

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teoritis

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

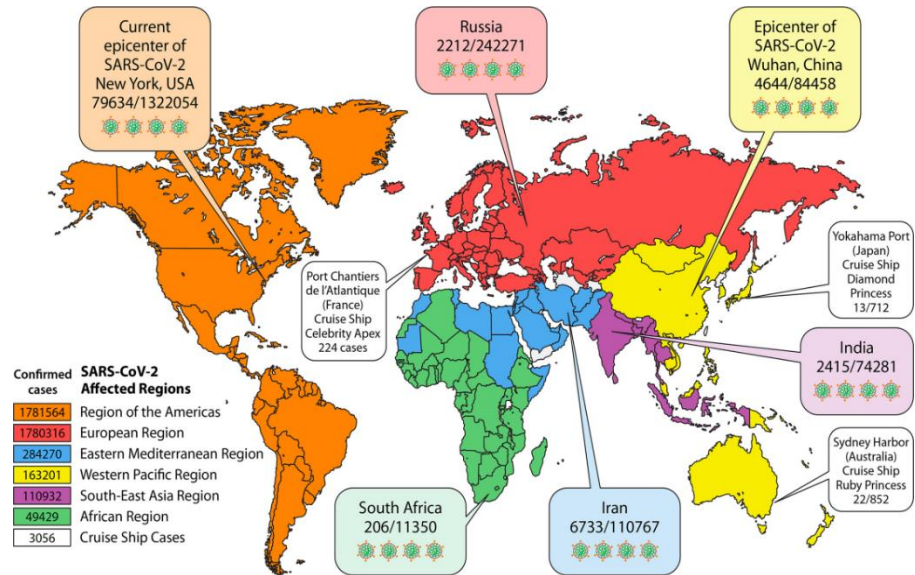
a. Epidemiologi

Virus merupakan salah satu penyebab penyakit menular yang perlu diwaspadai. Dalam 20 tahun terakhir, beberapa penyakit virus menyebabkan epidemi seperti *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV) pada tahun 2002-2003, influenza H1N1 pada tahun 2009 dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV) yang pertama kali teridentifikasi di Saudi Arabia pada tahun 2012 (PDPI et al., 2020).

Pada tanggal 31 Desember 2019, China melaporkan kasus pneumonia misterius yang tidak diketahui penyebabnya. Dalam 3 hari, pasien dengan kasus tersebut berjumlah 44 pasien dan terus bertambah hingga saat ini berjumlah jutaan kasus. Pada awalnya data epidemiologi menunjukkan 66% pasien berkaitan atau terpajan dengan satu pasar *seafood* atau *live market* di Wuhan Provinsi Hubei China. Sampel isolat dari pasien diteliti dengan hasil menunjukkan adanya infeksi *Coronavirus*, jenis *betacoronavirus* tipe baru, diberi nama *2019 novel Coronavirus* (2019-nCoV). Pada tanggal 11 Februari 2020, *World Health Organization* memberi nama virus baru tersebut SARS-CoV-2 dan nama penyakitnya sebagai *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) (PDPI et al., 2020).

Thailand merupakan negara pertama di luar China yang melaporkan adanya kasus COVID-19. Negara berikutnya yang melaporkan kasus pertama COVID-19 adalah Jepang dan Korea Selatan yang kemudian berkembang ke negara-negara lain (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020). COVID-19 pertama dilaporkan di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020 sejumlah dua kasus. Tingkat mortalitas COVID-19 di Indonesia sebesar 8,9%, angka ini merupakan yang

tertinggi di Asia Tenggara (Susilo et al., 2020). Kementerian Kesehatan melaporkan 743 ribu kasus konfirmasi COVID-19 dengan 22,1 ribu kasus meninggal dan sembuh 611 ribu kasus. yang tersebar di 34 provinsi (PDPI et al., 2020). Peta sebaran COVID-19 dapat dilihat pada gambar 2.1



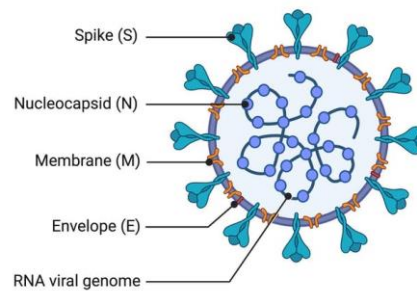
Sumber: Khuldeep, Dhama., et al. 2020. *Coronavirus Disease 2019-COVID-19*.

Gambar 2.1 Peta Sebaran COVID-19

b. Etiologi

Penyebab COVID-19 adalah virus yang tergolong dalam *family Coronavirus*. *Coronavirus* merupakan virus RNA *strain* tunggal, berkapsul dan tidak bersegmen. Terdapat 4 struktur protein utama pada *Coronavirus* yaitu: protein N (nukleo kapsid), glikoprotein M (membran), glikoprotein spike S (*spike*), protein E (selubung). *Coronavirus* tergolong ordo *Nidovirales*, keluarga *Coronaviridae*. *Coronavirus* ini dapat menyebabkan penyakit pada hewan atau manusia. Terdapat 4 genus yaitu *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, dan *Deltacoronavirus* (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

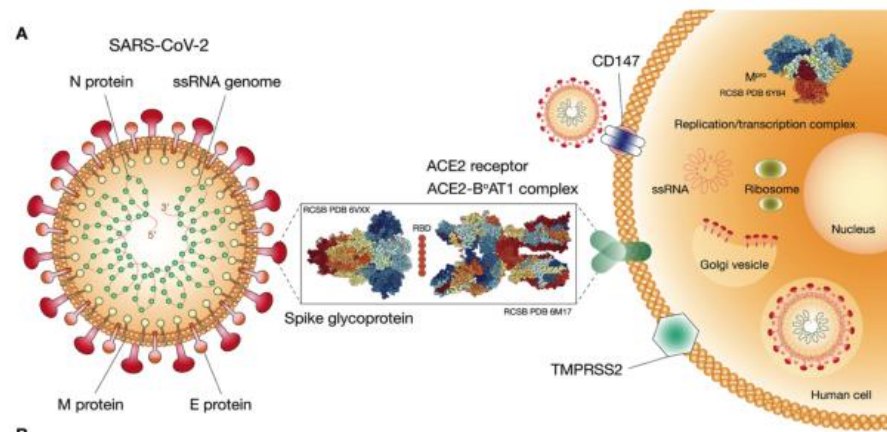
Coronavirus Structure



Sumber: (Adnan et al., 2020) Shereen, et al. (2020) Journal of Advanced Research

Gambar 2.2 Struktur *Coronavirus*

Coronavirus termasuk dalam genus *Betacoronavirus*, umumnya berbentuk bundar dengan beberapa polimorfik, dan berdiameter 60-140 nm. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *Coronavirus* yang menyebabkan wabah SARS pada tahun 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*. Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) memberikan nama penyebab COVID-19 sebagai SARS-CoV-2 (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020).



Sumber: (Ortiz-Prado et al., 2020)

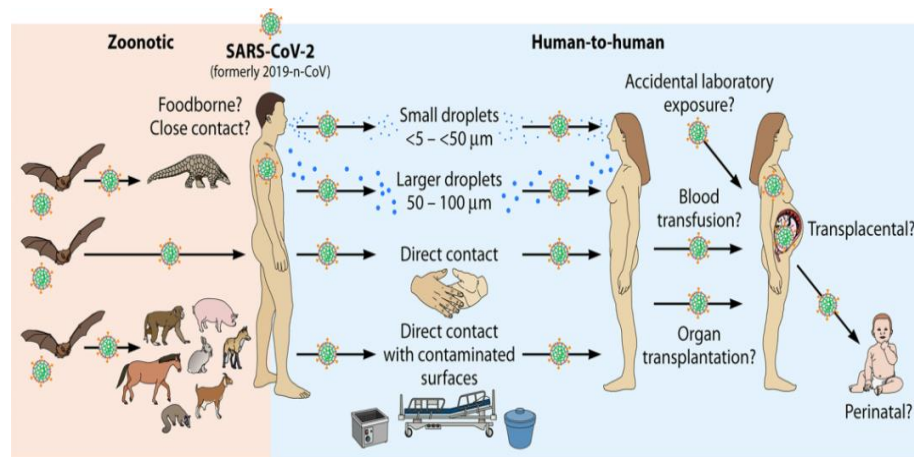
Gambar 2.3 Mekanisme Infeksi SARS-CoV-2

Mekanisme infeksi SARS-CoV-2 dapat dilihat pada gambar 2.3 Pada saluran pernafasan virus SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Protein *spike* virus akan

berikatan dengan reseptor selular *angiotensin-converting-enzyme 2* (ACE2). (Susilo et al., 2020). ACE2 adalah ektoenzim yang tertanam pada membran plasma sel di berbagai jaringan. ACE2 banyak diekspresikan di saluran napas, khususnya di sel epitel bronkus, alveolus, kelenjar serosa bronkial dan trakea, termasuk di makrofag dan monosit alveolar. Akan tetapi, ekspresi di sel paru-paru lebih tinggi daripada trakea. ACE2 juga terdapat difus pada sel lain, seperti sel mukosa usus halus, sel epitel tubulus ginjal, sel epitel ginjal, *vascular endotel*, sel *leydig testis*, sel imun, dan sel neuron otak, sehingga sel ini juga rentan terhadap infeksi *Coronavirus* (Yusra & Pangestu, 2020).

c. Transmisi

Coronavirus merupakan virus zoonosis (ditularkan antara hewan dan manusia). Penelitian menyebutkan bahwa SARS ditransmisikan dari kucing luwak (*civet cats*) ke manusia dan MERS dari unta ke manusia (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020).



Sumber: (Dhama et al., 2020)

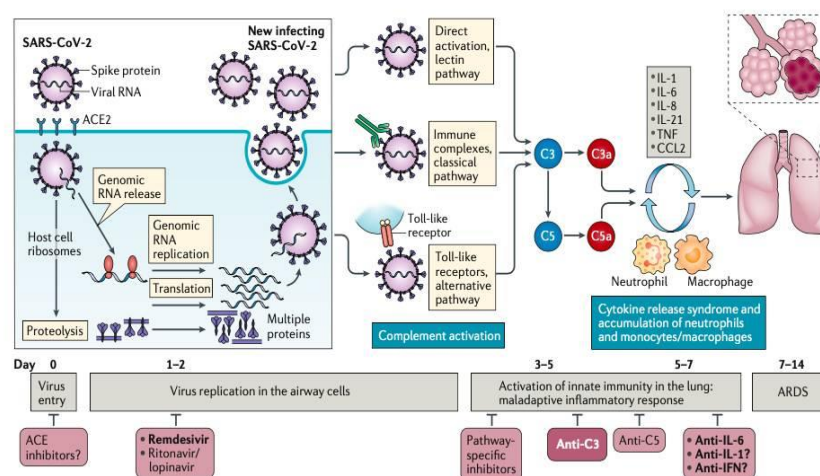
Gambar 2.4 Potensial Transmisi Virus SARS-CoV-2

Saat ini, penyebaran virus SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia menjadi sumber transmisi utama sehingga penyebaran menjadi lebih agresif. Transmisi virus SARS-CoV-2 dari pasien simptomatik terjadi melalui *droplet* yang keluar saat batuk atau bersin (Susilo et al., 2020).

Belum dipastikan berapa lama virus penyebab COVID-19 bertahan di atas permukaan, tetapi perilaku virus ini menyerupai jenis-jenis *Coronavirus* lainnya. Lamanya *Coronavirus* bertahan mungkin dipengaruhi kondisi-kondisi yang berbeda (seperti jenis permukaan, suhu atau kelembapan lingkungan). Penelitian Doremalen et al., (2020) menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat bertahan selama 72 jam pada permukaan plastik dan stainless steel, kurang dari 4 jam pada tembaga dan kurang dari 24 jam pada kardus. Seperti virus *corona* lain, SARS-COV-2 sensitif terhadap sinar ultraviolet dan panas. Efektif dapat dinonaktifkan dengan pelarut lemak seperti eter, etanol 75%, ethanol, klorin, dan khloroform (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

d. Patogenesis

Pada manusia, virus SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. Glikoprotein yang terdapat pada *envelope spike* berupa Protein S akan berikatan dengan reseptor selular berupa ACE2. SARS-CoV-2 memiliki RBD 9 *Reseptor Binding Domain* dan RBM (*Reseptor Binding Motif*) yang dapat langsung berinteraksi dengan ACE-2 (*Angioestin Converting Enzyme 2*). Hal inilah yang menjadi awal mula masuknya virus dan menginfeksi saluran pernapasan (Mus et al., 2020). Mekanisme replikasi dan patogenesis virus SARS-CoV2 dapat dilihat pada gambar 2.5.



Sumber : (Risitano et al., n.d.)

Gambar 2.5 Mekanisme Replikasi dan Patogenesis Virus SARS-CoV-2

Di dalam sel, virus SARS-CoV-2 melakukan duplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein baru yang dibutuhkan. Genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan bereplikasi. Glikoprotein pada selubung virus masuk ke dalam membran retikulum endoplasma atau golgi sel. 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).

Masa inkubasi COVID-19 rata-rata 5-6 hari, dengan range antara 1-14 hari. Risiko penularan tertinggi diperoleh di hari-hari pertama penyakit karena konsentrasi virus pada sekret yang tinggi. Orang yang terinfeksi dapat langsung dapat menularkan sampai dengan 48 jam sebelum gejala muncul (presimptomatik) dan sampai dengan 14 hari setelah bergejala. Sebuah studi oleh Du Z et. al, (2020) melaporkan bahwa 12,6% menunjukkan penularan presimptomatik. Penting untuk mengetahui periode presimptomatik karena memungkinkan virus menyebar melalui *droplet* atau kontak dengan benda yang terkontaminasi. Kasus konfirmasi yang tidak bergejala (asimptomatik) meskipun risiko penularan sangat rendah akan tetapi masih ada kemungkinan kecil untuk terjadi penularan (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Gejala-gejala yang dialami biasanya bersifat ringan dan muncul secara bertahap. Beberapa orang yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala apapun dan tetap merasa sehat. Gejala COVID-19 yang paling umum adalah demam, rasa lelah, dan batuk kering. Beberapa pasien mungkin mengalami rasa nyeri dan sakit, hidung tersumbat, pilek, nyeri kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, hilang penciuman dan pembauan atau ruam kulit (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 dibedakan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis (PDPI et al., 2020).

- Tanpa gejala
Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala.
- Ringan
Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, *fatigue*, *anoreksia*, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, sakit kepala, diare, mual dan muntah, hilang penciuman (*anosmia*) atau hilang pengecapan (*ageusia*). Pasien usia > 60 tahun dan *immunocompromised* gejala atipikal seperti *fatigue*, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam.
- Sedang
Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk $SpO_2 > 93\%$ dengan udara ruangan atau anak-anak : pasien dengan tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas + napas cepat dan/atau tarikan dinding dada) dan tidak ada tanda pneumonia berat). Kriteria napas cepat : usia 5 tahun, $\geq 30x/menit$.
- Berat /Pneumonia Berat
Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas > 30 x/menit, distress pernapasan berat, atau $SpO_2 < 93\%$ pada udara ruangan atau pada pasien anak : pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas), ditambah setidaknya satu dari berikut ini sianosis sentral atau SpO_2 5 tahun, $\geq 30x/menit$.
- Kritis
Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis.

2. Diagnosis COVID-19

Gold standard diagnosis COVID-19 berdasarkan pada ditemukannya sekuens unik RNA virus dengan *Nucleic Acid Amplification Testing* (NAAT). Jenis NAAT yang paling umum adalah *real-time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (rRT-PCR) (Yusra & Pangestu, 2020). rRT-PCR adalah *gold standard* untuk deteksi virus SARS-CoV-2 dan merupakan tes laboratorium pilihan untuk diagnosis pasien dengan gejala pada fase akut (Letícia de Oliveira Toledo et al., 2020).

Pemeriksaan rRT-PCR menggunakan berbagai spesimen klinis, termasuk cairan *lavage bronchoalveolar*, sikat *bronchoscope* serat biopsi, sputum, usap hidung (*nasal swabs*), usap faring (*pharyngeal swabs*), *feces* atau darah. Tes rRT-PCR sangat berguna pada tahap awal infeksi, karena dapat membedakannya dari virus serupa lainnya karena sensitivitas dan spesifikasinya (Younes et al., n.d.). Sampel dikatakan positif (konfirmasi virus SARS-CoV-2) bila rRT-PCR positif pada minimal dua target genom (N, E, S, atau RdRP) yang spesifik virus SARS-CoV-2; atau rRT-PCR positif *Betacoronavirus*, ditunjang dengan hasil *sequencing* sebagian atau seluruh genom virus yang sesuai dengan virus SARS-CoV-2 (Susilo et al., 2020).

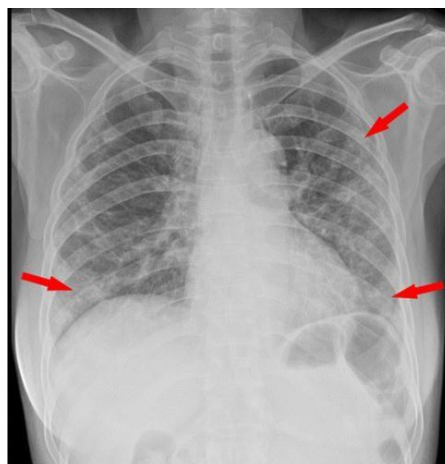
Sensitivitas deteksi antibodi biasanya lebih rendah daripada metode molekuler. Untuk deteksi antibodi, diperlukan interval 14-21 hari antara sampel serum akut dan pemulihan untuk mendokumentasikan serokonversi setidaknya empat kali lipat kenaikan titer antibodi. Serologi dapat dipertimbangkan bila pengujian virologi dengan rRT-PCR terbatas atau infeksi dianggap terlambat dalam perjalanan penyakit (>14 hari) (Yin, 2020). Tes serologi dapat memberikan gambaran infeksi masa lalu dan memberikan informasi yang lebih baik mengenai prevalensi penyakit di suatu populasi. Antibodi tetap berada di dalam darah penderita selama beberapa minggu atau bulan setelah timbulnya gejala (Younes et al., n.d.).

IgM adalah antibodi yang langsung terbentuk saat pertama kali terinfeksi virus. IgM biasanya bersirkulasi dalam darah, dapat dideteksi dalam darah setelah 3-6 hari. Sedangkan IgG dapat terdeteksi setelah 7-10 hari setelah infeksi. IgM mengikat antigen dan mendorong pengenalan kompleks antigen-

antibodi oleh leukosit dan makrofag. IgG sebagian bertanggungjawab untuk kekebalan jangka panjang setelah infeksi atau vaksinasi di dalam tubuh (Isnaeni, 2020).

Radiologi mempunyai peranan penting dalam penatalaksanaan pneumonia secara umum dan pneumonia COVID-19 khususnya. Radiologi mempunyai peran pada fase akut maupun pada periode setelah pasien dinyatakan sembuh. Peranannya meliputi tahap diagnosis, monitoring terapi, evaluasi pasca terapi, menentukan prognosis, dan membantu diagnosis bila didapatkan komplikasi. Modalitas radiologi utama yang berperan adalah foto toraks dan CT scan toraks dengan teknik *low dose high resolution*. Secara umum, hasil pencitraan foto toraks untuk pasien dengan Covid-19 menunjukkan gambaran pneumonia. Sementara itu, untuk CT scan toraks tanpa kontras menunjukkan gambaran opasitas *ground-glass* (yuyun, 2021).

Pemeriksaan radiologi tidak direkomendasikan untuk populasi orang tanpa gejala atau hanya berdasarkan faktor epidemiologis dan atau tanpa alasan yang jelas. Hal ini berdasarkan anjuran beberapa perhimpunan radiologi internasional seperti KSR, RSNA, ESTI, ACR, dan BSTI. Seorang pasien dengan status dicurigai Covid-19 dengan kondisi tertentu misalnya akan menjalankan tindakan operasi atau prosedur lainnya maka dimungkinkan untuk dilakukan pemeriksaan radiologi berupa radiografi toraks disertai pemeriksaan lain yang menunjang ke arah Covid-19 seperti pemeriksaan laboratorium rutin, kimia darah, rapid tes, dan swab tenggorok rRT-PCR.



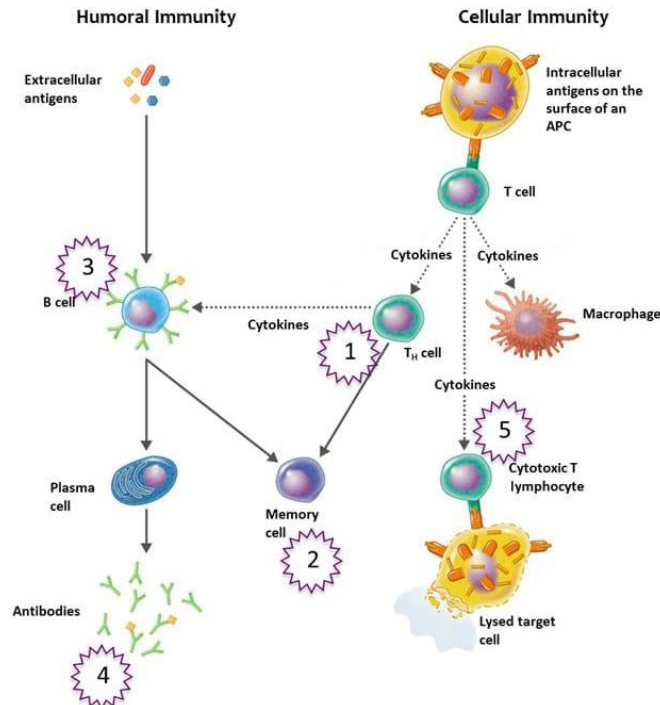
Sumber: Yuyun, 2021

Gambar 2.6 Foto Thoraks Pasien COVID-19 Berat

3. Mekanisme Imunitas Terhadap COVID-19

Fungsi utama sistem imun adalah mencegah atau membatasi infeksi oleh organisme patogen misalnya bakteri dan virus. Garis pertahanan utamanya adalah kulit yang utuh dan membran mukosa. Apabila organisme patogen merusak pertahanan tersebut dan memasuki jaringan tubuh, maka akan dihadapi oleh pertahanan kedua yaitu sel-sel leukosit. Akan tetapi kemampuan menghancurkan mikroorganisme tersebut tidak spesifik. Misalnya neutrofil akan menyerang bakteri apa saja yang berbeda-beda. Garis pertahanan yang ketiga adalah respon imun adaptif, namun ia membutuhkan waktu untuk berfungsi sepenuhnya (Wiradharma, dkk., 2017).

Langkah pertama dalam infeksi virus adalah virus akan mengikat sel inang melalui reseptor targetnya. SARS-CoV-2 terutama menargetkan sel-sel epitel pada saluran napas yang memiliki *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang selanjutnya akan digunakan oleh SARS-CoV-2 untuk mengikat sel inang (Tay et al., 2020). Secara umum respon imunitas terhadap virus dapat dilihat pada gambar 2.7.



Sumber: Wiradharma D, dkk., 2017

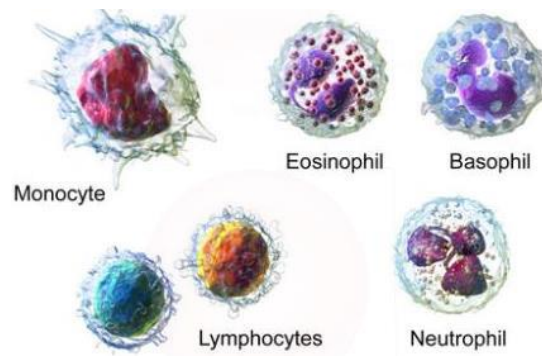
Gambar 2.7 Gambaran Respon Imun Terhadap Virus

Virus yang masuk ke dalam tubuh akan dipresentasikan oleh *antigen presenting cell* (APC) dipermukaan. Selanjutnya presentasi antigen akan menstimulasi respon imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus. Sel T akan menghasilkan sitotoksik (yang dapat langsung menghancurkan virus) dan sel memori. Sementara sel B akan berdiferensiasi menjadi sel plasma (yang selanjutnya akan menghasilkan antibodi IgG dan IgM terhadap SARS-CoV-2) dan sel memori (Wiradharma D, dkk., 2017).

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) adalah penyakit radang paru-paru/pneumonia akut yang berhubungan erat dengan makrofag alveolar yang berperan penting dalam pertahanan terhadap terjadinya inflamasi pada paru-paru. Selain itu, merespon aktivasi sel B dalam menghasilkan antibodi (Ab) yaitu Immunoglobulin M (IgM) dan Immunoglobulin G (IgG) yang akan berperan dalam menghambat ikatan Spike protein (S) pada reseptor ACE2. Selain itu, sel T yang sangat berperan dalam menangkap, membunuh dan mengeliminasi virus, serta mengontrol perkembangan penyakit. Respon sel T sangat terganggu selama infeksi SARS-CoV-2 fase akut. Teraktivasinya sel makrofag, sel limfosit B, dan limfosit T merespon dengan menghasilkan sitokin dan kemokin proinflamasi (Liu et al., 2019; Tay et al., 2020).

4. Neutrofil, Limfosit dan NLR

Seluruh sel leukosit memiliki fungsi umum yang sama, yaitu melindungi tubuh dari penyakit infeksi dan membentuk imunitas terhadap penyakit tertentu. Kelima jenis leukosit dapat diklasifikasikan ke dalam dua kelompok yaitu granular dan tidak bergranular. Leukosit yang bergranular yaitu neutrofil, eosinofil dan basofil, yang akan terlihat dengan warna granula yang lebih terang ketika diwarnai. Leukosit yang tidak bergranular adalah limfosit dan monosit (Isma Sari, Julianti., 2020).



Sumber: PPSDMKes. 2018. Imunohematologi dan bank darah

Gambar 2.8 Jenis-jenis Leukosit

a) Neutrofil

Neutrofil adalah leukosit yang paling banyak, yaitu sekitar 60% dari total leukosit. Ada dua jenis neutrofil yaitu neutrofil batang dan juga neutrofil segmen. Selnya terdiri atas beberapa segmen (lobus) yang bentuknya bermacam-macam berjumlah 3–6 lobus dan dihubungkan dengan benang-benang kromatin. Granula sitoplasma tampak tipis dengan Jumlah neutrofil segmen kurang lebih 50-70% dari keseluruhan leukosit. Sedangkan neutrofil batang merupakan bentuk sel neutrofil muda. Seiring pematangannya sel neutrofil batang ini bentuk intinya akan berubah menjadi bersegmen menjadi neutrofil segmen (PPSDMKes, 2018).

Pada umumnya neutrofil berfungsi sebagai fagositosis terutama terhadap bakteri. Populasi neutrofil di sepanjang permukaan endotel pembuluh darah akan dengan cepat berubah pada saat terjadi stres atau infeksi (PPSDMKes,2018). Neutrofil menelan bakteri dan material asing lain di jaringan dengan proses fagositosis. Proses ini melibatkan jala-jala pseudopodi sekitar partikel yang diikuti oleh penyatuan sehingga bakteri atau partikel asing terperangkap di dalam vakuola fagositik di dalam sitoplasma (Bain, Barbara Jane., 2014). Neutrofil lebih cepat merespons adanya infeksi dan cedera jaringan daripada jenis sel darah putih lainnya. Selama infeksi akut, neutrofil berada paling depan di garis pertahanan tubuh (Riswanto, 2013).

b) Limfosit

Limfosit adalah leukosit terkecil dengan diameter 9-12 Mm. Nukleus pada limfosit berbentuk bulat atau oval, tidak ditemukan nukleolus dan terdapat kromatin yang padat dan menggumpal. Sitoplasma sangat sedikit dan meningkat jumlahnya sebanding dengan ukuran limfosit dan tidak bergranula. Dua puluh persen dari total jumlah leukosit manusia merupakan limfosit. Jumlah limfosit meningkat apabila terjadi infeksi virus. Berdasarkan fungsi dan penanda permukaannya limfosit dibedakan menjadi dua kelas, yaitu limfosit B yang berperan dalam imunitas humoral, dan limfosit T yang berperan dalam imunitas selular. Adapun kedua kelas limfosit ini tidak dapat dibedakan secara morfologis. Sel B terutama berperan pada sistem imun humoral. Setelah terjadi rangsangan dari antigen, sel B akan berkembang menjadi sel plasma yang dapat memproduksi antibodi. Sel T berperan dalam menghancurkan sel yang dianggap asing (PPSDMKes, 2018).

Dalam kondisi normal, limfosit mengalir bebas dalam pembuluh darah. Apabila terjadi infeksi, maka limfosit akan teraktivasi dan menghentikan pergerakannya. Selanjutnya limfosit akan menempati daerah spesifiknya masing-masing, seperti sel B ke folikel primer dan sel T ke tempat terjadinya infeksi (Wiradharma, 2017)

Fungsi utama limfosit adalah untuk meregulasi sistem imun. Apabila ada sel-sel asing maka akan ditelan, didegradasi atau dieliminasi sepenuhnya oleh fagosit. Tidak ada sistem imun yang akan dibangkitkan. Sedangkan apabila respon tersebut tidak terjadi, fragmen antigen akan dibawa menuju ke lisozim makrofag. Selain itu antigen juga dibawa oleh sel dendritik untuk dipresentasikan kepada limfosit B. Sel dendritik dapat melepaskan sitokin yang memfasilitasi diferensiasi limfosit B menjadi sel yang dapat memproduksi antibodi.

Hitung jenis leukosit merupakan pemeriksaan sederhana yang dapat dilakukan di hampir semua fasilitas kesehatan yang memiliki laboratorium klinik dengan alat pemeriksaan hematologi. Metode yang digunakan pada alat

hematology analyzer adalah metode impedansi, dimana penghitungan dan pengukuran sel didasarkan pada deteksi perubahan impedansi listrik (resistensi) yang dihasilkan saat sel melewati celah kecil. Jumlah dan ukuran sel sebanding dengan pulsa yang dihasilkan (Turgeon, 2010). Tes hematologi merupakan salah satu pemeriksaan penunjang untuk menilai tingkat keparahan penyakit dan memprediksi risiko pada pasien COVID-19. Kelainan hematologi yang diamati pada pasien COVID-19 sebagian besar meliputi limfopenia, leukositosis dan neutrofilia (Lippi and Plebani, 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Guan et al (2020) menunjukkan bahwa pasien dengan gejala COVID-19 pada saat masuk dengan limfositopenia terjadi pada 83,2% pasien, trombositopenia 36,2%, dan leukopenia di 33,7%. Akan tetapi, studi yang dilakukan oleh Li et al. (2020) menunjukkan gambaran limfosit dan leukosit pada masa inkubasi (umunya 3-7 hari) leukosit dan limfosit tidak berkurang secara signifikan (normal atau sedikit lebih rendah. Pada fase selanjutnya, yang terjadi sekitar 7-14 limfosit menurun secara signifikan.

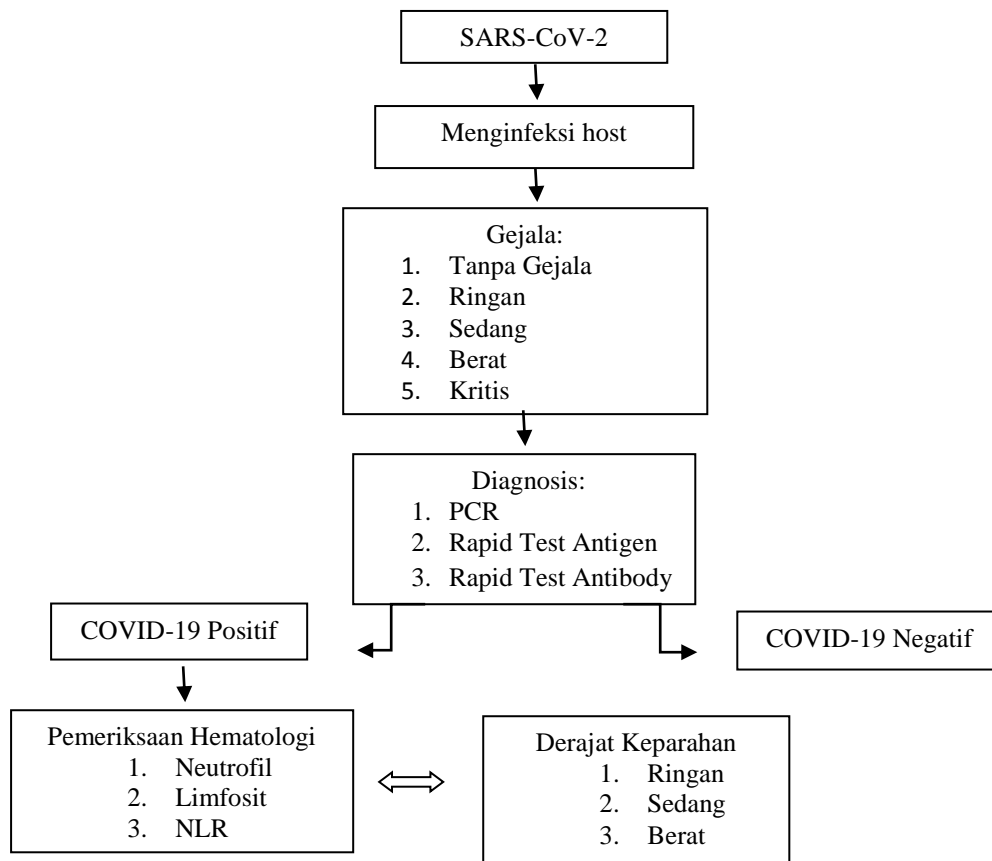
Selain sebagai deteksi awal, pemeriksaan darah rutin dapat menjadi alat monitoring perjalanan penyakit COVID-19. Beberapa komponen pemeriksaan darah yang banyak digunakan sebagai alat monitoring dan prediktor COVID-19 adalah jumlah leukosit, jumlah limfosit, jumlah neutrofil, jumlah trombosit, dan rasio neutrofil-limfosit (dr. Ardi, Alomedika). Neutrofil yang meningkat pada pasien COVID-19 menunjukkan bahwa pasien mengalami disregulasi respons kekebalan tubuh yang memungkinkan terjadinya peradangan besar serta badai sitokin. Neutrofilia atau peningkatan jumlah neutrofil sebagai akibat dari respons sitokin yang berlebihan dan peradangan yang besar pada infeksi virus (Kamal Kant Sahu; Jan Cerny. 2020)

Pada studi yang dilakukan oleh Qin, Chuan., *et.al* (2020) ditemukan bahwa neutrofil lebih tinggi pada kelompok parah (77,6%) berbanding (67,5%) pada kelompok tidak parah, limfosit lebih rendah pada kelompok parah (14,1%) berbanding (21,4%) pada kelompok tidak parah. Penurunan jumlah limfosit yang signifikan dan berkelanjutan pada pasien parah.

Dari beberapa studi di atas dapat disimpulkan bahwa parameter ini baik dijadikan sebagai skrining, pendukung diagnostik, dan monitoring tingkat keparahan penyakit.

B. Kerangka Teori

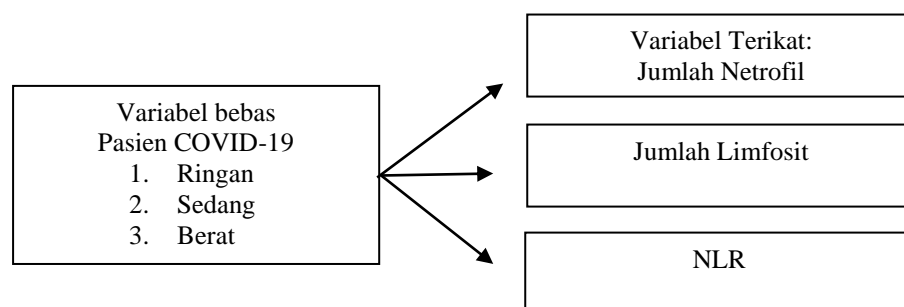
Berdasarkan tinjauan pustaka diatas, maka dapat dibuat kerangka teori sebagai berikut:



Sumber: (Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2020)

Gambar 3.1 Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep

D. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah:

Ho : Tidak ada perbedaan jumlah neutrofil, jumlah limfosit dan NLR pada pasien COVID-19 derajat ringan, sedang dan berat di RSUD Ragab Begawe Caram Kabupaten Mesuji Tahun 2021.

H1 : Ada perbedaan jumlah neutrofil, jumlah limfosit dan NLR pada pasien COVID-19 derajat ringan, sedang dan berat di RSUD Ragab Begawe Caram Kabupaten Mesuji Tahun 2021.

