

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teoritis

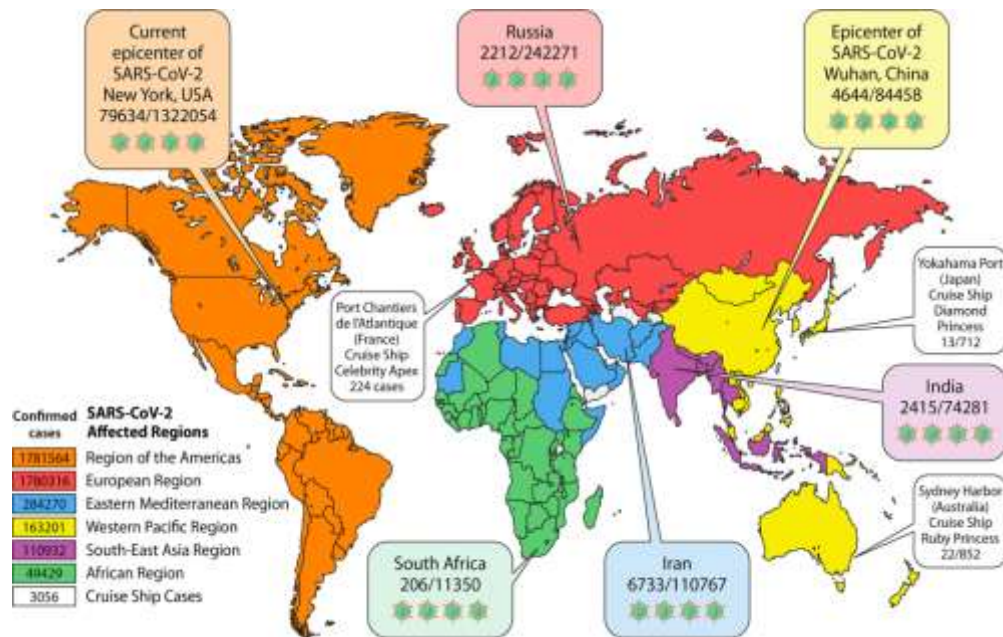
1. *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19)

a. Epidemiologi

Pada tanggal 31 Desember 2019, Tiongkok melaporkan kasus pneumonia misterius yang tidak diketahui penyebabnya. Pada awalnya data epidemiologi menunjukkan 66% pasien terpajan dengan satu pasar *seafood* atau *live market* di Wuhan, Provinsi Hubei Tiongkok. Sampel isolat dari pasien diteliti dengan hasil menunjukkan adanya infeksi *coronavirus*, jenis *betacoronavirus* tipe baru, diberi nama 2019 *novel Coronavirus* (2019-nCoV)². Pada tanggal 11 Februari 2020, *World Health Organization* (WHO) memberi nama virus baru tersebut *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) dan nama penyakitnya sebagai *Coronavirus disease* 2019 (COVID-19) (Kemenkes RI, 2020).

Thailand merupakan negara pertama di luar China yang melaporkan adanya kasus COVID-19. Sampai dengan tanggal 24 Desember 2020, COVID-19 telah menyebar ke seluruh belahan dunia, dengan penyebaran telah menyebar ke 222 Negara/wilayah. Dan jumlah kasus terkonfirmasi mencapai 76,8 juta kasus terkonfirmasi dan 1,7 juta kematian Dengan jumlah kasus terbanyak pada Amerika yaitu sebesar (43,2%), Eropa (31,7%), *South-East Asia* (15,2%), *Easter Mediterranean* (6,2%), Afrika (2,3%) dan *Western Pasific* (1,3%) (WHO, 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 (Adityo Susilo, *et al.* 2020). Kementerian Kesehatan melaporkan 686 ribu kasus konfirmasi COVID-19 dengan 20,4 ribu kasus meninggal (CFR 2,2%) yang tersebar di 34 provinsi (Kemenkes RI, 2020). Peta sebaran COVID-19 di dunia dapat dilihat pada gambar 2.1



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

Gambar 2.1 Peta Sebaran COVID-19

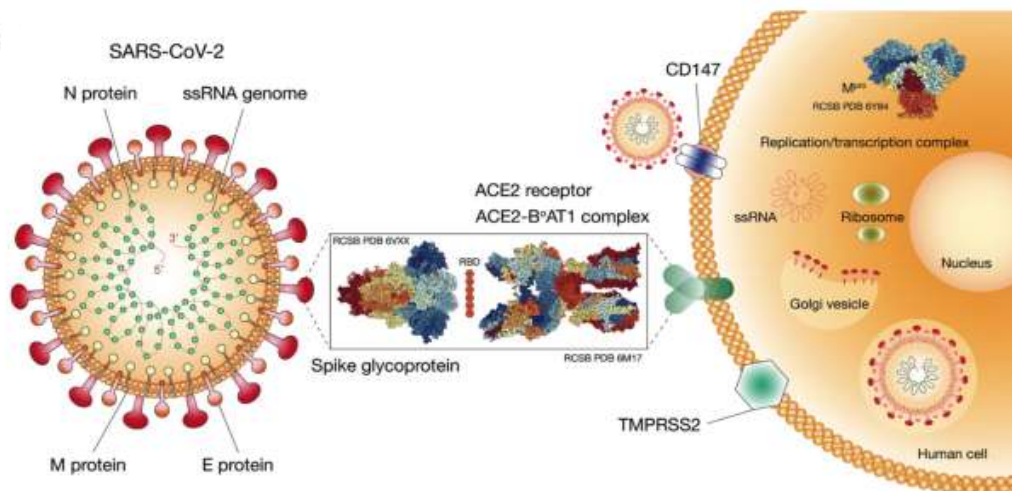
b. Etiologi

Penyebab COVID-19 adalah *Coronavirus* yang tergolong dalam ordo *Nidovirales*, family *Coronaviridae* dalam genus *betacoronavirus* dan diberi nama SARS-CoV2. *Coronavirus* merupakan virus RNA strain tunggal positif, dengan ukuran partikel 80-160 nm, berkapsul dan tidak bersegmen. Terdapat 4 struktur protein utama pada *Coronavirus* yaitu: protein N (nukleokapsid), glikoprotein M (membran), glikoprotein *spike S (spike)*, protein E (*envelope*) (Kemenkes RI, 2020).

Pada virus SARS-CoV, protein *spike* memiliki afinitas yang kuat terhadap *angiotensin-converting-enzyme 2 (ACE2)*. Pada virus SARS-CoV-2, data *in vitro* mendukung kemungkinan virus mampu masuk ke dalam sel menggunakan reseptor ACE2 (Susilo, Adityo, *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

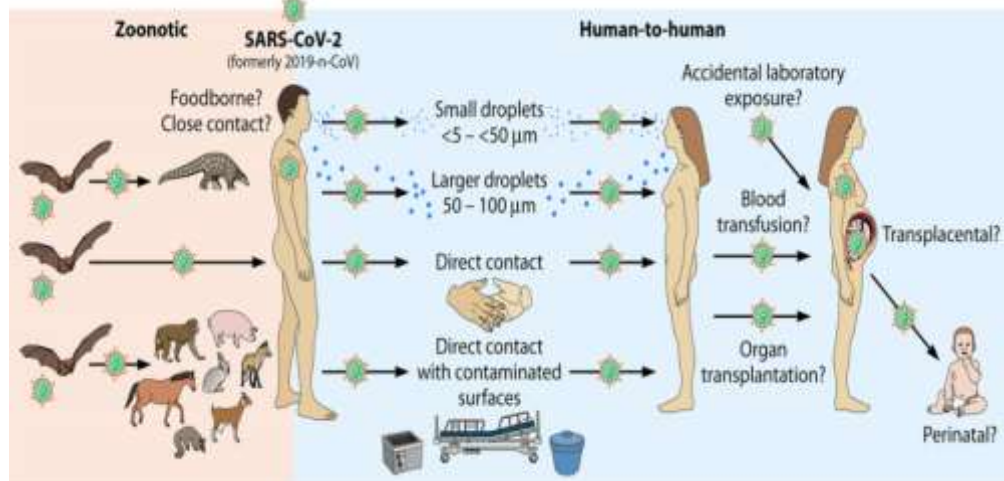
rentan terhadap infeksi *Coronavirus* (Yusra; Pangestu, N. 2020). Struktur virus SARS-CoV2 dan mekanisme patogenesis dapat dilihat pada gambar 2.2



Sumber: Ortiz-Prado, Esteban., *et al.* 2020. *Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*
Gambar 2.2 Struktur virus SARS-COV2 dan mekanisme infeksi pada tubuh.

c. Transmisi

Coronavirus merupakan zoonosis (ditularkan antara hewan dan manusia). Penelitian menyebutkan bahwa SARS ditransmisikan dari kucing luwak (*civet cats*) ke manusia dan MERS dari unta ke manusia. Adapun, hewan yang menjadi sumber penularan COVID-19 ini masih belum diketahui (Kemenkes RI, 2020).



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

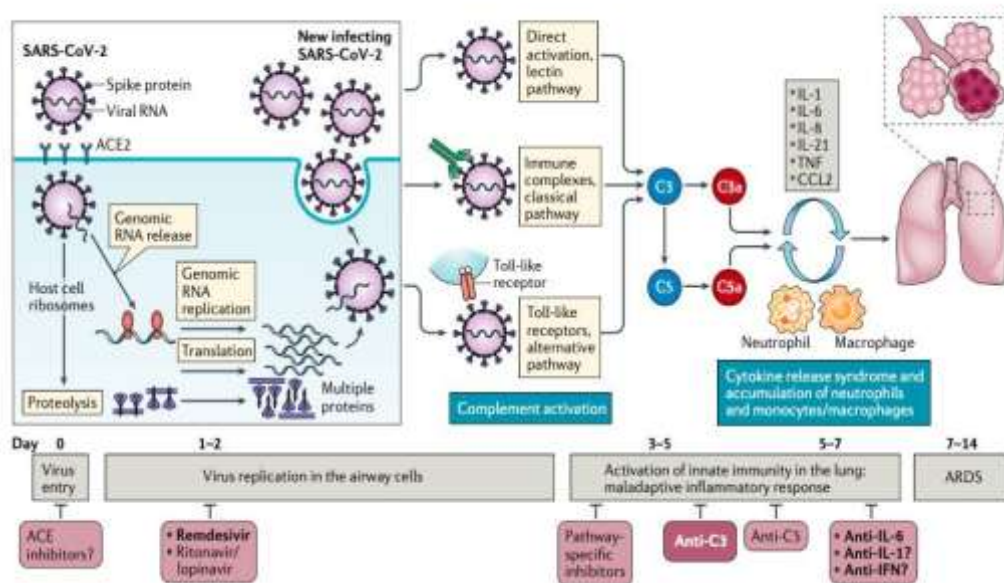
Gambar 2.3 Potensial transmisi virus SARS-CoV-2

Sedangkan, penyebaran virus SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia menjadi sumber transmisi utama. Transmisi virus SARS-CoV-2 dari pasien simptomatik terjadi melalui droplet yang keluar saat batuk atau bersin. Selain

itu, telah diteliti bahwa virus SARS-CoV-2 dapat viabel pada aerosol selama setidaknya 3 jam. Beberapa peneliti melaporkan infeksi virus pada neonatus yaitu transmisi vertikal dari ibu hamil ke janin. Virus terbukti menginfeksi saluran cerna dan menguatkan dugaan kemungkinan transmisi secara fekal-oral (Susilo, Adityo., *et al.* 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 pada virus SARS-CoV-2. Protein S pada virus SARS-CoV memiliki afinitas ikatan yang kuat dengan ACE2 pada manusia (Zhang, *et al.* 2020). Mekanisme replikasi dan patogenesis virus SARS-CoV2 dapat dilihat pada gambar 2.4



Sumber : Risitano, *et al.* 2020. *Complement as a target in COVID 19?*

Gambar 2.4 Mekanisme replikasi dan patogenesis virus SARS-CoV-2

Di dalam sel, virus SARS-CoV-2 melakukan duplikasi materi genetik. Selanjutnya, genom virus akan 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, Adityo., *et al.* 2020).

Respon imun yang terjadi dalam tubuh yaitu ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke *antigen presentation cells* (APC). Presentasi antigen virus bergantung pada molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I. Presentasi antigen selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus. Pada respons imun humoral terbentuk IgM dan IgG terhadap virus SARS-CoV2. Pada beberapa kasus, terjadi reaksi yang secara keseluruhan disebut “*badai sitokin*”. Lonjakan sitokin proinflamasi yang cepat ini memicu terjadinya infiltrasi inflamasi oleh jaringan paru yang menyebabkan kerusakan paru pada bagian epitel dan endotel. Kerusakan ini dapat berakibat pada terjadinya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan kegagalan multi organ yang dapat menyebabkan kematian dalam waktu singkat (Susilo, Adityo., *et al.* 2020).

e. Gejala Klinis

Gejala klinis yang paling sering terjadi pada pasien COVID-19 yaitu demam (98%), batuk (76%), dan myalgia atau kelemahan (44%). Gejala lain yang terdapat pada pasien, namun tidak begitu sering ditemukan yaitu produksi sputum (28%), sakit kepala 8%, batuk darah 5%, dan diare 3%. Sebanyak 55% dari pasien yang diteliti mengalami dispnea (Huang, *et.al.* 2020).

Gejala ringan didefinisikan sebagai pasien dengan infeksi akut saluran napas atas tanpa komplikasi, bisa disertai dengan demam, fatigue, batuk (dengan atau tanpa sputum), anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, atau sakit kepala. Pasien COVID-19 dengan pneumonia berat ditandai dengan demam, ditambah salah satu dari gejala: (1) frekuensi pernapasan >30x/menit (2) distres pernapasan berat, atau (3) saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen (Susilo, Adityo., *et.al.* 2020).

Perjalanan penyakit dimulai dengan masa inkubasi yang lamanya sekitar 3-14 hari (median 5 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 ACE2 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, Adityo., *et al.* 2020).



Sumber : Susilo, Adityo., *et al.* 2020

Gambar 2.5 Perjalanan penyakit pada COVID-19 berat

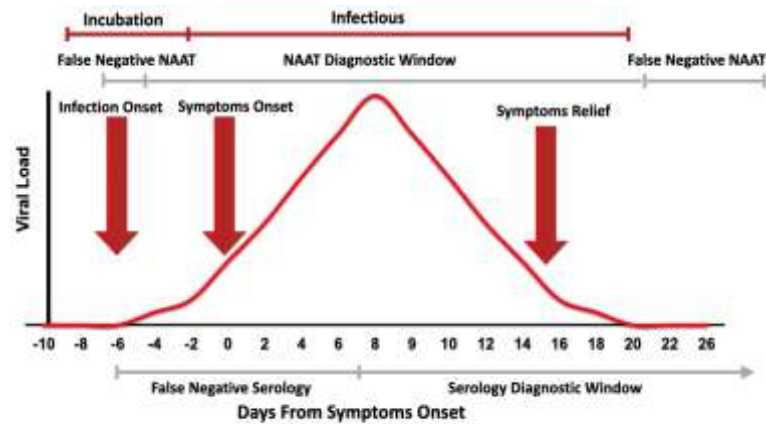
f. Diagnosis Laboratorium COVID-19

1) Pemeriksaan *Nucleic Acid Amplification Testing* (NAAT)

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 Reversetranscription Polymerase Chain Reaction* (rRT-PCR). rRT-PCR adalah *gold standard* untuk deteksi virus SARS-CoV-2 dan merupakan tes laboratorium pilihan untuk diagnosis pasien dengan gejala pada fase akut (Yusra; Pangestu, N. 2020 ; Leticia de OT, *et al.* 2020).

Pemeriksaan rRT-PCR menggunakan spesimen klinis, termasuk cairan *lavage bronchoalveolar*, sikat *bronchoscope*, usap hidung (*nasal swabs*), usap faring (*pharyngeal swabs*), *feces*, biopsi, dahak, atau darah. Tes rRT-PCR memberikan beberapa manfaat. Pertama, rRT-PCR sangat berguna pada tahap awal infeksi, saat gejala masih ringan dan dapat membedakannya dari

virus serupa lainnya, karena sensitivitas dan spesifikasinya (Nadin, Younes., *et al.* 2020).



Sumber: Nadin, Younes., *et al.* 2020

Gambar 2.6 *The diagnostic windows of Nucleic Acid Amplification Tests (NAAT) and serology test*

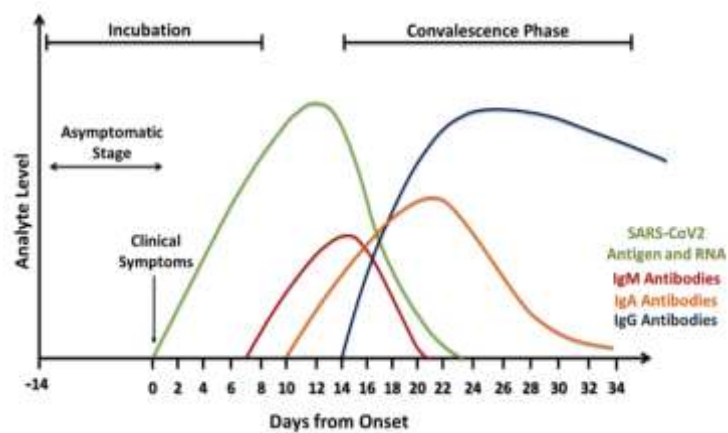
Sampel dikatakan positif (konfirmasi virus SARS-CoV-2) bila rRT-PCR positif pada minimal dua target genom (N, E, S, atau RdRP) yang spesifik virus SARS-CoV-2; ATAU rRT-PCR positif *betacoronavirus*, ditunjang dengan hasil *sequencing* sebagian atau seluruh genom virus yang sesuai dengan virus SARS-CoV-2 (Susilo, Adityo., *et al.* 2020).

Kekurangan rRT-PCR yaitu dari perspektif klinis secara signifikan, rRT-PCR tidak mampu memberikan kejelasan tentang perkembangan penyakit. Oleh karena itu, dapat digunakan metode lain yang lebih canggih dengan *droplet digital* PCR (ddPCR) yang dapat digunakan untuk kuantifikasi *viral load* dalam sampel yang diperoleh dari saluran pernapasan bagian bawah. Karenanya, berdasarkan *viral load*, dapat dengan cepat mengevaluasi perkembangan infeksi virus SARS-CoV-2 (Khuldeep, Dhama., *et al.* 2020).

2) Pemeriksaan Antibodi Terhadap Virus SARS CoV-2

Pemeriksaan antibodi dapat memberikan gambaran lebih lanjut dengan mengidentifikasi antibodi khusus terhadap virus SARS-CoV-2, karena itu dapat mendeteksi infeksi dan memberikan informasi yang lebih baik mengenai prevalensi penyakit di suatu populasi. Antibodi spesifik virus tinggal di dalam darah penderita selama beberapa minggu hingga berbulan-bulan setelah timbulnya gejala (Nadin, Younes., *et al.* 2020).

IgM adalah antibodi yang langsung terbentuk saat pertama kali terinfeksi virus. IgM biasanya bersirkulasi dalam darah, menyumbang sekitar 10% dari imunoglobulin manusia, dapat dideteksi dalam darah setelah 3-6 hari. Sedangkan IgG yaitu isotipe antibodi paling melimpah dalam darah (plasma), terhitung 70% hingga 75% dari imunoglobulin manusia (antibodi) 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, Neni., 2020).



Sumber: Nadin, Younes., *et al.* 2020

Gambar 2.7 Estimation of biomarker levels during the COVID-19/SARS-CoV-2 infection

Perlu diketahui bahwa jika hasilnya negatif untuk COVID-19, pasien mungkin tidak terinfeksi pada saat pengambilan sampel. Namun, bukan berarti bahwa dia tidak akan sakit. Selain itu, deteksi antibodi terhadap virus SARS-CoV-2 tidak menjamin memberikan perlindungan terhadap infeksi COVID-19, karena banyak jenis anti-SARS-CoV-2 tidak menetralkan antibodi. Tes serologis sangat bermanfaat karena skalabilitasnya yang memungkinkan penggunaannya dalam skala besar untuk menilai respons imun secara keseluruhan dalam suatu populasi (Nadin, Younes., *et al.* 2020).

Metode pemeriksaan antibodi COVID-19 yang telah dikembangkan antara lain *Enzyme-linked Immunoassay* (ELISA), *chemiluminescence immunoassay* (CLIA), *fluorescence immunoassay* (FIA), dan *lateral flow immunoassays* (LFIA). LFIA adalah metode yang digunakan pada sebagian besar *rapid test* (Yusra; Pangestu, N. 2020).

2. Pemeriksaan Hematologi Rutin

a. Alat

Hematology Analyzer adalah alat yang digunakan untuk memeriksa sampel darah pasien dengan cara menghitung dan mengukur sel darah secara otomatis untuk deteksi dan pemantauan penyakit (Scoffin K, 2014).

Pemeriksaan darah yang dilakukan alat ini adalah hematologi rutin yang meliputi pemeriksaan hemoglobin, jumlah eritrosit, hematokrit, indeks eritrosit, jumlah leukosit, hitung jenis leukosit dan jumlah trombosit (BBKPM Bandung, 2020).

b. Metode

1) Metode *Impedance*

Metode untuk menghitung sel yang paling sederhana dengan impedansi listrik, yaitu ketika darah dialirkan diantara dua elektroda melalui celah yang sempit, maka akan terjadi peningkatan resistensi listrik (impedansi) pada kedua elektroda sesuai dengan ukuran sel, sehingga hanya satu sel yang dapat melewatinya, kemudian sel darah tersebut dapat dihitung pada suatu waktu (Scoffin K, 2014).

2) Metode *Flowcytometry*

Metode untuk menghitung jumlah sel dengan sampel darah dialirkan melalui celah yang sempit, kemudian sel dihitung dengan dipancarkan sinar (berkas cahaya) pada setiap sel yang melewati dalam suatu waktu (Scoffin K, 2014).

3) Metode *Fluorescent cytometry*

Metode dengan menambahkan reagen fluorescent untuk memperluas penggunaan aliran sitometri untuk mengukur populasi sel tertentu. Pewarna fluorescent dapat menunjukkan rasio inti plasma dari setiap sel yang diwarnai. Hal ini berguna untuk analisis trombosit, kelainan sel darah merah, dan retikulosit (Scoffin K, 2014).

c. Cara Kerja

Cara kerja alat *hematology analyzer* berbeda-beda tergantung merek dan produksi perusahaannya, namun pada umumnya cara menggunakan alat tersebut adalah sebagai berikut:

- 1) Hubungkan kabel Power ke Stabilisator.
- 2) Hidupkan alat dengan menekan saklar (ON/OFF pada alat).
- 3) Alat akan *Self Check*, pesan “*Please Wait*” akan tampil pada layar.
- 4) Kemudian set *background check*, dan pastikan alat telah *Ready*.
- 5) Kemudian untuk pemeriksaan, maka sampel darah harus dihomogenkan dengan antikoagulan.
- 6) Tekan tombol *Whole Blood* “WB” pada layar.
- 7) Tekan tombol ID dan masukkan No Sampel, tekan Enter.
- 8) Dimasukkan sampel darah pasien ke dalam ke jarum *open tube* lalu tekan *star plate* darah akan terhisap ke alat.
- 9) Setelah mendengar bunyi Beep, tarik sampel dari jarum.
- 10) Hasil akan keluar dalam waktu beberapa detik dan akan tampil pada layar dan akan tersimpan di memori.

d. Parameter Pemeriksaan

1) Hemoglobin

Hemoglobin merupakan zat protein yang terdapat dalam sel darah merah (eritrosit) yang memberi warna merah pada darah dan merupakan pengangkut oksigen utama dalam tubuh. Hemoglobin berfungsi sebagai pembawa oksigen (O₂) dan karbon dioksida (CO₂) dalam jaringan-jaringan tubuh (Riswanto, 2013).

2) Sel darah merah (eritrosit)

Sel darah merah biasa disebut dengan *Red Blood Cell* (RBC) atau eritrosit memiliki bentuk bikonkaf, yang berarti bagian tengahnya lebih tipis daripada bagian tepinya. Sel darah merah tidak memiliki *nucleus*. *Nucleus* sel darah merah mengalami disintegrasi selama pematangan sel darah merah dan menjadi tidak dibutuhkan dalam menjalankan fungsinya. Kepingan eritrosit manusia memiliki diameter sekitar 6-8 µm dan tebalnya sekitar 2 µm, eritrosit termasuk sel paling kecil daripada sel-sel lainnya yang terdapat pada tubuh manusia (Isma Sari, Julianti., 2020).

Masa hidup sel darah merah (eritrosit) adalah 120 hari. Sel darah merah yang rusak akan pecah atau lisis dan menjadi partikel-partikel kecil dalam hati dan limpa. Organ hati menyimpan kandungan zat besi dari

hemoglobin yang kemudian diangkut oleh darah ke sumsum tulang untuk membentuk sel darah merah yang baru. Sumsum tulang akan memproduksi eritrosit dengan laju produksi sekitar 2 juta eritrosit per detik. Produksi ini distimulasi oleh hormon eritropoietin (EPO) yang di produksi oleh ginjal (PPSDMKes, 2018).

3) Hematokrit (HCT)

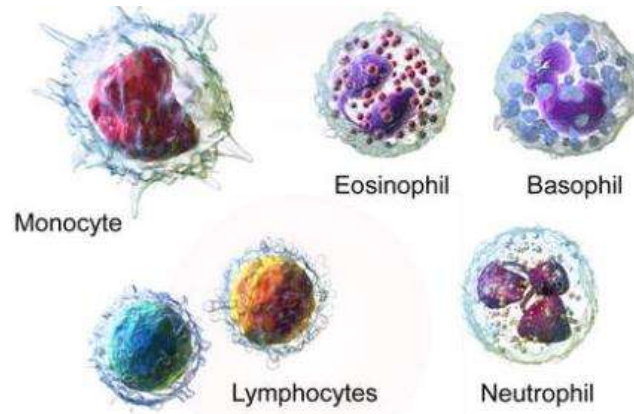
Hematokrit atau volume eritrosit adalah proporsi eritrosit dalam darah dan dinyatakan dalam persen. Semakin tinggi presentase hematokrit berarti konsentrasi darah semakin kental, dan diperkirakan banyak plasma darah yang keluar dari pembuluh darah hingga berlanjut pada kondisi syok hipovolemik. Sebaliknya, kadar hematokrit akan menurun ketika terjadi penurunan hemokonsentrasi, karena penurunan kadar seluler darah atau peningkatan kadar plasma darah, antara lain saat terjadinya anemia (Riswanto, 2013).

Berdasarkan hematokrit dapat dipergunakan sebagai tes penyaring sederhana terhadap anemia. Tujuan dilakukannya pengukuran nilai hematokrit adalah untuk mamantau volume eritrosit dalam darah selama terjadi sesuatu penyakit yang melemahkan, membantu menegakkan diagnosis anemia dan hemokonsentrasi serta monitor perjalanan penyakit dan pengobatan (Riswanto, 2013).

4) Sel darah putih (leukosit)

Leukosit atau biasa disebut dengan sel darah putih atau *white blood cell* (WBC) memiliki ciri-ciri, antara lain tidak berwarna (bening), bentuk tidak tetap (amoboid), berinti, dan ukurannya lebih besar daripada sel darah merah. Seluruh sel darah putih memiliki fungsi umum yang sama, yaitu melindungi tubuh dari penyakit infeksi dan membentuk imunitas terhadap penyakit tertentu. Setiap jenis leukosit memiliki suatu peranan untuk menjaga homeostasis yang sangat penting. Kelima macam sel darah putih bisa diklasifikasikan kedalam dua kelompok: granular dan tidak bergranular. Leukosit yang bergranular diproduksi dalam sumsum tulang merah, yaitu neutrofil, eosinophil dan basofil, yang akan terlihat dengan warna granula yang lebih terang ketika diwarnai. Leukosit yang tidak bergranula adalah

limfosit dan monosit, yang diproduksi pada jaringan limfatik limpa, kelenjar getah bening, dan timus, sebagaimana juga diproduksi pada sumsum tulang merah (Isma Sari, Julianti., 2020).



Sumber: PPSDMKes. 2018. Imunohematologi dan bank darah
Gambar 2.8 Jenis Leukosit

a) Neutrofil

Neutrofil adalah sel darah putih yang paling banyak, yaitu sekitar 60%. Ada dua jenis neutrofil yaitu neutrofil batang (stab) 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 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. Neutrofil yang paling banyak beredar di darah tepi adalah neutrofil segmen, yaitu neutrofil yang matur, sedangkan neutrofil batang merupakan neutrofil yang imatur dapat bermultiplikasi dengan cepat selama infeksi akut (Riswanto, 2013).

b) Eosinofil

Eosinofil mengandung granula kasar yang berwarna merah – orange (eosinofilik) yang tampak pada apusan darah tepi. Intinya bersegmen (pada umumnya dua lobus). Fungsi eosinofil juga sebagai fagositosis dan menghasilkan antibodi terutama terhadap antigen yang dikeluarkan oleh parasit. Jumlah eosinofil normal adalah 2-4% dan akan meningkat bila terjadi reaksi alergi atau infeksi parasit (PPSDMKes, 2018).

c) Basofil

Basofil mengandung granula kasar berwarna ungu atau biru tua, heterogen, tersusun padat berkelompok, tetapi tidak sepadat granula pada eosinofil dan seringkali menutupi inti sel yang bersegmen, sitoplasma sedikit atau sempit. Merupakan jenis leukosit yang jumlahnya paling sedikit yaitu < 2% dari jumlah keseluruhan leukosit. Granula pada basofil mengandung heparin (antikoagulan) histamin, dan substansi anafilaksis. Basofil berperan dalam reaksi hipersensitivitas yang berhubungan dengan Imunoglobulin F (IgF) (PPSDMKes, 2018).

d) Limfosit

Limfosit adalah leukosit yang tidak bergranula yang jumlahnya kedua paling banyak setelah netrofil, yaitu 20-40% dari total leukosit. Jumlah limfosit pada anak-anak relatif lebih banyak dibandingkan dengan jumlahnya pada orang dewasa, dan jumlah limfosit ini meningkat apabila terjadi infeksi virus. Berdasarkan fungsinya, limfosit dibagi atas sel B dan sel T. Sel B terutama berefek pada sistem imun humoral, yang berkembang di sumsum tulang dan dapat ditemukan dalam limfonodus, limpa, dan organ lainnya selain berada dalam darah. Setelah terjadi rangsangan dari antigen, sel B akan berkembang menjadi sel plasma yang dapat memproduksi antibodi (PPSDMKes, 2018).

e) Monosit

Monosit, jumlahnya sekitar 3-8% dari total jumlah leukosit. Setelah 8-14 jam berada dalam darah, monosit menuju ke jaringan dan akan menjadi makrofag (disebut juga histosit). Monosit adalah jenis leukosit yang berukuran paling besar. Inti selnya mempunyai granula kromatin halus yang

menekuk menyerupai ginjal / biji kacang. Monosit mempunyai dua fungsi, yaitu sebagai fagosit mikroorganisme (khususnya jamur dan bakteri) dan benda asing lainnya serta berperan dalam reaksi imun (PPSDMKes, 2018).

5) *Platelet* (trombosit)

Nama umum untuk *platelet* adalah trombosit, yang bukan merupakan sel lengkap, melainkan fragmen atau pecahan sel. Trombosit memiliki bentuk yang tidak teratur, tidak berwarna, tidak berinti, berukuran lebih kecil dari eritrosit dan leukosit, dan mudah pecah bila tersentuh benda kasar. Trombosit dibentuk dari sel induk yang disebut megakariosit yang banyak terdapat di sumsum tulang, sedangkan penghancuran trombosit dilakukan di limpa (Isma Sari, Julianti., 2020).

e. Nilai rujukan pemeriksaan hematologi rutin

Tabel 2.1 Nilai Rujukan Pemeriksaan Hematologi Rutin

Parameter Hematologi	Nilai Normal
Eritrosit (x 10 ⁶ /mm ³)	4,5 – 5,0
Hemoglobin (g/dl)	13,0 – 17,5
Hematokrit (%)	37 – 48
Leukosit (x 10 ³ / μl)	5,0 – 10,0
Jumlah limfosit (%)	20 – 40
Jumlah monosit (%)	2 – 6
Jumlah neutrofil (%)	50 – 70
Jumlah basofil (%)	0 – 1
Jumlah eosinofil (%)	1 – 4
Jumlah trombosit (x 10 ³ /μl)	150,0–400,0

Sumber : Riswanto, 2013

3. Hubungan Pemeriksaan Hematologi Rutin pada Pasien COVID-19

Diketahui bahwa pada infeksi virus SARS-CoV-2, serta pada infeksi penyakit menular lainnya seperti flu, varicella, demam berdarah *dengue*, *human immunodefisiensi virus* (HIV), virus SARS-CoV dan MERS dapat menyebabkan terjadinya perubahan hematologi dan sering muncul, perubahan nilai pemeriksaan hematologi berguna untuk mengoptimalkan pemantauan proses infeksi virus atau untuk menunjukkan kecurigaan tingkat keparahan infeksi virus SARS-CoV-2 (Leticia de OT, *et al.* 2020).

Kelainan laboratorium, terutama perubahan hematologi mengikuti status infeksi virus SARS-CoV-2, karena sistem hematopoietik dan hemostasis memberikan dampak yang signifikan selama perjalanan penyakit COVID-19 (Leticia de OT, *et al.* 2020).

Penurunan kadar hemoglobin pada pasien COVID-19, menurut penelitian *Kamal Kant Sahu; Jan Cerny* (2020) diperkirakan karena banyaknya faktor yang berkontribusi terhadap anemia pada pasien yang sakit kritis atau dalam perawatan intensif. Anemia disebabkan karena kehilangan darah akibat proses pendarahan, penurunan eritropoiesis sekunder akibat penekanan sumsum tulang karena infeksi virus, dan peningkatan kerusakan darah atau kekurangan nutrisi.

Respon imun bawaan yang cepat dan terkoordinasi dengan baik merupakan garis pertahanan pertama terhadap infeksi virus, namun bila respon imun tidak diatur, maka akan mengakibatkan inflamasi yang berlebihan, dan bahkan menyebabkan kematian.

Limfosit menjadi parameter pemeriksaan yang signifikan pada pasien COVID-19. Sebagian besar penelitian dari awal pandemi telah ditemukan limfopenia pada populasi pasien yang signifikan. Limfopenia merupakan penurunan jumlah limfosit yang sering terjadi pada pasien COVID-19. Penurunan jumlah limfosit menurut penelitian *Li Tan, et.al.* diakibatkan karena empat mekanisme potensial yaitu:

- a. Virus langsung menginfeksi limfosit, mengakibatkan kematian limfosit. Limfosit mengekspresikan pada reseptor ACE2 dan mungkin menjadi target langsung virus.
- b. Virus menginfeksi langsung organ limfatik dan menyebabkan kerusakan pada organ dan disfungsi limfosit.
- c. Adanya proinflamasi sitokin yang berlebihan menyebabkan apoptosis limfosit.
- d. Penghambatan limfosit oleh molekul metabolik yang dihasilkan oleh gangguan metabolisme seperti asidemia hiperlaktik (peningkatan asam laktat) dapat menekan proliferasi limfosit.

Neutrofil yang memburuk 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).

Trombositopenia atau penurunan jumlah trombosit sering terjadi pada pasien dengan infeksi berat. Mekanisme terjadinya trombositopenia yaitu:

- a. Kerusakan endotel → aktivasi trombosit, agregasi, dan trombosis (terutama di paru-paru) → konsumtif trombositopenia.
- b. Respon autoimun yang kuat → penghancuran trombosit.
- c. Defragmentasi platelet yang terganggu dari sel megakariosit dewasa akibat pergantian morfologi lapisan kapiler paru → trombosit yang dilepaskan di sirkulasi perifer berkurang.
- d. Virus secara langsung menginfeksi sel induk hematopoietik, megakariosit, dan trombosit (melalui CD13 atau CD66a) → apoptosis (Kamal Kant Sahu; Jan Cerny. 2020).

Mekanisme perubahan hematologi pada pasien COVID-19 didukung oleh berbagai penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, diantaranya yaitu penelitian yang dilakukan oleh *Chen, et al.* di Rumah Sakit Jinyintan, Wuhan, Cina. Pada 99 pasien dengan infeksi COVID-19 yang dirawat di rumah sakit menunjukkan bahwa 50 pasien (51%) memiliki kadar hemoglobin yang rendah.

Menurut studi yang telah dilakukan, didapat pada penelitian yang dilakukan *Lui, et al.*, yang menunjukkan bahwa mayoritas pasien (72,3%) memiliki jumlah limfosit di bawah 1×10^9 sel/L darah. Proporsi pasien dengan gejala berat yang lebih tinggi 61,1% didiagnosis leukopenia. Selanjutnya, subkelompok yang sakit parah juga menampilkan limfositopenia di 96,1% pasien, yang mengkonfirmasi pengamatan sebelumnya (Artur Slomka; Mariusz Kowalewski; Ewa Zekanowska. 2020)

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan di Wuhan, Cina, menunjukkan hasil klinis dari 41 pasien yang terinfeksi virus SARS-CoV-2. Di dalam

rumah sakit, hitung darah menunjukkan terjadinya leukopenia dengan jumlah hitung leukosit di bawah $4 \times 10^9/L$ (10 pasien (25%) dari 40 pasien); dan limfopenia dengan jumlah limfosit lebih rendah dari $1 \times 10^9/L$ (26 pasien (65%) dari 40 pasien) (Leticia de OT, *et al.* 2020).

Menurut studi yang dilakukan oleh *Atieh Pourbagheri-Sigaroodi, et.al* pada analisis berbagai jurnal penelitian yang telah dilakukan, diperoleh hasil nilai jumlah neutrofil rata-rata meningkat secara signifikan dengan peningkatan tertinggi pada penelitian *Chen.et al.* sebesar 38% (38 orang dari 99 pasien) menyebabkan neutrofilia.

Menurut studi yang telah dilakukan, didapat bahwa pada penelitian *Wu, et al.* studi pada 201 pasien dengan COVID-19 dilaporkan bahwa 84 pasien (41,8%) menunjukkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), dan 44 (52,4%) dari 84 pasien tersebut meninggal. Neutrofilia yang memburuk pada penderita COVID-19 telah diketahui sebagai akibat dari ekspresi respon sitokin yang berlebihan dan peradangan hiper pada COVID-19 (Kamal Kant Sahu; Jan Cerny. 2020).

Eosinopenia, juga telah dipelajari sebagai penanda awal peningkatan mortalitas dalam pengobatan pada pasien COVID-19 yang sakit kritis dan dalam perawatan intensif. *Qian et.al.* dalam penelitiannya tentang studi kasus COVID-19, melaporkan bahwa 47 dari 91 (51,65%) pasien COVID-19 mengalami eosinopenia ($<0,02109 \times/L$) (Kamal Kant Sahu, Jan Cerny .2020).

Kemudian Trombosit pada pasien COVID-19 didapatkan suatu permasalahan hematologi yang umum yaitu terjadi trombositopenia (penurunan jumlah trombosit) (Kamal Kant Sahu, Jan Cerny .2020).

Berdasarkan beberapa penelitian didapat bahwa temuan hematologi yang paling sering pada kasus COVID-19 yaitu *lymphocytopenia*, neutrophilia, eosinopenia, *thrombocytopenia* ringan, lebih jarang trombositosis. Kehadiran limfosit reaktif hanya dilaporkan sesekali. Jumlah leukosit mungkin normal, berkurang atau meningkat. Menurut sebuah meta-analisis, leukositosis, limfopenia dan trombositopenia berhubungan dengan keparahan yang lebih besar dan bahkan kematian dalam kasus COVID-19. Perubahan laboratorium pada pasien dengan evolusi yang tidak

menguntungkan dari infeksi virus SARS-CoV-2 lebih utama dapat ditampilkan dalam pemeriksaan hematologi (Leticia de OT, *et al.* 2020).

Pemeriksaan hematologi rutin pada COVID-19 dilakukan untuk melihat adanya kelainan laboratorium, terutama perubahan hematologi untuk mengikuti status infeksi virus SARS-CoV-2, karena sistem hematopoietik dan hemostasis memberikan dampak yang signifikan selama perjalanan penyakit COVID-19 (Leticia de OT, *et al.* 2020).

B. Hipotesis Penelitian

H₁ : Terdapat perbedaan hasil profil pemeriksaan hematologi rutin pada pasien COVID-19.

C. Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam studi kepustakaan yang dilakukan adalah profil pemeriksaan hematologi rutin yang meliputi jumlah eritrosit, kadar hemoglobin, nilai hematokrit, jumlah leukosit, hitung jenis leukosit (limfosit, monosit, neutrofil, basofil, dan eosinofil) dan jumlah trombosit.

2. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam studi kepustakaan yang dilakukan adalah penyakit COVID-19.