adverse outcomes and ICU stay.<sup>2,3,6</sup> Lymphopenia featured prominently in our COVID-19 ICU group with a median nadir ALC of  $0.4 \times 10^9/L$ , compared to  $1.2 \times 10^9/L$  in the non-ICU group. Monitoring of such hematologic parameters may help to identify patients who may need ICU care. An ALC approaching severe lymphopenia of  $<0.6 \times 10^9/L$  may possibly be considered as one of the indicators for early admission for supportive care in the ICU.

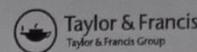
Between the ICU ( $n = 9$ ) and non-ICU ( $n = 58$ ) patients, using Fisher's exact tests, we found that admission ALC and LDH stood out as discriminating laboratory indices with a  $P$  value of  $<.001$  and  $.005$  respectively. The ICU patients in general presented with more profound lymphopenia with seven out of nine being lymphopenic; four of whom had severe lymphopenia. Note, LDH was performed for 4 out of the 9 ICU patients on admission, and all four cases had a raised LDH with a median value of 1684 U/L (reference range 270-550 U/L). Comparatively non-ICU patients tend to present with a normal LDH, median value 401 U/L; with only five out of 26 non-ICU patients presenting with a

*Am J Hematol.* 2020;95:E131–E153. | wileyonlinelibrary.com/journal/ajh | © 2020 Wiley Periodicals, Inc. | E131

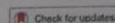


<http://www.tandfonline.com/iplt>  
ISSN: 0953-7104 (print), 1369-1635 (electronic)

Platelets, Early Online: 1–7  
© 2020 Taylor & Francis Group, LLC. DOI: <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1754383>



ARTICLE



## Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study

Yanli Liu<sup>1\*</sup>, Wenwu Sun<sup>1\*</sup>, Yanan Guo<sup>1\*</sup>, Liangkai Chen<sup>2\*</sup>, Lijuan Zhang<sup>1</sup>, Su Zhao<sup>3</sup>, Ding Long<sup>1</sup>, & Li Yu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Intensive Care Unit, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China, <sup>2</sup>Department of Nutrition and Food Hygiene, Hubei Key Laboratory of Food Nutrition and Safety, Ministry of Education Key Lab of Environment and Health, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China, and <sup>3</sup>Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, The Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China

### Abstract

**Background:** Thrombocytopenia has been implicated in patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, while the association of platelet count and changes with subsequent mortality remains unclear.

**Methods:** The clinical and laboratory data of 383 patients with the definite outcome by March 1, 2020 in the Central Hospital of Wuhan were reviewed. The association between platelet parameters and mortality risk was estimated by utilizing Cox proportional hazard regression models.

**Results:** Among the 383 patients, 334 (87.2%) were discharged and survived, and 49 (12.8%) died. Thrombocytopenia at admission was associated with mortality of almost three times as high as that for those without thrombocytopenia ( $P < 0.05$ ). Cox regression analyses revealed that platelet count was an independent risk factor associated with in-hospital mortality in a dose-dependent manner. An increment of per  $50 \times 10^9/L$  in platelets was associated with a 40% decrease in mortality (hazard ratio: 0.60, 95%CI: 0.43, 0.84). Dynamic changes of platelets were also closely related to death during hospitalization.

**Conclusions:** Baseline platelet levels and changes were associated with subsequent mortality. Monitoring platelets during hospitalization may be important in the prognosis of patients with coronavirus disease in 2019.

### Keywords

Cohort study, coronavirus disease 2019, mortality, platelet count, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

### History

Received 22 March 2020  
Revised 29 March 2020  
Accepted 6 April 2020  
Published online 16 April 2020

### Introduction

In December 2019, a series of pneumonia cases of unknown etiology emerged in Wuhan, Central China with a population of 11 million people and was thought to be related to an exposure from Huanan Seafood Wholesale Market [1,2]. This condition was later confirmed to be the coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Different from normal pathogens, this virus is powerful and has extended rapidly to other Chinese cities and countries, thus leading to the widespread of pneumonia [3–5]. The number of COVID-19 cases has sharply increased in China and by 13 times outside China, and the number of affected countries tripled. Consideration its alarming levels of spread and severity, the World Health Organization characterized COVID-19 as a pandemic on March 11, 2020. COVID-19 poses a great public health and clinical burden worldwide.

The epidemiological and clinical characteristics of patients with COVID-19 have been reported. SARS-CoV-2 infection has a wide clinical spectrum, including asymptomatic infection, mild respiratory disease, and severe pneumonia with acute respiratory failure and

even death. Hematological changes, including lymphopenia and thrombocytopenia, have been reported in patients with COVID-19 similar to SARS in 2003 [6,7]. Abnormal coagulation is a common complication of COVID-19 and is manifested by pulmonary vascular leakage, intravascular thrombosis, and disseminated intravascular coagulation. Thrombocytopenia is also a common clinical manifestation associated with poor outcome in patients with community-acquired pneumonia [8]. Platelets not only contribute to hemostasis, but also participate in inflammation and host defense response. The latter is especially important when the lungs are infected. Although many cases of thrombocytopenia have been reported in patients with severe viral pneumonia and thus is a suggestive clinical characteristic of COVID-19, the association of baseline platelets and changes with adverse COVID-19 outcome remains unclear.

Here, a hospital-based cohort study was conducted in all patients with laboratory-confirmed COVID-19 to evaluate the association between platelets at admission and mortality, particularly the dynamic changes of circulating platelets and its role in the disease progression.

### Methods

#### Participants

A retrospective cohort study was conducted on 383 patients with COVID-19 in the Central Hospital of Wuhan from January 2, 2020 and followed to March 1, 2020. COVID-19 was diagnosed

\*The first four authors contributed equally to this article.

Correspondence: Ding Long, Intensive Care Unit, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China. E-mail: 4486616@qq.com  
Li Yu, yulihwxy@163.com