

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tinjauan Teori

#### 1. Covid-19

Virus ini dikenal dengan *2019 Novel Coronavirus* (2019-nCoV), lalu WHO meresmikan SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) sebagai nama resmi dari virus yang menyebabkan penyakit *coronavirus disease* (COVID-19) pada tanggal 11 Februari 2020. *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) memberikan nama SARS-CoV-2 dikarenakan virus ini secara genetik mirip dengan coronavirus yang menyebabkan wabah SARS tahun 2013, meskipun mirip tapi dua virus ini berbeda (WHO, 2020).

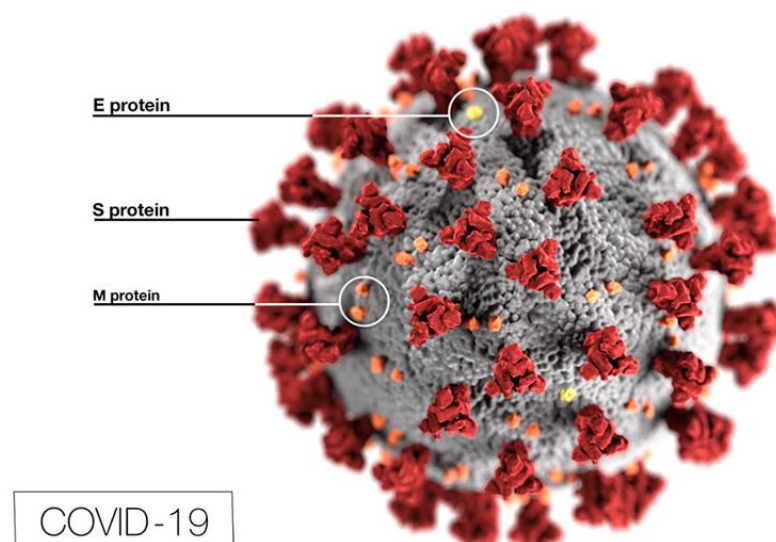
Virus penyebab COVID-19 muncul pertama kali di Tiongkok, menyebabkan dua pandemi : SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) dan MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) dan diyakini berasal dari hewan, menyebar melalui transmisi kontak, *droplet* dan udara lewat aerosol. Pada umumnya, COVID-19 masuk ke dalam tubuh melalui mata, hidung, mulut, yang disebarkan lewat batuk, bersin, terutama tetesan air liur (*droplet*). Pada prosedur medis tertentu virus COVID-19 dapat menyebar melalui udara (aerosol). Demam, *fatigue*, nyeri otot, batuk kering, dispnea, dan sakit kepala merupakan gejala-gejala utama COVID-19 (Umakanthan *et al.*, 2020). Hasil laboratorium pada pasien COVID-19 dilaporkan terjadi leukopenia, limfositopenia dan trombositopenia, diiringi dengan gambaran CT-Scan toraks opasitas *ground-glass* (Fitriani, 2020).

Spesimen pemeriksaan untuk diagnosa COVID-19 bisa menggunakan spesimen saluran pernapasan atas atau bawah. Saluran pernapasan atas menggunakan spesimen berupa usap nasofaringeal dan atau orofaringeal, dalam beberapa penelitian menyatakan usap nasofaringeal memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan usap orofaringeal. Saluran pernapasan bawah dapat berupa sputum. Sampel sebaiknya berupa sputum spontan. Sputum hasil induksi tidak direkomendasikan karena ditakutkan terjadi peningkatan transmisi aerosol (WHO, 2020).

Tes diagnostik cepat (RDT) berbasis antigen berfungsi mendeteksi keberadaan protein virus COVID-19 pada sampel saluran pernapasan. Tes ini hanya membutuhkan waktu 30 menit. Tidak ada amplifikasi target sehingga tes antigen kurang sensitif, tetapi spesifisitasnya konsisten dilaporkan tinggi. Hasil positif palsu dapat terjadi jika strip tes RDT mendeteksi antigen virus jenis coronavirus manusia lain (WHO, 2020). Jika konsentrasi antigen target pada sampel cukup, antigen tersebut akan berikatan dengan antibodi pada strip tes RDT yang menghasilkan gambaran garis merah (WHO, 2020).

Tes diagnostik cepat (RDT) berbasis antibodi bertujuan mendeteksi antibodi yang dihasilkan oleh tubuh manusia sebagai respon terhadap infeksi COVID-19. Antibodi akan terbentuk dan terdeteksi pada akhir minggu pertama penyakit pada sebagian pasien. Tes antibodi dapat juga berguna dalam penelitian serosurveilans untuk mendukung investigasi wabah yang sedang terjadi dan untuk mendukung penilaian retrospektif atas laju serangan atau ukuran suatu wabah (WHO, 2020).

*Gold standard* untuk diagnosa COVID-19 menggunakan tes amplifikasi asam nukleat (NAAT) dengan *real time reverse-transcription polymerase chain reaction* (rRT-PCR). Tes ini menargetkan genom virus COVID-19 pada spesimen usap nasofaringeal, dibandingkan dengan RDT antigen perbedaan sensitivitasnya sangat signifikan (WHO, 2020). Untuk pasien yang hasil RDTnya Positif/Reaktif harus melakukan pemeriksaan konfirmasi menggunakan rRT-PCR (WHO, 2020).



Sumber : <https://www.cdc.gov/dotw/covid-19/index.html>  
**Gambar 2.1** Ilustrasi morfologi ultrastruktural SARS-CoV-2

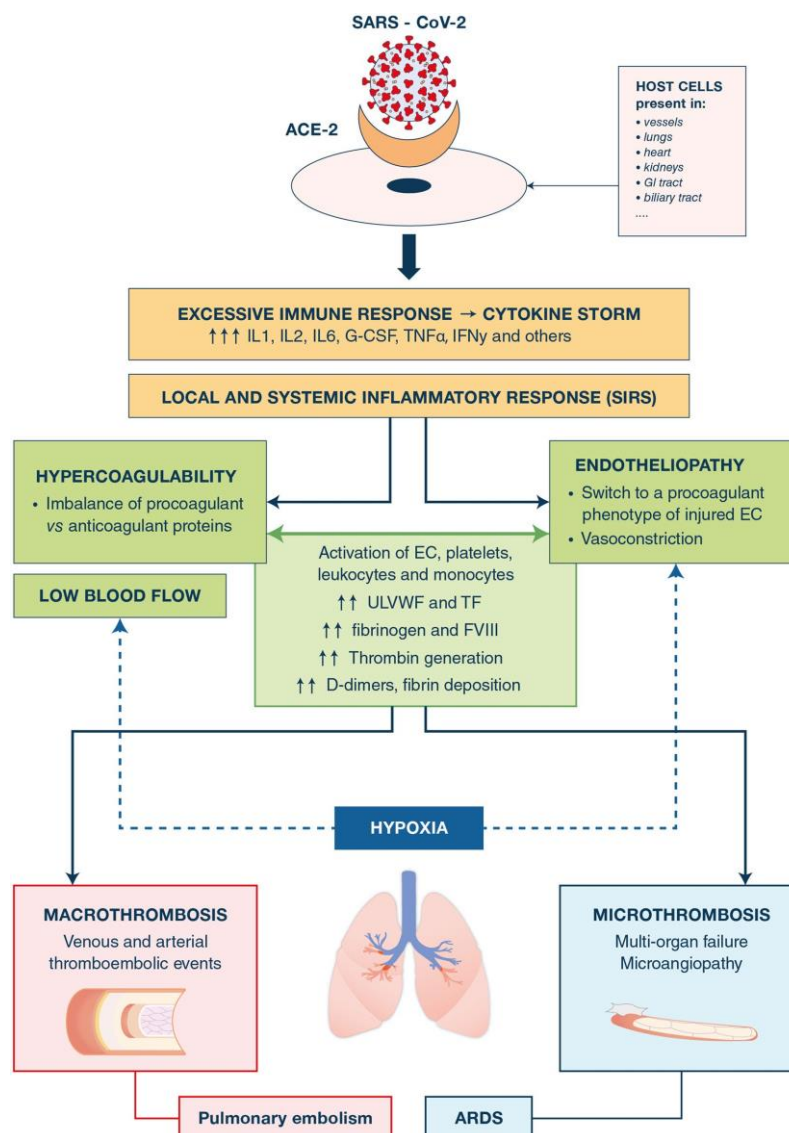
Berdasarkan gambar 2.1 Struktur SARS-CoV-2 tersusun dari protein struktural dan non struktural. Protein struktural terbagi menjadi Protein S (Spike), Protein M (Membran), Protein E (Envelop) dan Protein N (Nukleocapsid). Untuk protein on-struktural terdiri dari 15 protein, melalui dua poli protein pp1a dan pp1b di sandikan oleh ORF1a dan ORF1b (Minggu *et al.*, 2021).

Protein S terletak di trimer permukaan virion sehingga membuat penampilannya seperti mahkota atau korona, berfungsi dalam proses masuknya partikel infeksius virion ke dalam sel inang,. Protein M sangat berlimpah di dalam partikel virion dan diperkirakan berperan mengendalikan bentuk partikel (Kuldeep *et al.*, 2020). Selanjutnya, Protein E merupakan protein struktural utama yang terkecil dan misterius (Schoeman dan Fielding, 2019). Terakhir, Protein N merupakan protein krusial atau sangat penting yang berfungsi dalam merakit virus dan transkripsi RNA (Sheikh *et al.*, 2020).

*Angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2)* banyak terdapat pada sel epitel alveolus tipe II di jaringan paru, serta jaringan *extrapulmonary* seperti jantung, ginjal, usus dan endotelium, yang berperan penting dalam *multi-organ effects* pada COVID-19 (Zaim *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 masuk ke dalam tubuh dengan mengikat ACE-2, menggunakan protein S pada permukaan virus. Terjadi agregasi paru-paru yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 mengakibatkan gangguan sel epitel dan endotel, bersamaan dengan terbentuknya infiltrasi sel-sel inflamasi alveolar, sehingga menyebabkan tingginya tingkat sitokin *response-proinflammatory* awal (Joly, Siguret dan Veyradier, 2020).

Pada pasien COVID-19 berat, terjadi respon imun berlebih menyebabkan badai sitokin sistemik sehingga tubuh memproduksi sitokin-sitokin proinflamasi signifikan (IL1, IL-6, TNF $\alpha$ , dan lainnya). Tubuh pasien mengalami inflamasi local dan sistemik sehingga menyebabkan endotelopati (jejas endotel) sistemik. Kondisi tersebut mengakibatkan terbentuknya hiperkoagulasi yang meningkatkan terbentuknya makrotrombosis dan mikrotrombosis sistemik. Manifestasi makrotrombosis dapat berupa thrombosis vena, emboli paru dan tromboemboli arteri (menyebabkan stroke). Mikrotrombosis dapat menyebabkan *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* dan kegagalan multi organ (Willim, Hardigaloe dan Supit, 2020).

Penyebab kematian terbanyak pada pasien COVID-19 adalah gagal nafas progresif dan ARDS. Mikrotrombosis berperan sangat penting dalam mekanisme ARDS dan gagal nafas pasien COVID-19. Aktivasi sel mononuklear dan neutrofil mengakibatkan kerusakan besar jaringan paru dan endotel vaskular. Kondisi ini ditambah dengan hipoksia, jejas endotel dan respon inflamasi sistemik sehingga meningkatkan pembentukan mikrotrombosis vaskular paru, selanjutnya memicu terjadinya ARDS dan gagal nafas. Pemberian anti koagulan profilaksis dapat mencegah terjadinya tromboemboli dan memperbaiki prognosis pasien COVID-19 yang memiliki koagulopati (Willim, Hardigaloe dan Supit, 2020).



(Joly, Siguret dan Veyradier, 2020)

Sumber : Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19

**Gambar 2.2** Patogenesis koagulopati dan thrombosis pada COVID-19

Tabel 2.1 Kriteria Gejala Klinis dan Manifestasi Klinis yang Berhubungan dengan Infeksi COVID-19

Kriteria Gejala	Manifestasi Klinis	Penjelasan
Tanpa Gejala (asimtomatik)	<i>Tidak ada gejala klinis</i>	Pasien tidak menunjukkan gejala apa pun
Sakit ringan	Sakit ringan tanpa komplikasi	Pasien dengan gejala non-spesifik seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, malaise, sakit kepala, nyeri otot. Perlu waspada pada usia lanjut dan <i>immunocompromised</i> karena gejala dan tanda tidak khas.
Sakit sedang	Pneumonia ringan	<b>Pasien Remaja atau Dewasa</b> dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, dyspnea, napas cepat) dan tidak ada tanda pneumonia berat.  <b>Anak</b> dengan pneumonia ringan mengalami batuk atau kesulitan bernapas + napas cepat: frekuensi napas: <2 bulan, =60x/menit; 2–11 bulan, =50x/menit; 1–5 tahun, $\geq 40$ x/menit dan tidak ada tanda pneumonia berat.
Sakit berat	Pneumonia berat / ISPA berat	<b>Pasien remaja atau dewasa</b> dengan demam atau dalam pengawasan infeksi saluran napas, ditambah satu dari: frekuensi napas >30 x/menit, distress pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO <sub>2</sub> ) <90% pada udara kamar.  <b>Pasien anak</b> dengan batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini: <ul style="list-style-type: none"> <li>- sianosis sentral atau SpO<sub>2</sub> &lt;90%;</li> <li>- distress pernapasan berat (seperti mendengkur, tarikan dinding dada yang berat);</li> <li>- tanda pneumonia berat: ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang.</li> </ul> Tanda lain dari pneumonia yaitu: tarikan dinding dada, takipnea : <2 bulan, =60x/menit; 2–11 bulan, =50x/menit; 1–5 tahun, =40x/menit; >5 tahun, =30x/menit.  Diagnosis ini berdasarkan klinis; pencitraan dada dapat membantu penegakan diagnosis dan dapat menyingkirkan komplikasi.
Sakit Kritis	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</i>	Onset: baru terjadi atau perburukan dalam waktu satu minggu. Pencitraan dada (CT scan toraks, atau ultrasonografi paru): opasitas bilateral, efusi pleura yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, kolaps paru, kolaps lobus atau nodul. Penyebab edema: gagal napas yang bukan akibat gagal jantung atau kelebihan cairan. Perlu pemeriksaan objektif (seperti ekokardiografi) untuk menyingkirkan bahwa penyebab edema bukan akibat hidrostatis jika tidak ditemukan faktor risiko.  <b>KRITERIA ARDS PADA DEWASA:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARDS ringan: 200 mmHg &lt;PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mmHg (dengan PEEP atau <i>continuous positive airway pressure</i> (CPAP) ≥5 cmH<sub>2</sub>O, atau yang tidak diventilasi)</li> <li>• ARDS sedang: 100 mmHg &lt;PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤200 mmHg dengan PEEP ≥5 cmH<sub>2</sub>O, atau yang tidak diventilasi)</li> <li>• ARDS berat: &lt;PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤100 mmHg dengan PEEP ≥5 cmH<sub>2</sub>O, atau yang tidak diventilasi)</li> </ul>

(Kemenkes RI, 2020)

## 2. Hemostasis

Hemostasis mencegah hilangnya darah dari pembuluh darah yang rusak (Sherwood, 2011). Hemostasis adalah keseimbangan interaksi antara pembuluh darah, sel-sel darah dan protein plasma. Bersama-sama ketiga komponen tersebut mempertahankan darah dalam keadaan cair, dan juga membatasi dan menghentikan pendarahan saat terjadinya kerusakan pembuluh darah (Blann dan Ahmed, 2014). Proses hemostasis terdiri dari tiga langkah utama : spasme vaskular, pembentukan sumbat trombosit dan koagulasi darah (Sherwood, 2011).

Pembuluh darah yang rusak akibat terpotong atau robek akan segera berkonstriksi atau spasme vaskular. Proses ini memperlambat darah mengalir melalui defek dan memperkecil kehilangan darah. Permukaan-permukaan endotel yang saling berhadapan akan saling menekan oleh spasme vaskular awal ini sehingga permukaan tersebut melekat satu sama lain dan semakin menambal pembuluh yang rusak. Proses fisik ini tidak cukup mencegah secara total pengeluaran darah lebih lanjut, hanya berfungsi meminimalisir aliran darah keluar berlebih sampai proses hemostasis lain dapat benar-benar menyumbat kerusakan atau kebocoran tersebut (Sherwood, 2011).

Trombosit dan fibrin bersama-sama membentuk jaring untuk menjerat sel darah merah sehingga menghasilkan sumbat atau bekuan darah (trombus). Proses ini juga bisa terjadi tanpa sel darah merah. Pembentukan trombus yang tidak tepat dapat menyebabkan *deep vein thrombosis* atau lebih serius menyebabkan stroke, jika terjadi di paru-paru bisa menyebabkan kematian. Sebaliknya ketidakmampuan tubuh membentuk trombus dapat menyebabkan penyakit serius karena pendarahan yang berlebihan (perdarahan) (Blann dan Ahmed, 2014).

Proses koagulasi darah atau pembekuan darah merupakan perubahan darah dari wujud cair menjadi padat. Pembentukan bekuan di atas sumbat trombosit ini akan memperkuat dan menopang sumbat, meningkatkan tambalan yang menutupi kerusakan pembuluh. Setelah darah memadat di sekitar pembuluh yang rusak, darah tidak lagi dapat mengalir. Mekanisme ini merupakan mekanisme hemostatik yang paling kuat (Sherwood, 2011).

Bekuan yang terbentuk tidak menjadi solusi permanen untuk kerusakan yang terjadi. Bekuan darah hanya berfungsi sementara untuk menghentikan perdarahan sampai pembuluh darah dapat diperbaiki. Bersamaan dengan proses penyembuhan, bekuan darah yang tidak lagi diperlukan secara perlahan di hancurkan oleh enzim plasmin (Sherwood, 2011). Bekuan darah yang dihancurkan oleh plasmin menghasilkan fragmen yang disebut D-dimer (Sherwood, 2011).

*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) merekomendasikan seluruh pasien COVID-19 melakukan pemeriksaan hematologi dan hemostasis. Pemeriksaan *Prothrombin Time* (PT), D-dimer, fibrinogen dan trombosit bisa digunakan untuk diagnosis *disseminated intravascular coagulation* (DIC) atau perburukkan koagulopati pasien (Kemenkes RI, 2021).

Tabel 2.2 Kriteria *disseminated intravascular coagulation* (DIC) berdasarkan *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH)

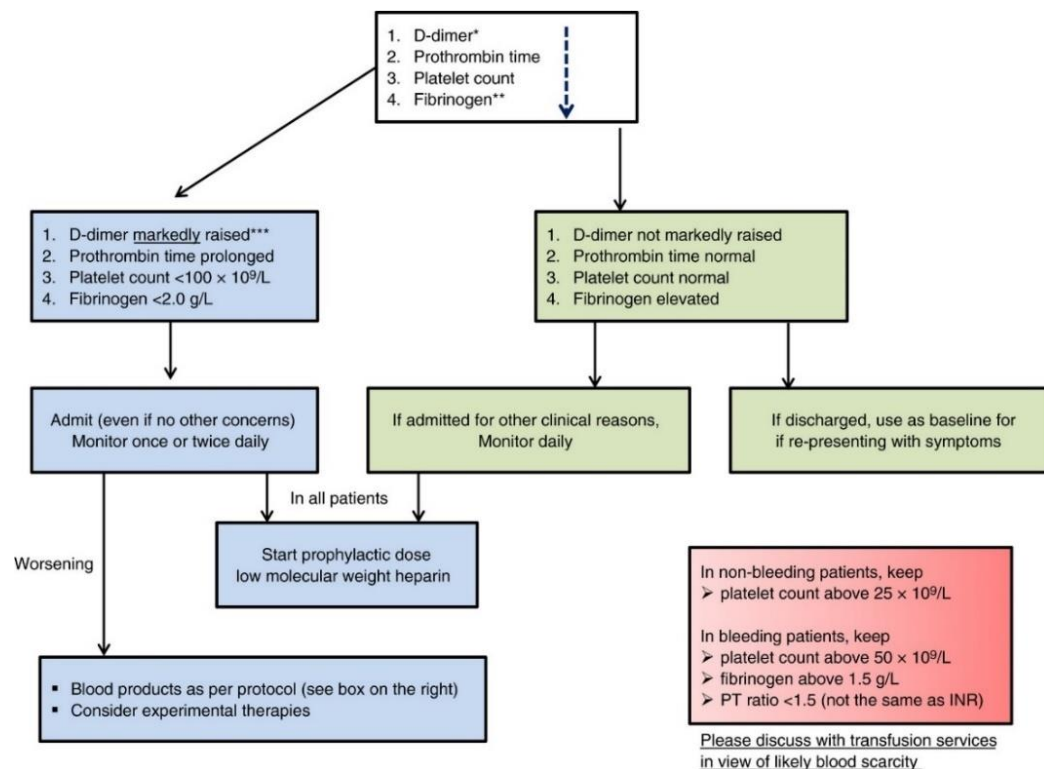
Parameter Laboratorium	Skor	Nilai
Jumlah Trombosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	0	$\geq 100$
	1	$50 - < 100$
	2	$< 50$
D-dimer/FDP	0	Tidak
	2	Meningkat sedang
	3	Meningkat tinggi
Prothrombin Time (PT) (detik)	0	$< 3$
	1	$3 - < 6$
	2	$\geq 6$
Fibrinogen (mg/L)	0	$\geq 100$
	1	$< 100$
<b>Total Skor</b>	$\geq 5$	<b>Overt DIC</b>
	$< 5$	<b>Non-overt DIC</b>

(Toh dan Hoots, 2007)

Pemeriksaan ini sangat penting untuk menentukan monitoring dan tindakan apa yang harus diberikan kepada pasien. Peningkatan kadar D-dimer  $>3-4x$  lipat, pemanjangan waktu PT, penurunan kadar Fibrinogen dan jumlah trombosit  $<100.000/\mu\text{l}$  darah, pasien harus dirawat dengan monitoring sekali atau dua kali sehari dan diberikan terapi anti koagulan profilaksis. Jika terjadi perburukkan maka dapat diberikan produk darah sesuai protokol dan terapi eksperimental sebagai pertimbangan. Tatalaksana koagulopati pada pasien

COVID-19 dapat dilihat pada gambar 2.3 (Thachil *et al.*, 2020; Willim, Hardigaloe dan Supit, 2020; Kemenkes RI, 2021).

Suwarto melakukan penelitian untuk melihat hubungan kadar D-dimer dengan jumlah trombosit dan albumin pada pasien Infeksi Dengue menunjukkan konsentrasi D-dimer berkorelasi lemah dengan derajat penurunan trombosit ( $r = 0,35$ ;  $p \text{ value} = 0.003$ ) dan hipoalbuminemia ( $r = -0,34$ ;  $p \text{ value} = 0,049$ ) (Suwarto, Diahtantri dan Hudiya, 2018).



(Thachil *et al.*, 2020)

Sumber : ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19  
**Gambar 2.3** Tata Laksana Koagulopati pada pasien COVID-19

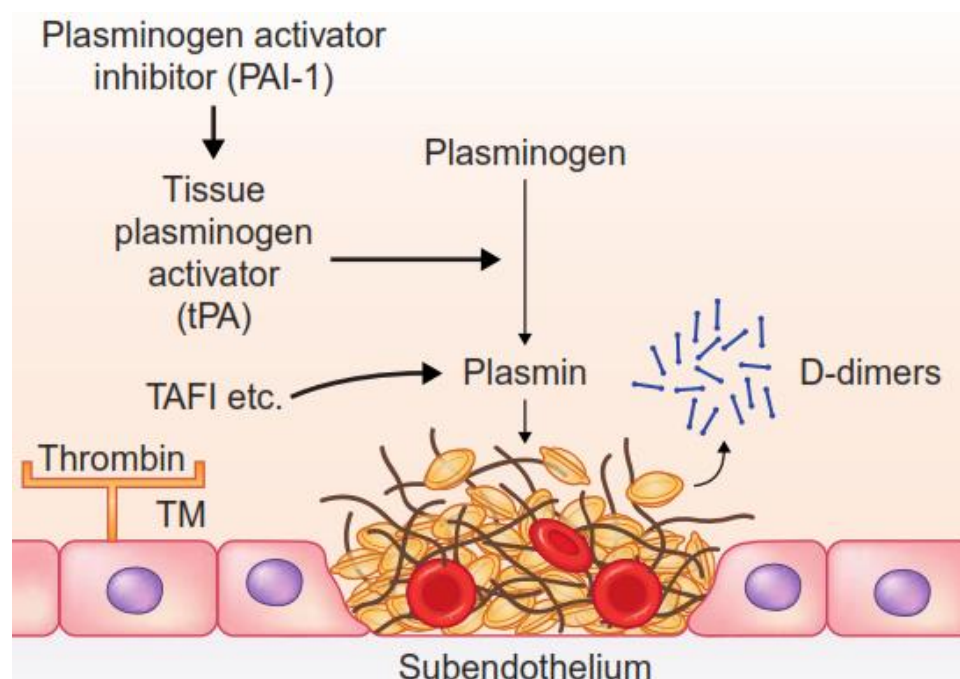
#### a. D-dimer

Bekuan darah yang terbentuk oleh kerusakan pembuluh darah akibat terpotong atau robek, akan mengalami proses fibrinolisis setelah pembuluh darah membaik. Bekuan darah akan dihancurkan oleh plasmin dan menghasilkan fragmen yang disebut D-dimer. Kadar D-dimer yang tinggi dianggap sebagai bukti bahwa tubuh mengalami proses fibrinolisis aktif, oleh karena itu umumnya beban trombus tinggi di dalam tubuh (Blann dan Ahmed, 2014).



D-dimer merupakan biomarker pembentukan dan degradasi fibrin yang bisa diukur melalui *whole blood* atau plasma. Individu yang sehat memiliki kadar D-dimer yang rendah di dalam tubuh, sedangkan peningkatan kadar D-dimer ditemukan dalam kondisi yang berkaitan dengan trombosis. D-dimer sudah diselidiki secara ekstensif untuk diagnosis *venous thromboembolism* (VTE) dan secara rutin digunakan untuk indikasi ini. D-dimer juga telah dievaluasi untuk menentukan durasi optimal anti koagulasi pada pasien VTE, untuk diagnosis dan pemantauan *disseminated intravascular coagulation* (DIC), dan untuk identifikasi medis pasien dengan risiko tinggi VTE (Weitz, Fredenburgh dan Eikelboom, 2017).

Peran D-dimer pada pasien dengan kondisi lain berguna untuk memprediksi risiko stroke dalam *atrial fibrillation*, mengidentifikasi pasien dengan *coronary artery disease* atau infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) pada risiko kejadian kardiovaskular, atau mengesampingkan *acute aortic dissection* yang tidak pasti (Weitz, Fredenburgh dan Eikelboom, 2017).



(Blann dan Ahmed, 2014)

Sumber : Blood Science Principles and Pathology  
**Gambar 2.4** Proses Pembentukan D-dimer

Meningkatnya kadar D-dimer bisa menjadi penanda koagulopati pada pasien COVID-19, kadar D-dimer yang meningkat dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit (Willim, Hardigaloeh dan Supit, 2020). Kadar D-dimer yang lebih tinggi ditemukan pada pasien COVID-19 dengan derajat keparahan penyakit kritis. Kadar D-dimer dapat digunakan sebagai penanda prognostik untuk mortalitas pasien di rumah sakit. Yao menyatakan dalam penelitiannya terdapat hubungan kadar D-dimer dengan keparahan penyakit pasien COVID-19 (Yao *et al.*, 2020).

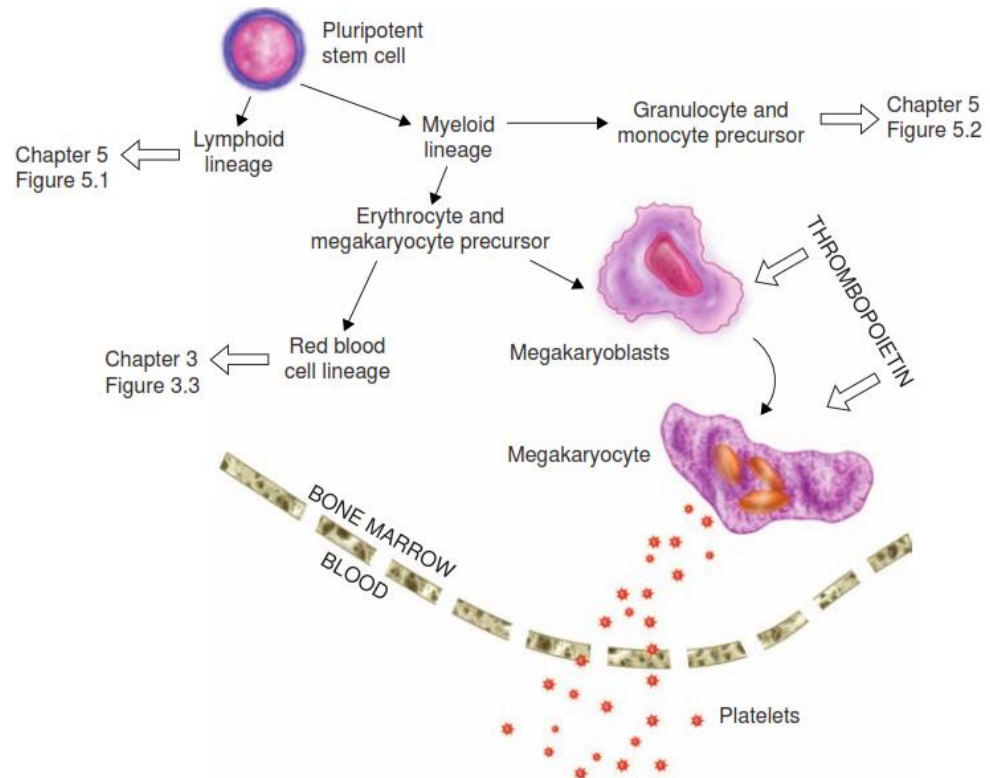
#### **b. Trombosit**

Trombosit bukan merupakan sebuah sel, tetapi merupakan pecahan kecil dari sitoplasma sel megakariosit yang hanya ditemukan di sumsum tulang. Satu sel megakariosit mampu menghasilkan sekitar 1000 trombosit. Megakariosit berasal dari sel punca tak berdiferensiasi yang sama dengan turunan eritrosit dan leukosit. Trombosit berperan besar dalam proses hemostasis, terutama dalam pembentukan bekuan darah dan proses penting hemostasis yang lain (Sherwood, 2011). Trombosit akan membentuk bekuan atau trombus ketika beragregasi melalui bantuan dari protein darah dan fibrin, proses ini akan mengurangi kehilangan darah saat pendarahan terjadi (Blann dan Ahmed, 2014).

Trombosit berfungsi rata-rata selama 10 hari dalam sirkulasi, setelah itu akan dibersihkan oleh makrofag jaringan dan diganti dengan trombosit baru yang dilepaskan dari sumsum tulang. Pembentukan trombosit melalui hormon trombopoietin yang dihasilkan oleh hati, dengan merangsang peningkatan jumlah megakariosit di sumsum tulang dan juga meningkatkan produksi trombosit pada setiap megakariosit (Sherwood, 2011).

Dalam setiap mililiter darah normalnya terdapat 250 ribu trombosit (kisaran 150.000 sampai 350.000/mm<sup>3</sup>) (Sherwood, 2011). Jumlah trombosit yang rendah (trombositopenia) dapat disebabkan penggunaan obat-obatan tertentu, produksi yang lemah atau buruk (ada penyakit yang mengganggu sumsum tulang) atau konsumsi yang berlebihan. Kondisi trombositopenia dapat meningkatkan risiko terjadinya

memar dan pendarahan. Sebaliknya, jumlah trombosit yang tinggi (trombositosis) banyak muncul pada kondisi fisiologis dan patologis tertentu, seperti : kondisi pasca operasi, infeksi mikroorganism, penyakit autoimun dan aktivitas fisik yang singkat namun intens. Kondisi trombositosis dapat mengakibatkan trombosis (Blann dan Ahmed, 2014).



(Blann dan Ahmed, 2014)

Sumber : Blood Science Principles and Pathology  
**Gambar 2.5** Proses Pembentukan Trombosit

Trombosit berkontribusi pada berbagai respon imun dan berbagai gangguan inflamasi di paru-paru dan organ lainnya. Trombosit juga berkontribusi pada diagnosis penyakit dan memiliki nilai prognosis dalam kondisi patologis (Atik dan Kaya, 2021). Jumlah trombosit ditemukan lebih rendah pada pasien COVID-19 dibandingkan dengan non COVID-19 (Alnor *et al.*, 2021).

### c. Indeks Trombosit

Ukuran trombosit atau *Mean Platelet Volume* (MPV) juga berpotensi berguna dalam pemantauan penyakit pasien. Trombosit yang belum matang ukurannya lebih besar dari trombosit dewasa. MPV dalam indeks trombosit sama seperti MCV dalam indeks eritrosit. MPV merupakan volume rata-rata trombosit, untuk melihat ukuran trombosit secara keseluruhan (Blann dan Ahmed, 2014).

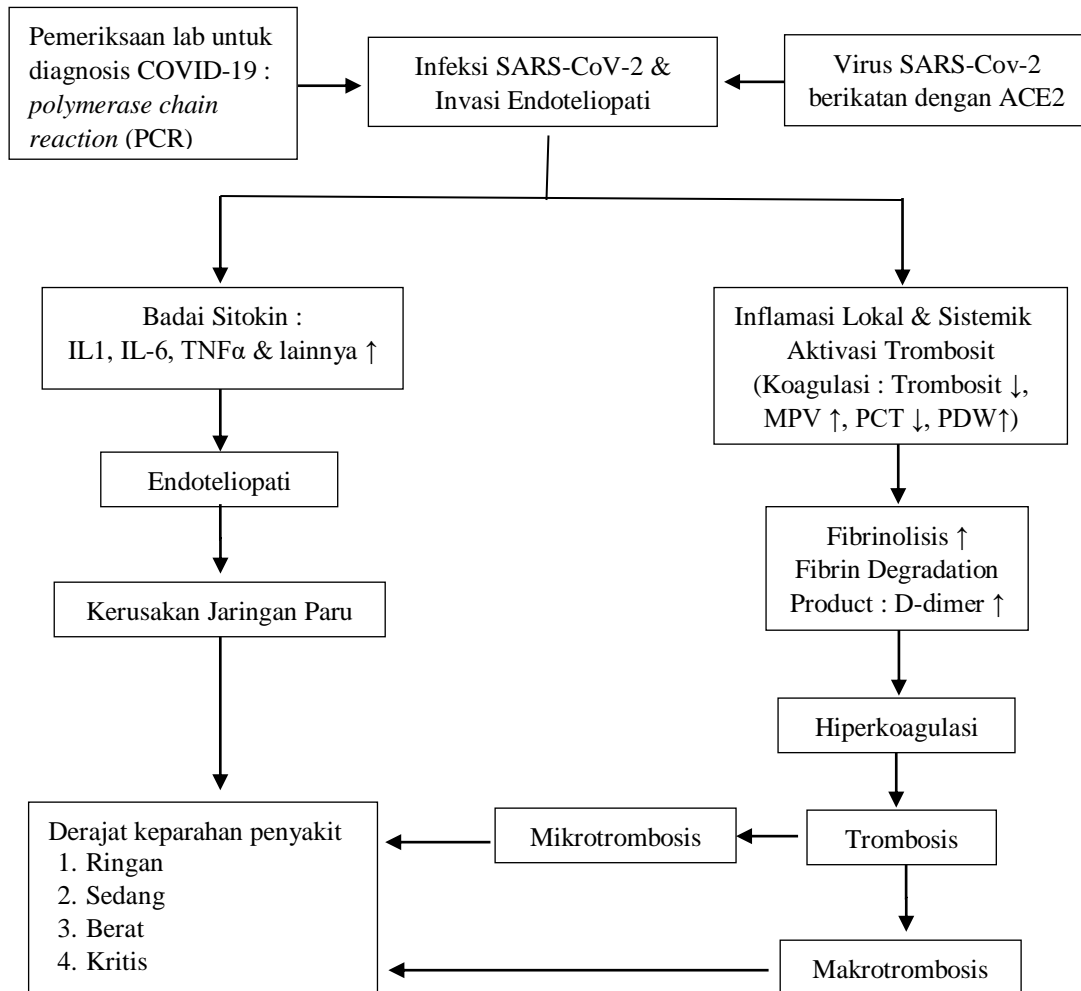
Jumlah trombosit dan MPV melalui perhitungan dapat memberikan Plateletcrit (PCT). PCT merupakan versi hematokrit dari trombosit. PCT diukur dengan membandingkan volume padatan trombosit terhadap volume plasma darah (Blann dan Ahmed, 2014).

Indeks trombosit lebih lanjut adalah *Platelet Distribution Width* (PDW), untuk mengukur lebar distribusi trombosit. PDW sama seperti RDW pada indeks eritrosit. Peningkatan PDW menggambarkan peningkatan jumlah trombosit berukuran besar. Penggunaan klinis indeks-indeks trombosit memiliki signifikansi yang belum jelas, ini mungkin berguna di masa depan (Blann dan Ahmed, 2014).

Parameter MPV dapat menjadi penanda yang mengindikasikan peradangan sistemik. Nilai MPV dapat berguna dalam diagnosis penyakit inflamasi seperti pneumonia, serta dalam evaluasi prognostik penyakit kronis tumor, diabetes dan jantung koroner (Atik dan Kaya, 2021). Nilai MPV dan PDW lebih tinggi pada pasien COVID-19 dibandingkan dengan non COVID-19, sedangkan PCT ditemukan lebih rendah pada pasien COVID-19 (Alnor *et al.*, 2021).

## B. Kerangka Teori

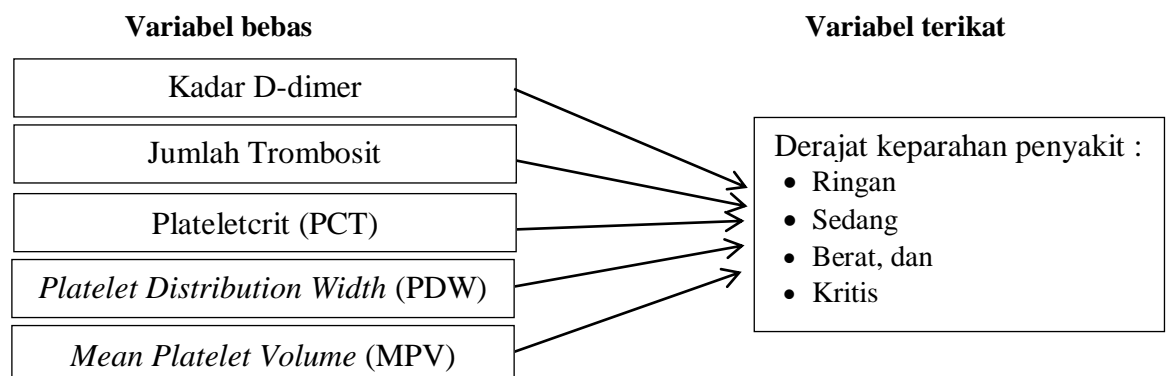
Berdasarkan tinjauan pustaka diatas, maka dapat dibuat kerangka teori sebagai berikut:



(Joly, Siguret and Veyradier, 2020)

Sumber : *Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19*

## C. Kerangka konsep



**D. Hipotesis**

- $H_0$  : Ada perbedaan kadar D-dimer, jumlah trombosit dan indeks trombosit terhadap derajat keparahan penyakit pada pasien COVID-19.
- $H_a$  : Tidak ada perbedaan kadar D-dimer, jumlah trombosit dan indeks trombosit terhadap derajat keparahan penyakit pada pasien COVID-19.