

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### Latar Belakang

Pada bulan Desember tahun 2019, dunia diperkenalkan dengan *2019 novel corona virus (2019-nCoV)*, dimana nama tersebut diganti dengan *severe acute respiratory syndrome corona virus 2 ( SARSCoV-2)* oleh WHO pada tanggal 11 Februari 2020<sup>1</sup>. Koronavirus merupakan partikel berselubung dengan ukuran 120-160 nm yang mengandung genom RNA *sense* positif berantai tunggal tidak bersegmen, yang merupakan genom terbesar diantara virus RNA. *Coronavirus* berada dalam ordo *Nidovirales*, dalam famili *coronavirus* terdapat dua subfamili serta enam genus, dan *coronavirus* yang menjadi penyebab *Coronavirus Disease 2019* berasal dari genus *betacoronavirus*. SARSCoV-2 kemungkinan berasal dari pejamu bukan manusia (kemungkinan besar kelelawar), dan bertambah banyak dalam tubuh rase kelapa (palm Civet), dan ditularkan ke manusia di pasar hewan hidup<sup>2</sup>.

Manifestasi klinis dari Covid-19 bermacam-macam dari gejala ringan sampai gejala berat. Berdasarkan penelitian epidemiologi pada saat ini, periode inkubasi dari SARSCoV-2 adalah satu sampai 14 hari, umumnya masa inkubasi hanya tiga sampai tujuh hari<sup>3</sup>. Gejala umum dari Covid-19 tidak spesifik dan sebagian besar disertai demam, batuk, bersin, sesak nafas dan nyeri otot. Gejala lainnya berupa nyeri tenggorokan, sakit kepala, meriang, mual atau muntah, diare, ageusia, kongesti nasal, hemoptisis, nyeri abdomen, kongesti konjungtiva. Lebih dari 40% pasien Covid-19 memiliki suhu puncak antara 38,1-39 °C sementara 34 % lainnya mengalami demam dengan suhu lebih dari 39°C<sup>4</sup>. Gejala Covid-19 secara klinis diklasifikasikan menjadi ringan dengan manifestasi klinis yang ringan dan tidak terdapat tanda pneumonia dari hasil pemeriksaan foto toraks. Untuk klasifikasi sedang, terdapat demam, gejala pernafasan dan pada pemeriksaan radiologi didapati pneumonia. Untuk klasifikasi berat didapati dyspnea, frekuensi pernafasan lebih dari 30 kali per menit, saturasi oksigen kurang dari 93%, PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> kurang dari 300. Dan untuk klasifikasi kritis terdapat gagal nafas, syok septik dengan atau tanpa kegagalan multi organ<sup>5</sup>.

*Coronavirus Disease 2019* berasal dari daerah Wuhan, China, tetapi dengan cepat menyebar keseluruh dunia<sup>6</sup>. Kasus pertama dari covid-19 teridentifikasi di Wuhan, Provinsi Hubei, China pada tanggal 29 Desember 2019. Dengan adanya penyebaran wabah, kasus covid-19 juga ditemukan di daerah Cina lainnya dan negara lain<sup>3</sup>. Pada tanggal 24 Januari 2020, setidaknya ada 830 kasus telah diagnosa di sembilan negara : Cina, Thailand, Jepang, Korea Selatan, Singapura, Vietnam, Taiwan, Nepal, dan Amerika Serikat<sup>7</sup>. Di Indonesia COVID-19 pertama dilaporkan di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020 sejumlah dua kasus<sup>8</sup>.

Oleh karena itu, WHO menyatakan bahwa Covid-19 terdaftar sebagai *Emergency Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) sehingga memerlukan koordinasi internasional karena dapat menimbulkan risiko bagi banyak negara. Pada 12 Maret 2020, WHO mengumumkan Covid-19 sebagai pandemik multipel<sup>7</sup>. Di Indonesia sendiri sudah terdapat 1.599.763 kasus yang sudah terkonfirmasi, 5041 kasus baru dan 43.328 kasus kematian<sup>9</sup>.

Penegakan diagnosa pada COVID-19 dapat dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang yang dilakukan untuk menegakkan diagnosis dapat berupa pemeriksaan antigen-antibodi, pemeriksaan virologi, radiologi, dan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium seperti pemeriksaan hematologi, fungsi ginjal, elektrolit, analisa gas darah, hemostatis, laktat, dan prokalsitonin dapat dikerjakan sesuai indikasi<sup>4</sup>. Pada pemeriksaan hitung darah lengkap dapat ditemukan limfopenia, eosinopenia dan rasio neutrofil-limfosit yang meningkat  $>3,13$  berhubungan dengan tingkat keparahan dan prognosis yang buruk. Nilai tinggi dari *C-reactive protein* (CRP), D-dimer merupakan faktor resiko COVID-19 dengan gejala berat. Marker imunologi juga dapat menunjukkan faktor resiko untuk keparahan COVID-19 yang lebih berat dan prognosis yang buruk<sup>7</sup>.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Seide Asadollah Mousavi *et al* di Iran nilai *neutrophil-to-lymphocyte* yang meningkat, kadar Hb yang rendah secara signifikan memiliki kolerasi dengan kematian pasien COVID-19<sup>6</sup>. Penelitian yang dilakukan oleh Rong Hui Du *et al* menyatakan bahwa neutrofil  $>6,3 \times 10^{10}/L$  berhubungan dengan kematian pada pasien COVID-19<sup>10</sup>. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Mostafa Javarian *et al* di Iran menyimpulkan bahwa limfopenia berhubungan dengan meningkatnya faktor resiko kematian pada pasien COVID-19<sup>11</sup>. Penelitian yang dilakukan oleh Muhammad Sohaib Asghar *et al* di

Pakistan menyimpulkan bahwa NLR memiliki kolerasi terhadap kematian pada pasien COVID-19<sup>12</sup>. Penelitian yang dilakukan oleh Xiaobo Yang *et al* di Wuhan, Cina menyimpulkan bahwa trombositopenia sering ditemui pada pasien COVID-19 dan memiliki hubungan dengan peningkatan resiko kematian pada pasien<sup>13</sup>.

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dilakukan penelitian tentang kolerasi profil hematologi 24 jam pertama dengan mortalitas pada pasien COVID-19 di RS Murni Teguh Memorial Medan pada Tahun 2020.

### **Rumusan Masalah**

Apakah terdapat korelasi antara profil hematologi 24 jam pertama dengan mortalitas pada pasien Covid-19 di RS Murni Teguh Memorial Medan pada tahun 2020.

### **Hipotesis**

Ha : Terdapat korelasi profil hematologi 24 jam pertama dengan mortalitas pada pasien Covid-19 di RS Murni Teguh Memorial Medan pada tahun 2020.

Ho : Tidak terdapat korelasi profil hematologi 24 jam pertama dengan mortalitas pada pasien Covid-19 di RS Murni Teguh Memorial Medan pada tahun 2020.

### **Tujuan Penelitian**

#### **Tujuan Umum**

Untuk mengetahui apakah terdapat korelasi profil hematologi dengan mortalitas pada pasien Covid 19 di RS Murni Teguh Memorial Medan pada tahun 2020

#### **Tujuan Khusus**

Yang menjadi tujuan khusus dalam penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui apakah profil hematologi dapat menjadi prediktor mortalitas pada pasien covid 19.
2. Untuk mengetahui bagaimana profil hematologi 24 jam pertama pada pasien covid 19.

### **Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat kepada:

1. Peneliti

Untuk mengetahui hubungan profil hematologi dengan mortalitas pada pasien covid 19 di RS Murni Teguh Memorial Medan pada 2020.

## 2. Pelayan kesehatan

Sebagai masukan bagi RS. Murni Teguh Memorial Medan mengenai hubungan profil hematologi dengan mortalitas pada pasien covid 19 di RS Murni Teguh Memorial Medan, serta dapat membantu menentukan prognosis awal pasien.

## 3. Pendidikan

Sebagai bahan referensi atau data dasar bagi penelitian lain dan penelitian lebih lanjut di Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Corona Diseases.**

##### **2.1.1 Defenisi Corona Virus Diseases 2019**

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) ditetapkan oleh WHO sebagai pandemik multipel yang sedang dihadapi lebih dari 200 negara di dunia<sup>7</sup>. COVID-19 disebabkan oleh SARS-CoV-2 yang dapat berplikasi di saluran pernafasan dan menyebabkan pneumonia yang dapat berakhir fatal dengan *Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS)*.<sup>7</sup>

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Pada bulan desember tahun 2019 di Cina lebih tepatnya di Wuhan yang merupakan kota metropolitan dari provinsi Hubei, muncul sekelompok kasus penumonia yang diakibatkan virus. Setelah mengumpulkan informasi, ditemukan bahwa penyebaran penumonia ini dimulai dari sebuah pasar di Wuhan dimana menjual segala jenis binatang hidup mulai dari unggas, kelelawar, marmut, hingga ular. Tetapi untuk rute pertama dari penyebaran penyakit ini belum jelas. Hingga bulan Februari 2020 kasus penyakit ini pun semakin meningkat setiap harinya, kemudian mengalami penurunan di akhir bulan Febuari 2020. Untuk mengetahui penyebab dari pneumonia ini dilakukan banyak test, yang pada akhirnya pada tanggal 12 Januari 2020 ditemukan patogen kausativ yang merupakan agen penyebab dari pneumonia ini dimana oleh *World Helath Oganisation ( WHO )* diberinama

2019-nCoV. Pada tanggal 11 Februari 2020 WHO mengganti 2019-nCoV menjadi *severe acute respiratory syndrome corona virus 2* (SARS-CoV-2)<sup>1415</sup>.

*Coronavirus Diseases 2019* yang berasal dari Wuhan, Cina menyebar dengan cepat ke seluruh dunia. Penyebaran secara global pada tahap awal dari COVID-19, kebanyakan adalah turis yang terinfeksi COVID-19 dan kemudian melakukan perjalanan keluar daerah Cina. Beberapa negara seperti Singapura, Jepang, Korea Selatan, Malaysia, Vietnam, Australia, Amerika, Jerman dan lainnya, melaporkan terdapat kasus COVID-19 yang dibawa oleh turis<sup>14</sup>.

Indonesia mengeluarkan batasan perjalanan dari provinsi Hubei pada tanggal 17 Januari 2020 dan pada saat yang sama 238 warga Indonesia yang berada di Wuhan dievakuasi ke Indonesia. Kasus COVID-19 pertama di Indonesia dilaporkan oleh Presiden Indonesia yaitu bapak Joko Widodo pada tanggal 2 Maret 2020. Kasus COVID-19 pertama ini berawal dari suatu acara di Jakarta, dimana penderita kontak dengan seorang warga Negara asing (WNA) dari Jepang yang tinggal di Malaysia. Setelah pertemuan tersebut pasien memiliki gejala seperti demam, batuk dan sesak nafas<sup>8</sup>.

Hingga saat ini, kasus COVID-19 sudah meluas secara global. Pada tanggal 14 September 2021, terdapat 225.024.781 kasus terkonfirmasi COVID-19 sudah termasuk 4.636.153 kasus yang meninggal<sup>169</sup>. Angka kasus dan kematian COVID-19 secara global mengalami penurunan pada tanggal 19 Juni hingga 22 Juni 2021, dimana 2,5 juta kasus baru dan kasus meninggal sebanyak 64.00 (penurunan sekitar 6% dan 12% dibandingkan di minggu sebelumnya)<sup>17</sup>. Di Indonesia pada tanggal 28 Juni 2018 kasus terkonfirmasi COVID-19 ada sebanyak 4.174.216 dengan 139.415 yang meninggal<sup>169</sup>.

Pada tanggal 28 Juni 2021 di Sumatra Utara, kasus terkonfirmasi COVID-19 mencapai 36.083, dengan angka kematian sebanyak 1.185. dimana angka kasus terkonfirmasi COVID-19 mengalami kenaikan sedangkan angka kematian mengalami penurunan. Kota Medan sendiri menjadi daerah di Sumatra Utara dengan kasus COVID-19 yang paling besar yaitu 18.279 dengan angka kematian sebesar 580<sup>18</sup>.

### 2.1.3 Etiologi

Pada awalnya, etiologi dari COVID-19 merupakan virus yang mungkin memiliki kesamaan dengan SARS dan MERS CoV, tetapi dari hasil evaluasi genomik isolasi dari 10 pasien, didapatkan kesamaan mencapai 99% yang menunjukkan suatu virus baru, dan menunjukkan kesamaan (identik 88%) dengan *batderived serve acute respiratory syndrome (SARS)-like coronavirus*, bat-SL-CoVZC45 dan bat-SL-CoVZXC21, yang diambil pada tahu 2018 di Zhoushan, Cina bagian Timur, kedekatan dengan SARS-CoV adalah 79% dan lebih jauh lagi dengan MERS-CoV (50%)<sup>16</sup>. Penelitian yang dilakukan oleh Xu *et al* melakukan penelitian dengan menggunakan analisis filogenetik untuk mengetahui asal dari 2019-nCoV dan hubungan genetiknya dengan virus Corona lain. Dan hasil peneltiannya menunjukkan bahwa Wuhan CoV atau 2019-nCoV termasuk dalam genus *betacoronavirus*<sup>19</sup>. Dan kemudian virus corona baru yang ditemukan di Wuhan tersebut diberi nama *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* oleh komite Internasional Toksonomi Virus<sup>7</sup>.

### 2.1.4 Faktor Risiko

Perokok aktif merupakan faktor resiko dari infeksi SARS-CoV-2, begitu pula dengan pasien yang sudah memiliki penyakit bawaan atau komorbid seperti diabetes mellitus, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular. Distribusi jenis kelamin lebih banyak pada laki-laki, hal ini diduga terkait dengan prevalensi perokok aktif yang lebih tinggi pada laki-laki. Pada perokok, hipertensi dan diabetes mellitus diduga ada peningkatan ekspresi reseptor ACE2<sup>20</sup>.

Pasein lanjut usia yang memiliki komorbiditas seperti penyakit kardiovaskular, hipertensi, penyakit ginjal kronis, dan diabetes mellitus memiliki faktor risiko lebih besar terkena SARS-CoV-2. Pasien dengan kanker dan penyakit hati kronik lebih rentan terinfeksi daripada orang yang tidak memiliki kanker. Kanker diasosiasikan dengan reaksi immunosupresif, sitokin yang berlebihan, supresi induksi agen proinflamasi, dan gangguan maturasi sel dendritik. Pasien dengan sirosis atau penyakit hati kronik juga mengalami penurunan respon imun, sehingga lebih mudah terjangkit COVID-19 dan dapat mengalami

luaran yang lebih buruk. Infeksi saluran nafas akut yang menyerang pasien HIV umumnya memiliki resiko mortalitas yang lebih besar dibandingkan dengan pasien yang tidak HIV. Namun hingga saat ini belum ada studi yang mengaitkan HIV dengan infeksi SARS-CoV-2. Hubungan infeksi SARS-CoV-2 dengan hipersnsitivitas dan penyakit autoimun juga belum dilaporkan. Menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), faktor resiko yang penting adalah kontak langsung dengan penderita COVID-19, termasuk tinggal satu rumah dan riwayat perjalanan ke area terjangkit. Berada dalam satu lingkungan namun tidak dekat (dalam radius 2 meter) dianggap sebagai faktor resiko rendah. Tenaga medis adalah salah satu resiko tertinggi tertular SARS-CoV-2 ini<sup>20</sup>.

### 2.1.5 Transmisi COVID-19

Coronavirus yang dapat menginfeksi manusia, memiliki beberapa cara penularan. melalui paparan droplet dari saluran respirasi manusia yang terinfeksi, kemudian melalui aerosol, penularan secara tidak langsung melalui permukaan benda atau barang yang telah terkontaminasi oleh virus (*fomite transmission*), atau secara *fecal-oral* juga dilaporkan dapat menjadi cara penularan dari virus<sup>21,22</sup>.

Penularan primer dari SARS-CoV-2 sendiri adalah penularan dari manusia ke manusia melalui droplet saluran pernapasan yang terkontaminasi. Awalnya pasien COVID-19 yang beresiko tinggi menularkan virus SARS-CoV-2 adalah pasien dengan gejala batuk, hasil pemeriksaan CT-scan didapati gambaran *ground glass opacities*, dan progresi dari gejala menuju ke pneumonia berat. Tetapi sekarang terdapat bukti dimana manusia yang telah terinfeksi SARS-CoV-2 tanpa gejala dapat menularkan virus, dikarenakan virus SARS-CoV-2 dapat berkolonisasi dan bereplikasi di tenggorokan pada saat awal infeksi sebelum munculnya gejala pada pasien<sup>22</sup>.

Transmisi SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia sering terjadi dikarenakan terdapat jarak yang dekat dengan orang yang terinfeksi, sehingga pada masa pandemik seperti ini dibutuhkan pembatasan sosial dan langkah-langkah kesehatan masyarakat untuk mengurangi bahkan menghentikan penyebaran dari COVID-19. Langkah-langkah tersebut meliputi isolasi, karantina dan pembatasan sosial<sup>23</sup>.

Penularan SARS-CoV-2 melalui aerosol (udara) berkontribusi pada wabah/pandemik COVID-19, dan memiliki kemungkinan penularan yang sama seperti melalui droplets dan permukaan benda yang terkontaminasi. Penularan melalui udara memungkinkan dikarenakan virus SARS-CoV-2 dapat hidup dan infeksius di udara selama beberapa jam. Penularan melalui udara memiliki resiko yang tinggi pada ruangan tertutup dengan sirkulasi yang buruk atau menggunakan sistem pendingin dengan sirkulasi ulang. Kemudian, akumulasi virus di udara, dapat mengkontaminasi permukaan objek di sekitar ruangan<sup>232421</sup>.

### 2.1.6 Tanda dan Gejala

Gejala yang umum dari COVID 19 tidak spesifik, sebagian besar menunjukkan gejala-gejala sistem pernafasan, seperti demam, batuk kering, bersin, myalgia, dan sesak nafas.<sup>2542026</sup>

Secara klinis COVID 19 diklasifikasikan menjadi kasus ringan dengan gejala yang ringan, dan tidak ada tanda pneumonia pada pemeriksaan radiologi. Kasus sedang menunjukkan gejala demam dan terdapat gejala gangguan pada pernafasan dengan ditemukannya tanda pneumonia pada pemeriksaan radiologi. Kasus berat pada pasien dewasa memiliki kriteria terdapat distress pernafasan ( $\geq 30^{21}$  kali/ menit), saturasi oksigen  $\leq 93\%$ , *Arterial partial pressure of oxygen* ( PaO<sub>2</sub>) atau *fraction of inspired oxygen* (FiO<sub>2</sub>)  $\leq 300$ mmHg (1mmHg=0,133kPa). Pada daerah dataran tinggi ( ketinggian lebih dari 1000 meter di atas permukaan laut) PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> harus dikoreksi dengan mengikuti rumus  $PaO_2/FiO_2 \times [Atmospheric\ pressure\ (mmHg)/760]$ . Kasus yang menunjukkan dengan nyata lesi yang progresif dalam 24-48 jam  $> 50\%$  pada pemeriksaan radiologi akan di tangani sebagai kasus berat. Pada Kasus berat pada anak memiliki gejala takipnea ( frekuensi pernafasan  $\geq 60$ / menit pada bayi usia dibawah 2 bulan; frekuensi pernafasan  $\geq 50$  BPM untuk bayi usia dua sampai 12 bulan; frekuensi pernafasan  $\geq 40$  BPM untuk anak usia satu sampai lima tahun, dan frekuensi pernafasan  $\geq 30$  MBP untuk anak diatas lima tahun) , saturasi oksigen  $\leq 92\%$  menggunakan alat pengukur *finger pulse oximeter* yang diambil saat istirahat, sulit bernafas ( cuping hidung, merintih, retraksi pada *supraclavicular, infrasternal, dan intercostal*), sianosis, dan apnea yang terputus-putus, letargi dan kuncup, serta sulit minum dan terdapat tanda dehidrasi. Kasus kritis memiliki

kriteria terdapat gagal nafas dan membutuhkan ventilator, terdapat syok, dan terdapat gagal organ dimana membutuhkan perawatan ICU<sup>272825</sup>.

Terdapat juga gejala gastrointestinal (diare, mual, muntah), neurologis (kebingungan dan sakit kepala) yang dapat ditemukan pada beberapa pasien.<sup>20</sup>

Pasien dengan gejala yang ringan akan sembuh dalam waktu kurang lebih 1 minggu, sementara pasien dengan gejala napas progresif karena virus telah merusak alveolar dan karena menyebabkan kematian<sup>20</sup>.

### 2.1.7 Penegakan Diagnosa

#### a) Pemeriksaan Antigen-Antibodi

Ada beberapa perusahaan yang mengklaim telah mengembangkan uji serologi SARS-CoV-2, namun hingga saat ini belum banyak artikel hasil penelitian alat uji serologi yang dipublikasikan. Salah satu kesulitan utama dalam melakukan uji diagnostik tes cepat adalah memastikan negatif palsu.<sup>4</sup>

Selain itu perlu mempertimbangkan onset paparan dan durasi gejala sebelum memutuskan pemeriksaan serologi. IgM dan IgA dilaporkan terdeteksi mulai hari 3-6 setelah onset gejala, sementara IgG mulai hari 10-18 setelah onset gejala. Pemeriksaan jenis ini tidak direkomendasikan WHO sebagai dasar diagnosis utama. Pasien negatif serologi masih perlu observasi dan diperiksa ulang bila dianggap ada faktor risiko tertular<sup>4</sup>.

#### b) Pemeriksaan Virologi

Metode yang dianjurkan dan menjadi metode yang paling banyak digunakan, serta merupakan *gold standard* untuk menegakkan diagnosa dari COVID-19 adalah *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR). Sampel dikatakan positif bila rRT-PCR positif pada minimal dua target genom (N,E,S, ataupun RdRp) yang spesifik SARS-CoV-2 atau rRt-PCR positif betacoronavirus, ditunjang dengan hasil *sequencing* sebagian atau seluruh genom virus yang sesuai dengan SARS-COV-2.<sup>4</sup>

Untuk sampel pemeriksaan rRT-PCT disarankan pada bagian saluran pernafasan atas, dan untuk pernafasan bawah disarankan untuk pasien dengan batuk yang produktif. Swab nasopharingeal, swab orofaringeal, aspirasi hidung. Untuk sampel pada bagian saluran nafas bawah dahak, cairan *bronchoalveolar lavage*(BAL) dan aspirasi trakea<sup>29</sup>.

Untuk virus load yang terdeteksi tergantung pada onset penyakit. Untuk 14 hari pertama, SARS-CoV-2 dapat lebih terdeteksi di dahak diikuti swab pada hidung, sedangkan untuk swab pada tenggorokan, 8 hari setelah onset gejala tidak dapat lagi digunakan untuk mendeteksi SARS-CoV-2<sup>29</sup>.

c) CT-Scan

Diberbagai negara *computed tomography (CT) scan* digunakan sebagai diagnostik awal COVID-19, seringkali dikarenakan kurangnya alat diagnostik. Gambar CT-scan akan dianalisa oleh radiologis untuk melihat gambaran yang tidak normal untuk mengarahkan diagnosa. Gambaran CT-Scan pada COVID-19 berbeda tergantung pada derajat keparahan dan onset gejala. Biasanya, *ground-glass opacity* bilateral maupun perifer ditemukan pada stase awal COVID-19, sedangkan *irregular-shaped paving patterns* ditemukan pada tahap lanjutan dari COVID-19<sup>30</sup>.

d) Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium lain seperti hematologi rutin, hitung jenis, fungsi ginjal, elektrolit, analisis gas darah, hemostatis, laktat dan prokalsitonon dapat dikerjakan sesuai dengan indikasi. Pemeriksaan laboratorium yang paling sering ditemukan pada pasien COVID-19 adalah lymphocytopenia, peningkatan kadar *C-reactive protein* peningkatan rasio sedimentasi eritrosit<sup>4</sup>.

### 2.1.8 Penatalaksanaan COVID-19

Secara umum, pengobatan antivirus dan pencapaian pencegahan dilakukan berdasarkan (a) penghambatan replikasi dari genom virus dengan mencegah virus masuk kedalam sel host ataupun menekan satu atau lebih dari proses replikasi (b) memprioritaskan sistem kekebalan tubuh dan menciptakan suatu bentuk ingatan terhadap virus dengan vaksinasi, (c) menyuntikkan antibodi antivirus yang diproduksi dalam plasma dari pasien yang pulih ke pasien yang terinfeksi, dan (d) infeksi virus yang disertai kerusakan paru-paru dan sindrom gangguan pernapasan<sup>30</sup>. Selain itu penanganan yang dapat dilakukan adalah pemberian obat simptomatik, pemasangan oksigen dan menjaga tanda-tanda vital agar tetap normal<sup>20</sup>. Untuk penggunaan inhaler lebih dianjurkan dibandingkan trapi menggunakan nebulizer untuk menghindari *aerosol-generating procedures* yang berpotensi meningkatkan penyebaran virus melalui udara<sup>2</sup>.

Untuk terapi antivirus terdapat dua pendekatan berbeda yang sedang dieksplorasi baik untuk penggunaan kembali obat konvensional dan pengembangan obat terapeutik baru yaitu pencegahan masuknya virus ke dalam sel inang dan penekanan berbagai langkah dalam replikasi virus di dalam sel. Untuk mekanisme obat antivirus, ada yang dapat mencegah proses endositosis (chloroquine, nafamostat, griffithsin), menghambat pematangan endosom (hydroxychloroquine, apilimod, colchicine, vinorelbine), dan pelepasan genom virus (cinaserin, disufiram) dan replikasi, transkripsi, dan translasi dari virus (bananin, 5-hydroxychromone, remdesiver, favipiravir, ribavirin)<sup>30</sup>. WHO dan beberapa negara sedang melaksanakan uji klinis untuk menemukan obat yang cocok pada COVID-19, uji trial ini bernama "SOLIDARITY". Uji ini terdapat 4 kelompok, yaitu lopinavir dan *interferon-beta* (INF-beta), remdesivir, serta klorokuin dan hidroksiklorokuin<sup>31</sup>.

Berikut beberapa obat yang dianggap mampu menangani COVID-19 :

1. Remdesivir (RDV)

Remdesivir adalah antivirus spektrum luas pertama kali di temukan oleh Gilead Sciences untuk mengobati penyakit yang disebabkan oleh virus RNA seperti *filoviruse* (ebola) dan coronavirus (SARS-CoV dan MERS-CoV)<sup>302032</sup>. Remdesivir merupakan *prodrug* (bakal obat) dari analog nukleotida yang dimetabolisme di intraseluler menjadi analog dari tripopat adenosin yang menghambat RNA virus polimerase<sup>32</sup>.

2. Klorokuin (CLQ) dan Hidroksiklorokuin (HCQ)

Merupakan obat golongan aminoquinoline molekul kecil, dimana obat ini digunakan untuk mengobati penyakit malaria dan obat autoimun<sup>3020</sup>. klorokuin berpotensi memiliki spektrum luas sebagai obat antivirus pada semua tahap dari masuknya virus dan replikasi. studi terbaru menemukan bahwa klorokuin menghambat proses glikosilasi dari enzim *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) dimana ACE-2 terdapat pada membran sel dari paru-paru, arteri, jantung, ginjal, dan lain sebagainya<sup>30</sup>. Klorokuin dan hidroksiklorokuin merupakan basa lemah, oleh sebab itu dapat meningkatkan pH vesikular endosom sehingga menghambat replikasi virus dan menyebabkan inaktivasi protease seperti asam hidrolase, yang bergantung pada pH. Akibatnya, modifikasi pasca

translasi dari protein yang baru disintesis, termasuk formasi dari S-protein, dimana S-protein berperan dalam mengikat SARS-CoV-2 terhadap reseptor ACE2 terhambat<sup>2</sup>.

### 3. Ritanovir dan Lopinavir (LPV/r)

Lopinavir dan ritonavir merupakan terapi antiretroviral tidak begitu berefek atau memberikan manfaat pada COVID-19 ini. Lopinavir dan ritonavir memiliki kemampuan inhibisi replikasi, bukan mensupresi jumlah virusnya. Lopinavir merupakan inhibitor protease antiretroviral dikombinasikan dengan ritonavir pada terapi HIV. Liponavir menunjukkan aktivitas antivirus terhadap SARS-CoV. Uji coba yang melibatkan pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dan penyakit saluran pernapasa yang berat yang berhubungan dengan COVID-19 terhadap obat telah dilakukan. Tidak ditemukannya manfaat pada pemberian ritanovir dan lopinavir<sup>31</sup>.

### 4. Interferon- $\alpha$ (INF- $\alpha$ )

Interferon merupakan protein yang diproduksikan oleh sel host sebagai respon dari adanya infeksi virus. Interferon-  $\alpha$  diketahui memperpanjang respon sel T yang diaktifkan, meningkatkan imunitas humoral, respon antigen-presenting sel. Interferon- $\alpha$  yang dikombinasikan dengan ribavirin telah digunakan untuk mengobati MERS-CoV<sup>2</sup>.

## 2.2 Profil Hematologi

### 2.2.1 Hemoglobin

#### a. Pengertian

Hemoglobin merupakan protein khusus yang terdapat di eritrosit, yang memiliki empat rantai polipeptida,  $\alpha_2\beta_2$ , masing-masing dengan gugus hemnya<sup>33</sup>.

#### b. Fungsi

Hemoglobin dalam eritrosit dibutuhkan untuk mengangkut  $O_2$  dari paru-paru ke jaringan dalam darah arteri sistemik dan kembali dalam darah vena dengan membawa  $CO_2$ . Seiring molekul hemoglobin mengangkut dan melepas  $O_2$ , setiap rantai globin pada molekul hemoglobin tersebut bergerak mendekati satu sama lain. Kontak antara  $\alpha_1\beta_1$  dan  $\alpha_2\beta_2$  menstabilkan molekul tersebut. Pada saat  $O_2$  dilepaskan, rantai  $\beta$  ditarik terpisah, menyebabkan masuknya metabolit 2,3-disfogliserat (2,3-DPG) sehingga terjadi penurunan afinitas molekul tersebut terhadap  $O_2$ <sup>34</sup>.

### c. Nilai normal

Nilai normal hemoglobin pada laki-laki adalah 13,5 – 18 g/dL sedangkan pada wanita nilai normal hemoglobin adalah 11,5 – 16 g/dL<sup>33</sup>.

### d. Hemoglobin Pada Pasien Covid-19

Pada pasien COVID-19, kadar Hb mengalami penurunan atau anemia. Anemia sendiri terjadi dikarenakan adanya perubahan metabolisme besi, sehingga eritropoeis menjadi terganggu. Seperti yang kita ketahui, fungsi dari Hb sendiri sangat penting yaitu untuk menghantarkan Oksigen ke jaringan. Pasien COVID-19 dengan anemia, beresiko mengalami komplikasi bahkan kematian, dikarenakan terdapat penurunan fungsi hemoglobin dalam memenuhi kebutuhan jaringan akan oksigen dengan adanya hipermetabolik selama infeksi. Oleh karena itu, komplikasi yang dapat terjadi pada pasien COVID-19 adalah syok septik dan disfungsi organa multipel<sup>3536</sup>.

## 2.2.2 Trombosit

### a. Defenisi

Trombosit adalah fragmen tidak berinti dari sitoplasma megakariosit salah satu sel terbesar dalam tubuh. Trombosit adalah suatu entitas hidup yang memiliki struktur kompleks, metabolisme aktif, dan konstitusi biologik yang relatif. Trombosit dapat menyumbat lubang kecil di pembuluh darah dan dapat membentuk suatu mekanisme hemostatik primer yang efektif. Percursor trombosit adalah megakariosit, yaitu megakarioblas, berasal dari proses diferensiasi sel punca hemopoietik<sup>33</sup>.

### b. Fungsi

Fungsi utama trombosit adalah membentuk sumbatan mekanis selama respons hemostatik terhadap cedera vaskular. Tanpa trombosit, dapat terjadi bocoran spontan darah melalui pembuluh halus. Fungsi utama trombosit ada tiga, yaitu pelekatan (adhesi), penggumpalan (agregasi), dan reaksi pelepasan dan amplifikasi. Imobilisasi trombosit di tempat cedera vaskular mensyaratkan interaksi spesifik trombosit-dinding

pembulu darah (adhesi) dan antara-trombosit (agregasi) yang dibantu oleh faktor von Willebrand (VWF)<sup>373833</sup>.

c. Nilai Normal

Nilai hitung trombosit normal adalah sekitar 130.000 – 400.000  $\mu\text{L}$  dan usia normal trombosit adalah 10 hari<sup>33</sup>.

d. Trombosit pada pasien COVID-19

Penurunan kadar trombosit atau yang disebut dengan trombositopenia, sering ditemukan pada pemeriksaan hematologi pasien COVID-19. Berdasarkan penelitian retrospective yang dilakukan oleh W.Guan di Cina, menunjukkan bahwa pada pasien COVID-19 terdapat 36,2% kejadian trombositopenia dimana trombosit kurang dari  $150 \times 10^9/\text{L}$ <sup>39</sup>. Trombositopenia memiliki hubungan dengan peningkatan resiko kematian pada pasien COVID-19 yang dirawat dirumah sakit. Terdapat beberapa mekanisme terjadinya trombositopenia pada pasien COVID-19 yaitu penurunan atau penekanan produksi trombosit diakibatkan oleh SARS-CoV-2 yang dapat menginfeksi sel di sumsum tulang melalui reseptor tertentu seperti *angiotensi-converting enzym 2* (ACE2), CD13 atau CD66a, selain itu trombositopenia dapat diakibatkan penekanan produksi dari trombosit dikarenakan adanya badai sitokin oleh IL-6, yang dapat ditemukan pada pasien COVID-19 dengan pneumonia. Kemudian infeksi SARS-CoV-2 dapat meningkatkan pengancuran trombosit dikarenakan terdapat peningkatan dari autoantibodi dan kompleks imun. Terakhir, peningkatan penggunaan trombosit dikarenakan pada infeksi virus dan inflamasi pada paru-paru, mengakibatkan terjadinya kerusakan paru-paru yang akan mengaktifkan trombosit untuk membentuk agregasi dan mikrotrombin.<sup>40</sup>

### 2.2.3. Neutrofil

a. Defenisi neutrofil

Neutrofil merupakan spesialis fagositik, mempunyai inti padat yang khas yang terdiri atas antara dua sampai lima lobus dan sitoplasma pucat dengan tepi ireguler

yang mengandung banyak granular halus merah muda – biru atau kelabu – biru. Jangka hidup neutrofil hanya 6-10 jam<sup>3341</sup>.

#### b. Fungsi

Neutrofil sebagai spesialis fagositik dimana sel-sel ini menelan dan menghancurkan bakteri secara intraselular. Granula dari sitoplasma neutrofil memiliki peran yang penting dalam membunuh mikroba. Granula neutrofil terdiri dari empat jenis. Yang pertama granula primer yang bertanggung jawab atas pelepasan protein dan peptida dan kemudian akan digunakan untuk membunuh dan digesti mikroba. Yang kedua adalah granula sekunder atau granula yang spesifik dan mengandung laktoferin yang menyerap besi, tembaga dan protein lainnya. Yang ketiga adalah granula tersier atau granula gelatin yang mengandung protein gelatin seperti *matrix metalloproteinase-9* yang memiliki fungsi penting untuk menurunkan matriks ekstraseluler dan aktivasi dari IL-1 $\beta$ . Yang keempat granula sekretorik yang mengandung albumin dan sitokin<sup>42</sup>.

Neutrofil dapat melepaskan bahan kimia untuk pembunuh bakteri ke dalam cairan ekstrasel melalui eksositosis isi granula ke luar sel, dimana proses ini disebut degranulasi. Dan serangan selanjutnya neutrofil akan mengalami suatu kematian sel terprogram disebut *NETosis* yang didahului dengan pembentukan jaringan atau perangkat berupa NET dan dengan demikian NET tersebut akan menangkap patogen<sup>42</sup>.

#### c. Nilai normal Neutrofil

Nilai normal dari neutrofil adalah 50 – 70%<sup>33</sup>.

#### d. Neutrofil Pada Pasien COVID-19

Neutrofil sebagai imunitas bawaan, memiliki peran penting dalam melindungi tubuh dari infeksi mikroba. Oleh karena itu, infiltrasi neutrofil secara terus menerus oleh karena infeksi dan proses degranulasi serta pembentukan NET sebagai respon terhadap mikroba dan untuk meningkatkan respon imunitas akan menghasilkan sitokin dan kemokin yang berlebihan yang berpotensi mengakibatkan “badai sitokin” dan ARDS, SIRS dan sepsis yang ditemukan pada saat terinfeksi SARS-CoV-2<sup>43</sup>. Selain itu aktivasi yang berlebih dari neutrofil dapat mengarah kepada kerusakan organ

dikarenakan disregulasi neutrofil berkontribusi dalam imunotromobosis secara luas dan merugikan, yang dapat menyebabkan kerusakan organ<sup>42</sup>.

## 2.2.4 Limfosit

### a. Defenisi

Limfosit merupakan sel-sel yang kompeten secara imunologik yang membantu fagosit dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi dan invasi benda asing lain. Limfosit telah diprogram secara spesifik untuk membentuk pertahanan imun terhadap sasaran-sasarannya. Terdapat dua jenis limfotis yaitu limfosit B dan limfotis T<sup>41</sup>.

### b. Fungsi

Fungsi dari limfosit sendiri tergantung dari jenisnya. Limfosit B dapat mengenali patogen seperti bakteri dan toksinnya yang berada dalam keadaan bebas dan beberapa virus, yang dilawan dengan menggunakan antibodi spesifik terhadap patogen. Selain itu, limfosit B juga berperan dalam memprentasikan antigen pada *cell* T dan mengoktimalkan akitvasi dari CD<sub>4</sub><sup>+</sup> bila diperlukan. Sedangkan limfosit T, secara khusus mengenal dan menghancurkan sel tubuh yang salah, termasuk sel yang terinfeksi oleh virus dan sel kanker<sup>41</sup>.

### c. Nilai Normal

Nilai normal limfosit adalah 25 – 35%<sup>33</sup>.

### d. Limfosit Pada COVID-19

Penurunan kadar limfosit, atau limfositopenia merupakan hasil pemeriksaan laboratorium yang serig dijumpai pada pasien COVID-19. Penurunan dari jumlah limfosit ini sendiri merupakan parameter laboratorium yang berhubungan dengan mortalitas pada pasien COVID-19<sup>44</sup>. Limfosit sendiri merupakan respon imun adaptif yang terdiri dari limfosit B dan limfosit T. Sel limfoti T dibagi berdasarkan perannya menjadi tiga yaitu *sel T sitotoksik*, *sel T helper*, *sel T regulatorik*. Dan berdasarkan jenis protein spesifik dibagi menjadi sel T CD8+, sel T CD4+, dan sel T CD4+CD 25+. Sel T CD4+ berfungsi untuk menekan respon imun untuk menjaga keseimbangan dan

efektivitas dari seluruh sistem imun dibawah kendali yang ketat, oleh karena itu rendahnya jumlah limfosit dapat menyebabkan hiperinflamasi dan mempengaruhi tingkat keparahan dan mortalitas pada pasien COVID-19<sup>45</sup>.

Berikut beberapa mekanisme yang diduga menyebabkan penurunan jumlah limfosit pada pasien COVID-19, pertama virus dapat menginfeksi limfosit secara langsung, dan menyebabkan penghancuran limfosit. Kedua diduga virus dapat secara langsung merusak organ-organ limfatik. Kemudian sitokin inflamatori yang terganggu akan menyebabkan apoptosis pada limfosit dimana *tumor necrosis factor* (TNF) $\alpha$ , interleukin (IL)-6, dan sitokinesis proinflamasi lainnya akan menyebabkan defisiensi limfosit. Kemudian pada pasien COVID-19 terjadi peningkatan asam laktat dalam darah, yang kemudian menyebabkan penekanan pada poliferasi limfosit<sup>46</sup>.

## 2.2.5 Neutrophil to Lymphocyte Ratio

### a. Defenisi NLR

*Neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) merupakan parameter yang dapat mempermudah untuk menilai status inflamasi dari suatu subjek<sup>47</sup>.

### b. Fungsi NLR

NLR merupakan parameter yang digunakan untuk mendeteksi dan memprediksi adanya inflamasi dan infeksi pada tubuh. NLR dapat menggambarkan seberapa tingginya respon inflamasi sistemik dan juga peningkatan prognosis yang buruk dari penyakit infeksius<sup>47</sup>.

### c. Nilai normal NLR

Nilai normal *Neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) adalah 0,78 – 3,53<sup>47</sup>.

### d. *Neutrophil-to-lymphocyte ratio* Pada Pasien COVID-19

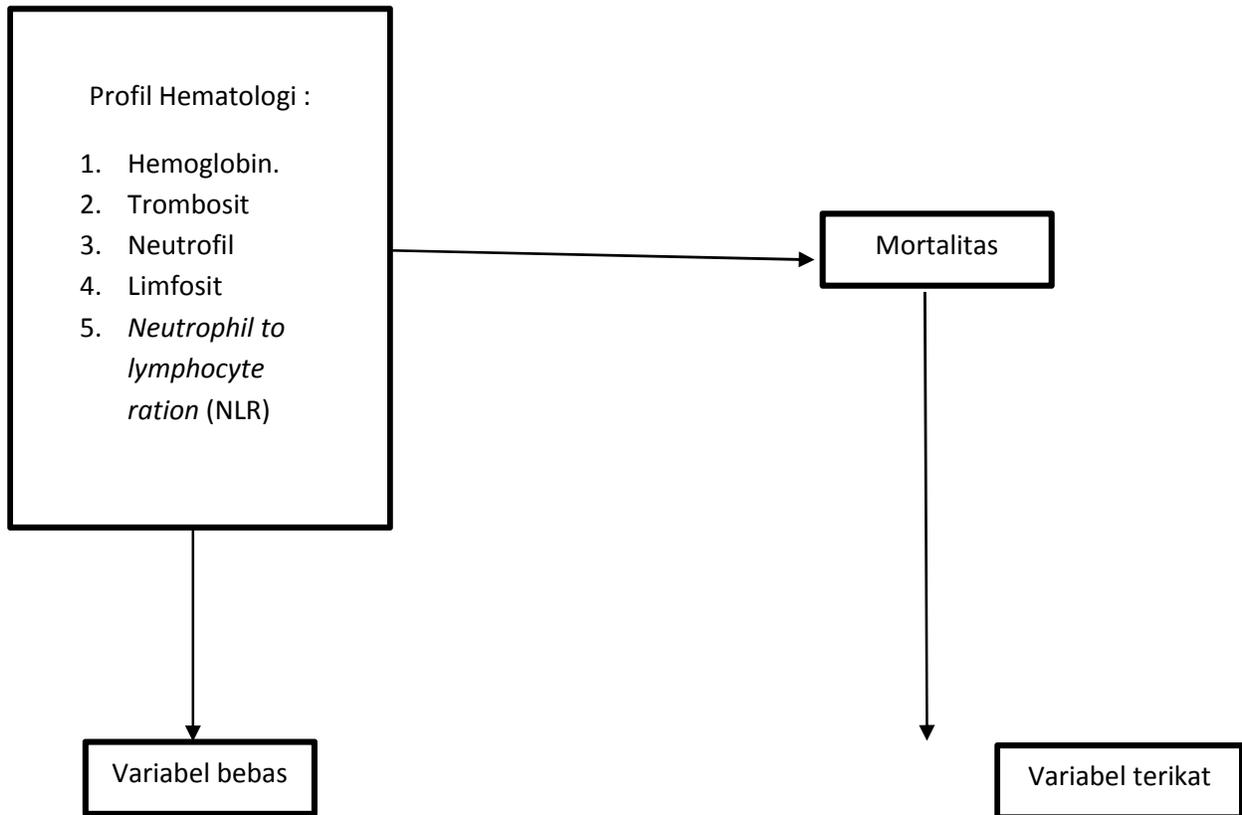
Seperti yang kita ketahui, sistem imunitas tubuh kita berperan penting dalam melawan infeksi patogen termasuk virus. *Neutrophil-to-lymphocyte ratio* atau disingkat NLR dapat menggambarkan respon inflamasi sitemik dengan prognosis buruk pada penyakti infeksi. *Neutrophils-to-lympocyte ratio* (NLR), dapat dihitung dari nilai

neutrofil yang dibagi dengan nilai limfosit melalui pemeriksaan darah rutin<sup>48</sup>. Nilai NLR yang meningkat menggambarkan terdapat peningkatan yang progresif dari neutrofil dengan atau tanpa penurunan limfosit. Nilai neutrofil yang meningkat seringkali menunjukkan terdapat infeksi dari patogen yang semakin buruk. Sedangkan penurunan dari nilai limfosit menunjukkan fungsi imunitas yang buruk. Pada pasien COVID-19 sendiri terjadi peningkatan nilai neutrofil dan penurunan nilai limfosit, yang membuat nilai NLR pada pasien COVID-19 meningkat baik pasien dengan berat gejala berat maupun pasien COVID-19 yang meninggal<sup>49</sup>.

### **2.3 Mortalitas COVID-19**

Kematian merupakan *outcome* buruk pada kasus COVID-19. Pasien COVID-19 dengan gagal nafas, syok sepsis, dan komplikasi berat lainnya termasuk *acute respiratory distress syndromw* (ARDS) juga sindrom gagal organ multipel dapat menjadi faktor resiko dari kematian<sup>50</sup><sup>51</sup><sup>52</sup><sup>53</sup>. Dari hasil studi *retrospective cohort* yang dilakukan oleh Fei Zhou ditemukan beberapa faktor resiko kematian dari pasien COVID-19 yang dirawat inap di rumah sakit, yaitu usia dimana semakin tua pasien maka semakin besar pula resikonya<sup>54</sup>. Kasus kematian mingguan pasien COVID-19 pada tanggal 19-29 Juni 2021 mengalami penurunan, ini merupakan angka kematian mingguan terendah sejak awal November 2020<sup>17</sup>. Pada tanggal 6 Juli 2021 terdapat 2.196.226 kasus kematian COVID-19 yang dilaporkan. Di Indonesia sendiri, angka kematian dari kasus COVID-19 mencapai 61.868 kasus pada tanggal 6 Juli 2021<sup>9</sup>. Angka kematian COVID-19 di provinsi Sumatra Utara sendiri sebanyak 1.217 kasus yang dicatat pada tanggal 6 Juli 2021<sup>18</sup>.

## 2.4 Kerangka Konsep



## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

#### **Desain Penelitian**

Jenis penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan metode *cross sectional*.

#### **Tempat dan Waktu**

##### **3.2.1. Tempat Penelitian**

Penelitian ini akan dilakukan di Bagian Rekam Medik Rumah Sakit Murni Teguh Memorial Medan.

##### **3.2.2. Waktu Penelitian**

Penelitian ini akan dilakukan pada bulan Oktober 2021 – November 2021.

#### **Populasi**

##### **3.3.1. Populasi Target**

Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh pasien terkonfirmasi positif rPT-PCR COVID-19 di Medan tahun 2020.

##### **3.3.2. Populasi Terjangkau**

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah seluruh pasien COVID-19 terkonfirmasi positif rPT-PCR yang tercatat dalam rekam medik Rumah Sakit Murni Teguh Memorial Medan periode Agustus 2020 – November 2020.

## Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

### Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah seluruh data rekam medik pasien COVID-19 terkonfirmasi positif rPT-PCR di Rumah Sakit Murni Teguh Memorial Medan periode Agustus 2020 – November 2020 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

### Cara Pemilihan Sampel

Cara pemilihan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan metode *consecutive sampling*.

## Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

### Kriteria Inklusi

1. Pasien Covid-19 terkonfirmasi positif dengan rRT-PCR.
2. Data rekam medik yang memuat informasi mengenai hasil pemeriksaan laboratorium hematologi berupa hemoglobin, trombosit, neutrofil, limfosit, NLR.

### Kriteria Eksklusi

1. Data rekam medik yang tidak lengkap.
2. Pasien dengan komorbid.

## Estimasi Besar Sampel

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan menggunakan rumus besar sampel untuk penelitian analitik korelasi.

$$n \left\{ \frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{0,5 \ln \left[ \frac{(1+r)}{(1-r)} \right]} \right\}^2 + 3$$

Dimana :

n = besar sampel

$\alpha$  = kesalahan tipe I, ditetapkan sebesar 5% hipotesis satu arah, sehingga  $Z_{\alpha} = 1,645$ .

$\beta$  = kesalahan tipe II, ditetapkan sebesar 10% sehingga  $Z_{\beta} = 1,282$ .

r = korelasi minimal yang dianggap bermakna, ditetapkan sebesar 0,40

Sehingga didapatkan jumlah besar minimal sampel pada penelitian ini adalah 62.

### **Prosedur Kerja**

1. Permohonan izin kepada FK Universitas HKBP Nommensen dan Kepala Bagian Rekam Medik rumah sakit Murni Teguh Memorial Medan.
2. Mengambil data rekam medik yang memuat informasi, pemeriksaan laboratorium hematologi 24 jam pertama serta karakteristik demografi seperti usia, jenis kelamin pasien COVID-19 di RS Murni Teguh Memorial Medan periode Agustus 2020-November 2020.
3. Memeriksa kelengkapan data.
4. Menganalisis data.

### **Identifikasi Variabel**

1. Variabel Independent : Hemoglobin, neutrofil, limfosit, trombosit, NLR.
2. Variabel Dependent : Mortalitas.

## Defenisi Operasional

**Tabel 3.1 Definisi operasional**

Variabel	Defenisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1. Hemoglob in	Hemoglobin merupakan protein kusus yang terdapat di eritrosit, yang memiliki empat rantai polipeptida, $\alpha_1\beta_1$ masing-masing dengan gugus hemnya.	Rekam medik	Melihat rekam medik	Laki-laki : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 = Normal ( 13,5 g/dL – 18 g/dL)</li> <li>• 1 = Meningkat (&gt;18 g/dL)</li> <li>• 2 = Menurun (&lt;13,5 g/dL)</li> </ul> Perempuan <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 = normal (12 g/L – 16 g/L)</li> <li>• 1 = Meningkat (&gt;16 g/L)</li> <li>• 2 = Menurun (&lt;12 g/L)</li> </ul>	Numerik
2. Trombosit	Fagmen tidak berinti dari sitoplasma megakariosit.	Rekam medik	Melihat rekam medik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 = Normal (130.000 – 400.000 <math>\mu</math>L)</li> <li>• 1 = Meningkat (&gt;400.000 <math>\mu</math>L)</li> <li>• 2 = Menurun (&lt;130.000 <math>\mu</math>L)</li> </ul>	Numerik
3. Neutrofil	Merupakan spesialis fagositik, sel-sel ini menelan dan	Rekam medik	Melihat rekam medik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 = Normal (50 – 70%)</li> <li>• 1 = Meningkat (&gt;70%)</li> </ul>	Numerik

	menghancurkan bakteri secara intraseluler.			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 = Menurun (&lt;50%)</li> </ul>		
4.	Limfosit	Telah diprogram secara spesifik untuk membentuk pertahanan imun terhadap sasaran-sasarannya.	Rekam medik	Melihat rekam medik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 = Normal (25 – 35 %)</li> <li>• 1 = Meningkatkan (&gt;35%)</li> <li>• 2 = Menurun (&lt;25%)</li> </ul>	Numerik
5.	NLR	<i>Neutrophil-to-lymphocyte ration</i> merupakan parameter yang dapat mempermudah untuk menilai status inflamasi.	Rekami medik	Melihat rekam medik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 = Normal (&lt;3)</li> <li>• 1 = Meningkatkan (&gt;3)</li> </ul>	Numerik
6.	Mortalitas	Jumlah kematian dalam periode waktu tertentu yang dibagi oleh jumlah populasi tertentu untuk total populasi rata-rata. Yang juga disebut tingkat kematian	Rekam medik	Melihat rekam medik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1= meninggal</li> <li>• 2=tidak meninggal</li> </ul>	Kategorik

## **Analisa Data**

Analisa data pada penelitian ini dilakukan dengan cara univariat dan bivariat. Univariat dilakukan untuk mendeskripsikan dan menganalisis karakteristik subjek penelitian, sedangkan analisis bivariat untuk menganalisis hubungan antara variabel profil hematologi dan variabel mortalitas. Metode analisis bivariat yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji *spearman*.

## Kerangka Operasional

