

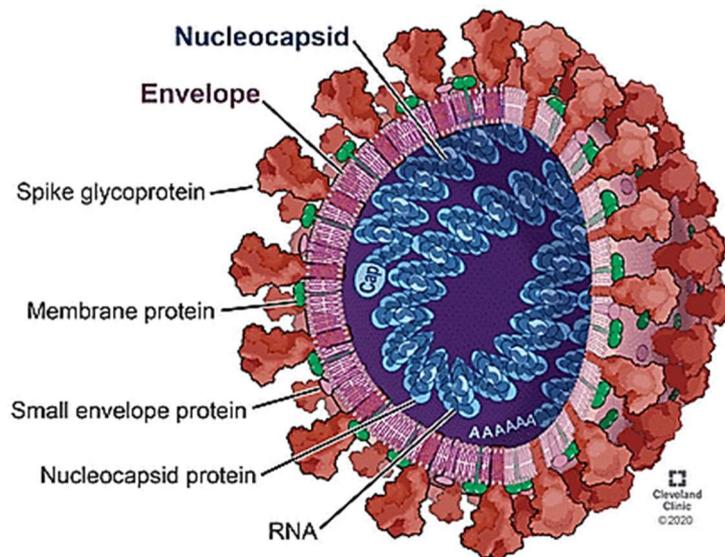
BAB II

TINJUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19)

Menurut WHO (2020), penyakit *coronavirus disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *coronavirus* yang baru ditemukan. *Coronavirus* adalah virus RNA dengan ukuran partikel 120–160 nm. Terdapat 6 jenis *coronavirus* yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus 229E*, *alphacoronavirus NL63*, *betacoronavirus OC43*, *betacoronavirus HKU1*, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus* (SARS-CoV), dan *Middle East Respiratory* (MERS) dan COVID-19 termasuk ke dalam *betacoronavirus* (Susilo *et al.*, 2020).



Sumber : (Bergmann & Silverman, 2020)

Gambar 2.1 Struktur *coronavirus*

Coronavirus terdiri dari 4 protein utama, yaitu *spike* (*S*), *nucleocapsid* (*N*), *membrane* (*M*), dan *envelope* (*E*). Virus ini memiliki glikoprotein pada permukaan virus yaitu *spike* (*S*)-glikoprotein. Pada setiap *S*-protein memiliki dua subunit yaitu *S1* dan *S2*. Subunit *S1* terdiri dari *receptor-binding domain* yang akan mengikat reseptor target dari sel *host*, sedangkan subunit *S2* mengatur proses fusi pada membran sel. Kebanyakan orang yang terinfeksi virus COVID-19 akan mengalami penyakit pernapasan ringan hingga sedang

dan sembuh tanpa memerlukan perawatan khusus. Orang tua dan orang-orang yang memiliki komorbid seperti penyakit kardiovaskular, diabetes, penyakit pernapasan kronis, dan kanker memungkin tertular COVID-19. *Severe acute respiratory syndrome corona virus 2* (SARS- CoV-2) yang lebih dikenal dengan nama virus *corona* adalah jenis baru dari *coronavirus* yang menular ke manusia (Handayani *et al.*, 2020).

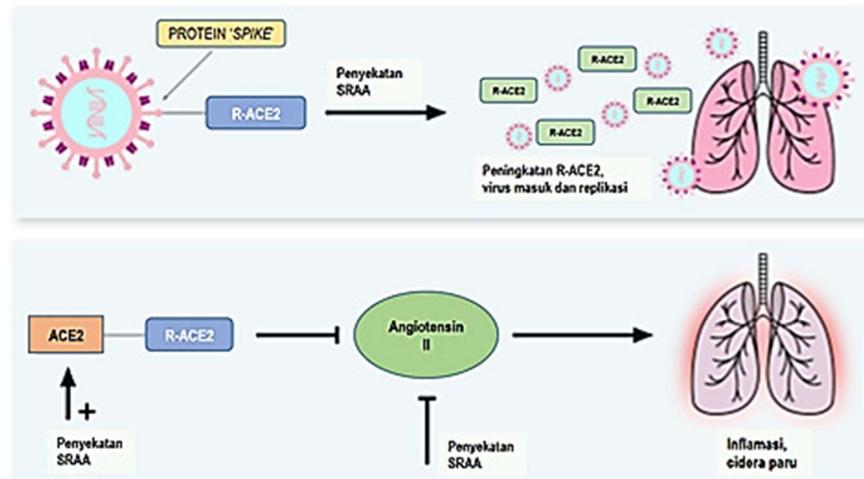
a. Penularan

Virus corona merupakan zoonosis yang memungkinkan virus berasal dari hewan dan dapat ditularkan ke manusia namun belum diketahui pasti proses penularan dari hewan ke manusia. Perkembangan selanjutnya menunjukkan penularan antar manusia yang diprediksi melalui droplet dan kontak dengan virus yang terbawa droplet (Handayani *et al.*, 2020). Penyebaran COVID-19 antar manusia menjadi sumber penularan utama sehingga penyebaran menjadi lebih agresif. COVID-19 dapat bertahan hidup pada udara bebas (dihasilkan dari *nebulizer*) selama setidaknya 3 jam. Eksperimen pada benda mati juga menunjukkan bahwa COVID-19 lebih stabil pada bahan plastik dan *stainless steel* (>72 jam) dibandingkan tembaga (4 jam) dan kardus (24 jam) (Doremalen *et al.*, 2020).

2. Patogenesis

Patogenesis COVID-19 masih belum banyak diketahui. Pada manusia, COVID-19 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. COVID-19 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang terdapat pada *velope spike* virus akan berikatan dengan reseptor seluler berupa *angiotensin-converting enzyme-2* (ACE-2) pada COVID-19. *Angiotensin-converting enzyme-2* (ACE-2) adalah enzim yang menempel pada permukaan luar (membran) sel-sel di beberapa organ, seperti paru-paru, arteri, jantung, ginjal, dan usus. ACE-2 bekerja mengkatalisis perubahan angiotensin II (suatu vasokonstriktor peptida) menjadi angiotensin 1-7 (suatu vasodilator). ACE-2 melawan aktivitas enzim *angiotensin-converting enzyme* (ACE) dengan mengurangi jumlah angiotensin-II dan meningkatkan Angiotensin (1-7). Angiotensin (1-7) bekerja pada reseptornya dan memberikan efek vasodilatasi. Dengan demikian, enzim

ACE dan ACE-2 bekerja secara berlawanan dalam pengaturan tekanan darah. Di dalam sel, COVID-19 melakukan duplokasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan, kemudian membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel (Susilo *et al.*, 2020).



Sumber : (Hasanah *et al.*, 2020)

Gambar 2.2 Mekanisme infeksi SARS-CoV-2 dan Reseptor ACE-2

Virus COVID-19 diduga masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi 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 sel Golgi. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan Golgi sel. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru (Susilo *et al.*, 2020).

Protein S dilaporkan sebagai determinan yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu. Telah diketahui bahwa masuknya COVID-19 ke dalam sel dimulai dengan fusi antara membran virus dengan membran dari sel. Pada proses ini, protein S2 berperan penting dalam proses pembelahan proteolitik yang memediasi terjadinya proses fusi membran. Selain fusi membran, terdapat juga *clathrin-dependent* dan *clathrin-independent endocytosis* yang memediasi masuknya COVID-19 ke dalam sel

pejamu. Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi COVID-19. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respon imun menentukan keparahan infeksi. Disregulasi sistem imun kemudian berperan dalam kerusakan jaringan pada infeksi COVID-19. Respon imun yang tidak adekuat menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Di sisi lain, respon imun yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke *antigen presentation cells* (APC) selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan B yang spesifik terhadap virus. Pada respon imun humoral terbentuk IgM dan IgG terhadap COVID-19. IgM terhadap COVID-19 hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan jangka panjang (Susilo *et al.*, 2020).

3. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis pasien COVID-19 mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, ARDS, sepsis, hingga syok sepsis. Sekitar 80% kasus tergolong ringan atau sedang, 13,8% mengalami sakit berat, dan sebanyak 6,1% pasien jatuh ke dalam keadaan kritis. Berapa besar proporsi infeksi asimtomatik belum diketahui. Viremia dan viral load yang tinggi dari swab nasofaring pada pasien yang asimptomatik telah dilaporkan. Gejala ringan didefinisikan sebagai pasien dengan infeksi akut saluran napas atas tanpa komplikasi, bisa disertai dengan demam, kelelahan, batuk (dengan atau tanpa sputum), anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, atau sakit kepala. Pasien tidak membutuhkan suplementasi oksigen. Pada beberapa kasus pasien juga mengeluhkan diare dan muntah.

Pasien COVID-19 dengan pneumonia berat ditandai dengan demam, ditambah salah satu dari gejala:

- 1) Frekuensi pernapasan >30x/menit
- 2) Distres pernapasan berat
- 3) Saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen.

Lebih dari 40% demam pada pasien COVID-19 memiliki suhu puncak antara 38,1-39°C, sementara 34% mengalami demam suhu lebih dari 39°C.

Perjalanan penyakit dimulai dengan masa inkubasi yang lamanya sekitar 3-14 hari. Pada masa ini leukosit dan limfosit masih normal atau sedikit menurun dan pasien tidak bergejala. Pada fase berikutnya (gejala awal), virus menyebar melalui aliran darah, diduga terutama pada jaringan yang mengekspresi ACE-2 seperti paru-paru, saluran cerna dan jantung. Gejala pada fase ini umumnya ringan. Serangan kedua terjadi empat hingga tujuh hari setelah timbul gejala awal. Pada saat ini pasien masih demam dan mulai sesak, lesi di paru memburuk, limfosit menurun. Penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika tidak teratasi, fase selanjutnya inflamasi makin tak terkontrol, terjadi badai sitokin yang mengakibatkan ARDS, sepsis, dan komplikasi lainnya (Susilo *et al.*, 2020).

4. Peran ACE-2 pada COVID-19

Pada awalnya diyakini bahwa infeksi COVID-19 serupa dengan *SARS* yang hanya memberikan implikasi klinis pada saluran pernafasan dan saluran pencernaan saja, dimana ekspresi ACE-2 di kedua organ tersebut sangat dominan. Saat ini manifestasi klinis COVID-19 memperlihatkan gejala yang semakin beragam. Manifestasi klinis yang timbul sejalan dengan hasil penelitian terkini yang menunjukkan ekspresi ACE-2 di berbagai organ seperti jantung, ginjal, kandung kemih, mata dan sistem saraf termasuk otak. Pada sistem *renin-angiotensi-aldosterone, angiotensin II* (ANG II) mempunyai efek meningkatkan tekanan darah dan inflamasi, meningkatkan kerusakan jaringan dan lapisan pembuluh darah.

ACE-2 berfungsi menghambat kerja ANG II dengan cara mengubah ANG II menjadi molekul lain yang memberikan efek berlawanan. Ketika protein *spike* SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE-2 maka akan menghambat fungsi normal ACE-2 dalam meregulasi ANG II, akibatnya ANG II akan tersedia bebas dan dapat merusak jaringan (Ikawaty, 2020). Pengikatan reseptor ACE-2 akan menyebabkan terjadinya *down regulation* aktifitas ACE-2 pada permukaan sel sehingga efek protektif enzim tersebut menjadi hilang. Infeksi dan replikasi virus yang berkelanjutan akan menyebabkan ekspresi ACE-2 berkurang. *Down regulation* aktifitas ACE-2 di paru-paru dapat memfasilitasi infiltrasi neutrofil sebagai respon terhadap endotoksin dan

menyebabkan akumulasi *unopposed* ANG II yang berlebihan dapat memicu terjadinya jejas paru dan miokardium (Herick A. Willim *et al.*, 2020).

5. Patogenesis COVID-19 pada kardiovaskular

Meskipun sistem respirasi merupakan target primer infeksi COVID-19, diketahui bahwa sistem kardiovaskular juga dapat terlibat. Pasien dengan komorbid kardiovaskular lebih beresiko mengalami manifestasi berat jika terinfeksi COVID-19 dan berkontribusi besar pada kasus kematian pada COVID-19. Hal ini diduga karena ekspresi ACE-2 yang lebih tinggi pada penderita penyakit kardiovaskular. SARS-CoV dan SARS-CoV-2 diketahui memiliki filogenetika yang homolog dan memiliki struktur tonjolan protein 3-D yang serupa dengan coronavirus kelelawar. Struktur tersebut mempunyai afinitas yang sangat kuat pada reseptor sel ACE-2 pada manusia, sehingga sel yang mengekspresikan ACE-2 akan rentan terinfeksi COVID-19 (Sarvasti, 2020). Uraian beberapa mekanisme patogenesis terjadinya gangguan kardiovaskular pada COVID-19 sebagai berikut.

a. Jejas miokardium

SARS-CoV-2 memasuki sel manusia dengan mengikat ACE-2 yang banyak terdapat di paru-paru dan jantung. Pengikatan SARS-CoV-2 pada ACE-2 dapat mengubah jalur sinyal normal ACE-2. Jejas miokardium dapat terjadi melalui mekanisme keterlibatan virus secara langsung pada kardiomyosit atau efek inflamasi sistemik.

b. Inflamasi sistemik

COVID-19 dapat menyebabkan respon inflamasi sistemik berlebihan dan badai sitokin yang dapat menyebabkan terjadinya jejas dan gangguan pada berbagai organ, termasuk jantung. Berbagai studi telah menunjukkan tingginya kadar sitokin proinflamasi pada pasien COVID-19 berat atau kritis.

c. Ketidakseimbangan kebutuhan dan pasokan oksigen miokardium

Peningkatan kebutuhan oksigen akibat infeksi sistemik dan hipoksia yang disebabkan COVID-19 dapat menyebabkan ketidakseimbangan kebutuhan dan pasokan oksigen yang dapat memicu terjadinya jejas miokardium.

d. Ruptur plak dan trombosis koroner.

Inflamasi sistemik dan peningkatan *shear stress* akibat aliran darah koroner yang meningkat dapat memicu terjadinya ruptur plak aterosklerosis sehingga terjadi trombosis dan infark miokard akut.

e. Koagulopati.

Hiperinflamasi sistemik dan badai sitokin dapat menyebabkan peningkatan aktivitas kaskade koagulasi. Keadaan hiperkoagulasi dapat meningkatkan resiko terjadinya trombus dan tromboemboli baik pada vena maupun arteri.

f. Ketidakseimbangan elektrolit

Meningkatnya reabsorpsi natrium dan air akibat berkurangnya aksi *counterregulatory* sehingga terjadi peningkatan tekanan darah dan ekspresi kalium. Hipokalemia pada COVID-19 dapat memicu terjadinya disfungsi otot respirasi dan aritmia ventrikel (Herick A. Willim *et al.*, 2020).

6. Pemeriksaan Klinis

Modalitas pencitraan utama yang menjadi pilihan adalah foto toraks dan Computed Tomography Scan (CTscan) toraks. Metode yang dianjurkan untuk deteksi virus adalah amplifikasi asam nukleat dengan real-time reversetranscription polymerase chain reaction (rRTPCR) dan dengan sequencing.

Pemeriksaan laboratorium lain seperti hematologi rutin, hitung jenis, fungsi ginjal, elektrolit, analisis gas darah, hemostasis, laktat, dan prokalsitonin dapat dikerjakan sesuai dengan indikasi. Trombositopenia juga kadang dijumpai, sehingga kadang diduga sebagai pasien dengue. Yan, dkk. di Singapura melaporkan adanya pasien positif palsu serologi dengue, yang kemudian diketahui positif COVID-19. Karena gejala awal COVID-19 tidak khas, hal ini harus diwaspadai (Susilo *et al.*, 2020).

7. D-dimer

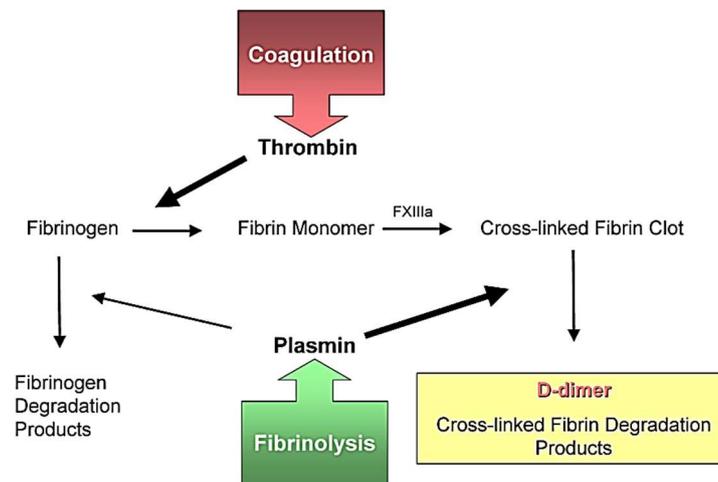
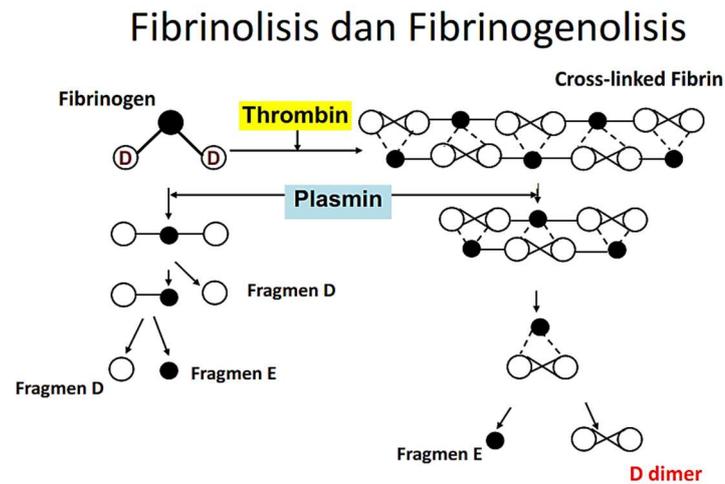
a. Definisi

D-dimer merupakan produk degradasi fibrin yang terbentuk selama proses degradasi bekuan darah oleh fibrinolisis. Peningkatan D-dimer dalam darah merupakan penanda kecurigaan trombosis. Peningkatan D-dimer

ditemukan pada trombosis vena dalam, emboli paru, trombosis arteri, DIC, kehamilan, inflamasi, kanker, penyakit liver kronis, trauma, pembedahan, dan vaskulitis (Herick Alvenus Willim *et al.*, 2020). Suatu hasil tes yang menunjukkan kadar D-dimer dibawah nilai rujukan dapat mengesampingkan kecurigaan akan adanya trombosis, namun pada hasil yang menunjukkan kadar D-dimer diatas nilai rujukan dapat menandai adanya trombus tapi tidak dapat mengesampingkan etiologi-etologi potensial lainnya (Rahajuningsih, 2018).

b. Struktur dan sintesis D-dimer

Dalam proses pembentukan bekuan normal, bekuan fibrin terbentuk pada tahap terakhir proses koagulasi. Fibrin dihasilkan oleh aktivitas trombin yang memecah fibrinogen menjadi fibrin monomer. Fibrinogen adalah glikoprotein dengan formula $A\alpha$, $B\beta$, γ . Terdiri dari 3 pasang rantai polipeptida yang tidak identik dan saling beranyaman yaitu 2 rantai $A\alpha$, 2 $B\beta$, dan 2γ . Molekul fibrinogen adalah dimer yang diikat oleh ikatan disulfida pada bagian terminal end. Pasangan rantai $A\alpha$ dan $B\beta$ memiliki fibinopolipeptida berukuran kecil pada bagian terminal yang disebut sebagai fibinopolipeptida A dan B. Proses perubahan fibrinogen menjadi fibrin terdiri dari 3 tahap yaitu tahap enzimatik, polimerisasi dan stabilisasi. Pada tahap enzimatik, 2 molekul fibriopeptida A dan 2 molekul fibriopeptida B dipecah dan fibrinogen diubah oleh trombin menjadi monomer fibrin yang larut. Tahap polimerisasi, fibinopolipeptida A dilepas yang akan menimbulkan agregasi side to side disusul dengan pelepasan fibriopeptida B yang mengadakan kontak dengan unit-unit monomer dengan lebih kuat dan membentuk bekuan yang tidak stabil. Tahap selanjutnya adalah stabilisasi dimana ada penambahan trombin, faktor XIIIa dan ion kalsium (Ca^{2+}) sehingga terbentuk unsoluble fibrin yang stabil. Trombin menyebabkan aktivasi faktor XIII menjadi XIIIa yang berperan sebagai transamidinase. Faktor XIIIa menyebabkan ikatan silang (cross-linked) fibrin monomer yang saling berdekatan dengan membentuk ikatan kovalen yang stabil (fibrin Mesh). Rantai α dan γ berperan dalam pembentukan unsoluble fibrin yang stabil. Plasminogen yang secara normal terdapat dalam plasma akan diserap oleh fibrin. Saat di dalam fibrin, plasminogen diubah oleh tissue-plasminogen activator (tPA) menjadi plasmin (Rahajuningsih, 2018).

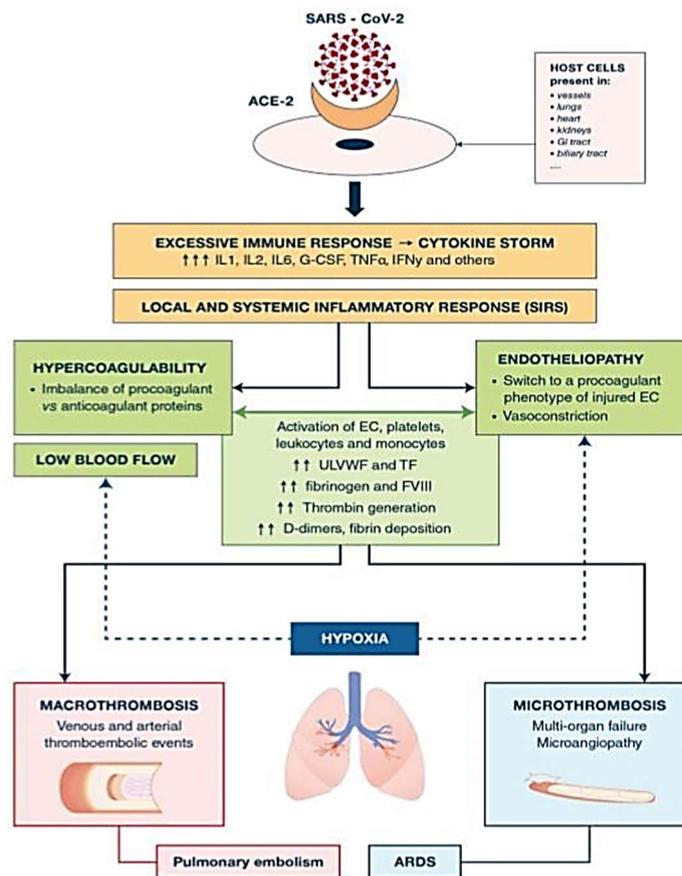


Sumber : (Rahajuningsih, 2020)

Gambar 2.3 Skema pembentukan D-dimer

c. Peran Pemeriksaan D-dimer

Pemeriksaan D-dimer bermanfaat untuk mengetahui pembentukan bekuan darah yang abnormal atau adanya kejadian trombotik (indirek) dan untuk mengetahui adanya lisis bekuan atau proses fibrinolitik (direk). Hasil pemeriksaan kadar D-dimer memiliki nilai sensitifitas dan nilai ramal negatif yang tinggi untuk dua keadaan tersebut.



Sumber : (Herick Alvenus Willim *et al.*, 2020)

Gambar 2.4 Skema patogenesis koagulopati dan trombosis pada COVID-19

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2) merupakan reseptor utama SARS-CoV-2. ACE-2 banyak diekspresikan di sel epitel alveolus paru-paru, terutama sel alveolus tipe II. Selain itu ACE-2 juga ditemukan pada jantung, endotel pembuluh darah, ginjal, dan saluran gastrointestinal sehingga dapat terjadi manifestasi multi organ pada infeksi COVID-19. Infeksi terjadi ketika protein S berikatan dengan reseptor ACE-2. Agregasi SARS-CoV-2 di paru-paru menyebabkan gangguan sel epitel dan endotel alveolus, bersama dengan infiltrasi sel-sel inflamasi menyebabkan munculnya sitokin-sitokin proinflamasi (IL1, IL-6, dan TNF α , dan lainnya). Pada pasien COVID-19 berat, respon imun ini dapat berlebihan dan menyebabkan badai sitokin sistemik yang mencetuskan terjadinya *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS).

Respon inflamasi sistemik berlebihan dapat menyebabkan terjadinya jejas endotel (endoteliopati) sistemik dan keadaan hiperkoagulasi yang

meningkatkan risiko terjadinya makrotrombosis dan mikrotrombosis sistemik. Manifestasi makrotrombosis dapat berupa tromboemboli vena (misalnya trombosis vena dalam dan emboli paru) atau tromboemboli arteri (misalnya stroke). Mikrotrombosis berperan dalam proses terjadinya ARDS dan kegagalan multi organ (Herick Alvenus Willim *et al.*, 2020). D-dimer umumnya meningkat pada pasien dengan COVID-19 yang berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit. Peningkatan kadar D-dimer sebagai tanda tidak langsung dari respon inflamasi, sitokin inflamasi dapat menyebabkan ketidakseimbangan koagulasi dan fibrinolisis dalam alveoli, mengaktifkan sistem fibrinolisis dan kemudian meningkatkan kadar D-dimer (Supit, 2021). Peningkatan D-dimer sering ditemukan pada pasien COVID-19 berat dan merupakan prediktor terjadinya ARDS, kebutuhan perawatan di unit perawatan intensif, dan kematian (Herick Alvenus Willim *et al.*, 2020).

8. Troponin I

a. Definisi

Troponin merupakan sebuah kompleks regulator kalsium sarkomer yang terdapat pada miofibril otot stria (skeletal dan jantung), otot polos tidak memiliki troponin. Troponin adalah kompleks regulasi dari tiga sub unit protein yang terletak pada filamen tipis dari alat kontraktilitas miokardial, dan terdiri dari tiga sub unit yaitu troponin T, troponin I dan troponin C. mayoritas kedua troponin T dan I jantung disimpan dalam sarkomer, dan sejumlah kecil (4-6%) ditemukan di kolam sitosol. Setelah kerusakan miokard, troponin cytosolic dilepaskan lebih dahulu, dan karena kerusakan lebih lanjut terjadi, troponin yang ada di karkomer dilepaskan ke sirkulasi.

Troponin tidak terdapat pada ekstraseluler, maka keberadaannya pada darah merupakan marker sensitif dan spesifik untuk kerusakan miokard. Iskemia miokard menyebabkan membran sel lebih permeable, sehingga komponen intraseluler seperti troponin jantung dapat merembes ke interstitium dan ruang intravaskular. Kadar *cardiac troponin I* (cTnI) mulai meningkat tiga jam setelah terjadi jejas mencapai puncak dalam waktu antara 12–24 jam dan tetap meningkat selama 5–7 hari. Kadar cTnI di peredaran darah meningkat

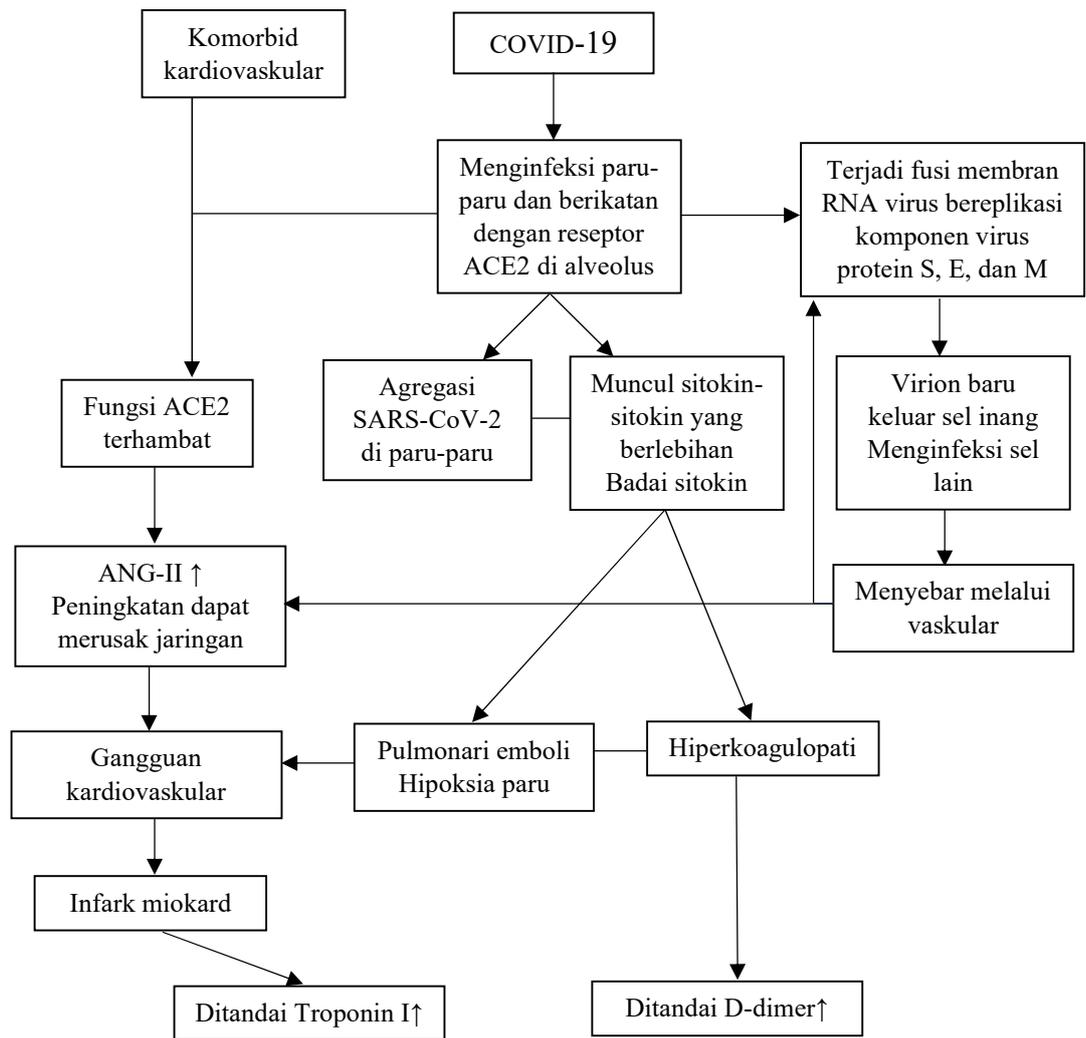
seiring dengan perubahan permulaan dan menurun seiring dengan pembersihan enzim dari peredaran.

Troponin I merupakan penanda diagnosis infark miokard yang lebih umum digunakan karena khas terhadap jaringan miokard dan mempunyai kepekaan tinggi. Disamping itu dapat mendeteksi keberadaan nekrosis miokard ukuran kecil yang tidak terdeteksi pada pemeriksaan *electocardiogram* maupun oleh CK-MB. Berdasarkan pada *American Board of Internal Medicine*, pengukuran kadar Troponin digunakan satuan nanogram per mililiter (ng/mL) yang mana untuk Troponin I adalah 0 – 0,04 ng/mL. Saat kadar Troponin lebih tinggi dari batas normal tersebut maka terdapat kemungkinan adanya kerusakan otot jantung yang melepaskan troponin ke dalam darah. Troponin I sangat khas terhadap jaringan otot jantung karena tidak diekspresikan oleh jaringan lain dan tidak terdeteksi di orang yang sehat dan menunjukkan peningkatan di atas batas normal di pasien dengan infark miokard (Febriana *et al.*, 2018).

b. Peran pemeriksaan Troponin I

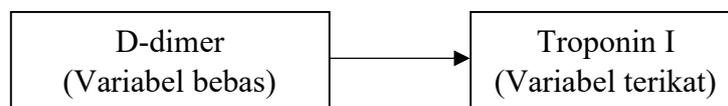
Peran pemeriksaan Troponin I dapat mengetahui pasien dengan komorbid kardiovaskular yang memiliki resiko lebih tinggi untuk mengalami manifestasi lebih berat jika terinfeksi COVID-19 karena diduga berhubungan dengan meningkatnya ekspresi ACE-2 dibandingkan dengan pasien tanpa komorbid kardiovaskuler. Meskipun bermanifestasi utama pada sistem respiratorik, COVID-19 dapat memicu komplikasi kardiovaskular seperti jejas miokardium, miokarditis, infark miokard akut, gagal jantung akut, tromboemboli, dan artma (Herick A. Willim *et al.*, 2020). Gangguan tersebut dapat karena komplikasi dari gangguan di paru, atau dapat pula sebagai penyakit primer mengingat proses patofisiologi reseptor ACE-2 pada sistem kardiovaskular. Banyaknya jumlah reseptor ACE-2 di dalam jantung, pembuluh darah dan sel perisit, sedangkan reseptor ACE-2 merupakan pintu masuk virus COVID-19, menyebabkan risiko gangguan kardiovaskular pada pasien COVID-19 meningkat.

B. Kerangka Teori



Sumber : (Hasanah *et al.*, 2020), (Herick Alvenus Willim *et al.*, 2020), (Susilo *et al.*, 2020).

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

1. H_1 : ada korelasi antara kadar D-dimer dengan kadar Troponin I pada pasien COVID-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.