

**PERBEDAAN PROFIL JUMLAH TROMBOSIT ANTARA PASIEN  
TERKONFIRMASI COVID-19 DENGAN PASIEN DEMAM BERDARAH  
DENGUE DI RSUD DR. SOEDONO MADIUN**

**Karya Tulis Ilmiah**

**untuk Memenuhi Sebagian Syarat  
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran**

**Program Studi Kedokteran  
Program Sarjana**



**oleh:**

**Salsabila Ghina Nuraini  
19711107**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
2023**

**DIFFERENCES IN PROFILES OF PLATELET COUNT BETWEEN PATIENTS  
CONFIRMED COVID-19 AND PATIENTS DENGUE HEMORRHAGIC FEVER  
AT RSUD DR. SOEDONO MADIUN**

**Scientific Writing**

**as A Requirement for the Degree of  
Undergraduate Program in Medicine**

**Undergraduate Program in Medicine**



**by:**

**Salsabila Ghina Nuraini  
19711107**

**FACULTY OF MEDICINE  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
2023**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**PERBEDAAN PROFIL JUMLAH TROMBOSIT ANTARA PASIEN  
TERKONFIRMASI COVID-19 DENGAN PASIEN DEMAM BERDARAH  
DENGUE DI RSUD DR. SOEDONO MADIUN**

**Karya Tulis Ilmiah**

**Disusun dan diajukan oleh :**

**Salsabila Ghina Nuraini  
19711107**

**Telah diseminarkan tanggal : 9 Maret 2023  
dan disetujui oleh :**

**Penguji**



**dr. Rahma Yuantari, M.Sc., Sp.PK  
NIK 097110104**

**Pembimbing**



**dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK (K)  
NIK 017110102**

**البعثة الإسلامية  
Ketua Program Studi Kedokteran  
Program Sarjana**



**dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes  
NIK 017110413**



**Disahkan  
Dekan**



**Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes  
NIK 017110409**

## PERNYATAAN PUBLIKASI

*Bismillahirrahmaanirrahiim*

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya

Nama : Salsabila Ghina Nuraini  
NIM : 19711107  
Judul KTI : Perbedaan Profil Jumlah Trombosit  
antara Pasien Terkonfirmasi Covid-19  
dengan Pasien Demam Berdarah  
Dengue di RSUD dr. Soedono Madiun  
Dosen pembimbing : dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK (K)

Dengan ini menyatakan bahwa (**pilihan diberi tanda** ✓)

**Memberi Ijin** kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa seluruh bagian Laporan KTI (tanpa lampiran)

**Memberi Ijin** kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa Abstrak saja karena akan dipublikasikan di jurnal

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 24 Maret 2023

Dosen Pembimbing



dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK (K)  
NIK 017110102

Yang Menyatakan



Salsabila Ghina Nuraini  
NIM 19711107

## DAFTAR ISI

Halaman Judul (Bahasa Indonesia) .....	i
Halaman Judul (Bahasa Inggris).....	ii
Halaman Pengesahan .....	iii
Halaman Pernyataan Publikasi .....	iv
Daftar Isi.....	v
Daftar Tabel.....	vii
Daftar Gambar .....	viii
Daftar Lampiran.....	ix
Halaman Pernyataan .....	x
Kata Pengantar.....	xi
Intisari.....	xii
<i>Abstract</i> .....	xiii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Perumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Keaslian Penelitian .....	4
1.5 Manfaat Penelitian .....	6
1.5.1 Bagi Peneliti .....	6
1.5.2 Bagi Layanan Kesehatan .....	6
1.5.3 Bagi Masyarakat .....	7
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	8
2.1 Telaah Pustaka.....	8
2.1.1 Covid-19 .....	8
2.1.1.1 Definisi .....	8
2.1.1.2 Klasifikasi .....	9
2.1.1.3 Patofisiologi.....	12
2.1.1.4 Tanda Dan Gejala .....	14
2.1.1.5 Penegakan Diagnosis.....	16
2.1.1.6 Pemeriksaan Penunjang .....	17
2.1.1.7 Prognosis Dan Komplikasi.....	19
2.1.2 Demam Berdarah Dengue (DBD).....	21
2.1.3 Trombosit.....	22
2.1.3.1 Trombosit .....	22
2.1.3.2 Struktur Trombosit.....	23
2.1.3.3 Fungsi Trombosit.....	24
2.1.3 Hubungan Covid-19 Dengan Trombosit .....	24
2.1.4 Hubungan Demam Berdarah Dengue Dengan Trombosit .....	25
2.2 Kerangka Teori .....	25
2.3 Kerangka Konsep Penelitian .....	26
2.4 Hipotesis.....	26
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....	27
3.1 Jenis Dan Desain Penelitian .....	27
3.2 Tempat Dan Waktu Penelitian .....	27
3.2.1 Lingkup Tempat .....	27
3.2.2 Lingkup Waktu .....	27
3.3 Subjek Penelitian .....	27
3.3.1 Teknik Pengambilan Sampel.....	28

3.3.2 Besar Sampel .....	28
3.4 Variabel Penelitian .....	29
3.4.1 Variabel Bebas.....	29
3.4.2 Variabel Terikat.....	29
3.4.3 Variabel Penganggu Terkontrol.....	29
3.4.4 Variabel Penganggu Tidak Terkontrol .....	29
3.5 Definisi Operasional.....	29
3.6 Instrumen Penelitian .....	30
3.7 Alur Penelitian.....	30
3.8 Analisis Data.....	30
3.9 Etika Penelitian .....	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	32
4.1 Hasil Penelitian .....	32
4.1.1 Analisis Univariat Karakteristik Subjek Penelitian .....	32
4.1.2 Analisis Bivariat Karakteristik Subjek Penelitian .....	35
4.1.3 Analisis Univariat Profil Jumlah Trombosit .....	36
4.1.2 Analisis Bivariat Profil Jumlah Trombosit.....	38
4.1.3 Analisis Multivariat .....	38
4.2 Pembahasan Penelitian .....	40
4.2.1 Pembahasan Hasil Analisis Univariat Karakteristik Subjek Penelitian	41
4.2.2 Pembahasan Hasil Analisis Bivariat Karakteristik Subjek Penelitian ..	44
4.2.3 Pembahasan Hasil Analisis Univariat Profil Jumlah Trombosit.....	46
4.2.4 Pembahasan Hasil Analisis Bivariat Profil Jumlah Trombosit .....	47
4.2.5 Pembahasan Hasil Multivariat.....	48
4.3 Keterbatasan Penelitian .....	52
BAB V SIMPULAN DAN SARAN .....	53
5.1 Simpulan.....	53
5.1 Saran.....	53
Daftar Pustaka .....	54
Lampiran .....	61

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian .....	4
Tabel 1. Lanjutan .....	5
Tabel 1. Lanjutan .....	6
Tabel 2. Pemeriksaan penunjang yang dibutuhkan berdasarkan kriteria gejala (Kemenkes RI, 2021) .....	18
Tabel 2. Lanjutan (Kemenkes RI, 2021) .....	19
Tabel 3. Definisi Operasional .....	29
Tabel 3. Lanjutan .....	30
Tabel 4. Karakteristik Subjek Penelitian .....	33
Tabel 5. Hubungan antara Usia dengan Pasien Terkonfirmasi Covid-19 dan Pasien DBD .....	35
Tabel 6. Hubungan antara Jenis Kelamin dengan Pasien Terkonfirmasi Covid-19 dan Pasien DBD .....	35
Tabel 7. Hubungan antara Komorbid dengan Pasien Terkonfirmasi Covid-19 dan Pasien DBD .....	36
Tabel 8. Hubungan antara Karakteristik Subjek Penelitian dengan Pasien Terkonfirmasi dan Pasien DBD .....	36
Tabel 9. Profil Jumlah Trombosit pada Subjek Penelitian .....	37
Tabel 10. Uji Beda Jumlah Trombosit pada Kelompok Terkonfirmasi Covid-19 dan DBD .....	38
Tabel 11. Uji Bivariat Jumlah Trombosit dengan Variabel Penelitian untuk Seleksi Variabel Uji Multivariat .....	39
Tabel 12. Hasil Analisis Uji Multivariat Jumlah Trombosit dengan Variabel Penelitian Lain .....	39
Tabel 12. Lanjutan .....	40
Tabel 13. Hasil Analisis Uji Multivariat Jumlah Trombosit dengan Pasien Terkonfirmasi Covid-19 dan Pasien DBD .....	40

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur SARS-CoV-2 .....	12
Gambar 2. Mekanisme masuknya Covid-19 dan replikasi virus serta pengemasan RNA virus dalam sel manusia .....	13
Gambar 3. Struktur trombosit.....	23
Gambar 4. Kerangka Teori Penelitian .....	25
Gambar 5. Kerangka Konsep Penelitian .....	26
Gambar 6. Alur Penelitian.....	30
Gambar 7. Alur Penetapan Jumlah Sampel dalam Penelitian.....	32
Gambar 8. Trombositopenia terkait Covid-19.....	49

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Keterangan Lolos Kaji Etik.....	61
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia .....	62
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian RSUD dr. Soedono Madiun.....	63
Lampiran 4. Lampiran Analisis Hasil .....	64
Lampiran 5. Formulir Terstruktur.....	75

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 24 Maret 2023



Salsabila Ghina Nuraini  
19711107

## KATA PENGANTAR

*Assalamualaikum Wr. Wb*

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji syukur dipanjatkan kepada Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ini dengan baik. Shalawat dan salam tidak lupa dihaturkan kepada Nabi Muhammad SAW, yang telah membawa manusia dari zaman kegelapan menuju zaman yang terang benderang yakni Islam.

Karya tulis ilmiah (KTI) yang berjudul "Perbedaan Profil Jumlah Trombosit antara Pasien Terkonfirmasi Covid-19 dengan Pasien Demam Berdarah Dengue di RSUD dr. Soedono Madiun" disusun sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia.

Dalam penulisan karya tulis ilmiah ini, peneliti banyak mendapatkan bimbingan, dukungan, dan bantuan dari berbagai pihak, sehingga penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia
2. dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes selaku Ketua Program Studi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia sekaligus selaku Dosen Pembimbing Akademik (DPA)
3. dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK (K) selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktunya untuk memberi bimbingan dan motivasi yang mendorong penulis hingga karya tulis ilmiah ini tersusun.
4. dr. Rahma Yuantari, M.Sc., Sp.PK selaku dosen penguji yang telah memberi masukan dan arahan sehingga karya tulis ini menjadi lebih baik
5. Kepala rumah sakit, dokter, kepala dan seluruh pegawai instalasi rekam medik RSUD dr. Soedono Madiun yang sudah meluangkan waktu dan tenaga untuk membantu penulis dalam pengambilan data.
6. Kedua orang tua, Almarhum Bapak Subarjo dan Ibu Fajarwati Purwaningsih, serta kakak yang penulis sayangi, Aufa Naufal Hibatullah, serta kepada Risma, Dela, Husnul, Delvia, Rizka, Rona, dan Farras.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih banyak kekurangan. Penulis memohon maaf atas segala kekurangan, kekhilafan, dan keterbatasan yang ada dalam penelitian ini. Harapan penulis, semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat serta mengandung keberkahan di dalamnya.

*Wassalamu'alaikum Wr. Wb.*

Yogyakarta, 24 Maret 2023



Salsabila Ghina Nuraini  
19711107

## PERBEDAAN PROFIL JUMLAH TROMBOSIT ANTARA PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19 DENGAN PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE DI RSUD DR. SOEDONO MADIUN

Salsabila Ghina Nuraini<sup>1</sup>, Linda Rosita<sup>2</sup>, Rahma Yuantari<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

E-mail: [19711107@students.uii.ac.id](mailto:19711107@students.uii.ac.id)

### INTISARI

**Latar Belakang:** Covid-19 memberikan dampak yang berbeda-beda untuk setiap individu salah satunya adalah berkurangnya jumlah trombosit ringan hingga trombositopenia. Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan adanya penurunan jumlah trombosit, namun juga terdapat beberapa penelitian dengan jumlah trombosit normal atau mengalami peningkatan. Selain pada infeksi Covid-19, penurunan trombosit juga terjadi pada infeksi Dengue penyebab penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD).

**Tujuan Penelitian:** Mengetahui perbedaan profil jumlah trombosit antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien DBD di RSUD dr. Soedono Madiun.

**Metode Penelitian:** Penelitian analitik observasional dengan metode *cross-sectional*. Penelitian menggunakan data rekam medis RSUD dr. Soedono Madiun tahun 2020-2021 dengan jumlah 220 pasien. Analisis data dilakukan secara univariat, bivariat dan multivariat.

**Hasil:** Terdapat perbedaan yang signifikan antara profil jumlah trombosit pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD ( $p < 0,001$ ). Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa pasien DBD memengaruhi peningkatan atau penurunan jumlah trombosit dan sebaliknya (OR 67,846; 95%CI 24,980-184,273;  $p < 0,001$ ). Mayoritas pasien terkonfirmasi Covid-19 memiliki jumlah trombosit normal sedangkan mayoritas pasien DBD mengalami penurunan jumlah trombosit.

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan profil jumlah trombosit antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien DBD di RSUD dr. Soedono Madiun.

**Kata Kunci:** Profil jumlah trombosit, Covid-19, DBD

## DIFFERENCES IN PROFILES OF PLATELET COUNT BETWEEN PATIENTS CONFIRMED COVID-19 AND PATIENTS DENGUE HEMORRHAGIC FEVER AT RSUD DR. SOEDONO MADIUN

Salsabila Ghina Nuraini<sup>1</sup>, Linda Rosita<sup>2</sup>, Rahma Yuantari<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical Student, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

<sup>2</sup>Departement of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

E-mail: [19711107@students.uii.ac.id](mailto:19711107@students.uii.ac.id)

### ABSTRACT

**Background:** The Covid-19 has a impact on mild reduction in thrombocyte count to thrombocytopenia. There are several studies that show a decrease in thrombocyte count, but there are also several studies with normal or increased thrombocyte counts. In addition to Covid-19 infections, thrombocyte decreased also occurs in Dengue Hemorrhagic Fever (DHF).

**Objectives:** To determine differences in thrombocyte count profiles between confirmed Covid-19 and DHF patients at RSUD dr. Soedono Madiun

**Methods:** Observational analytic study with a cross-sectional method. The study used medical record data at RSUD dr. Soedono Madiun in 2020-2021 with a total of 220 patients. Data analysis was carried out using univariate, bivariate and multivariate methods.

**Results:** There was a significant difference between the platelet count profiles of patients with confirmed Covid-19 and DHF ( $p < 0.001$ ). The results of multivariate analysis showed that DHF patients had an increase or decrease in platelet count and vice versa (OR 67.846; 95% CI 24.980-184.273;  $p < 0.001$ ). the majority of confirmed Covid-19 patients have normal platelet counts while the majority of DHF patients experience decreased platelet counts.

**Conclusion:** There are differences in the thrombocyte count profile between confirmed Covid-19 and DHF at RSUD dr. Soedono Madiun.

**Keywords:** Profile of Platelet Count, Covid-19, DHF

## **BAB I. PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar belakang**

Covid-19 atau *Coronavirus Infection Disease* 2019 merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus corona baru. Virus ini diklasifikasikan sebagai *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Pada akhir tahun 2019, virus ini muncul pertama kali di kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Hanya dalam 30 hari virus ini cepat menyebar ke daerah-daerah lain di Cina hingga saat ini telah menyebar ke hampir semua negara (Badan Perencanaan Pembangunan Nasional, 2021). Covid-19 masuk ke Indonesia sejak tanggal 2 Maret 2020. Virus ini kemudian ditetapkan sebagai pandemi oleh WHO pada tanggal 11 Maret 2020 (Badan Perencanaan Pembangunan Nasional, 2021; Fauzar *et al.*, 2021). Penambahan jumlah kasus terkonfirmasi positif Covid-19 terus bertambah sejak saat itu. Hingga 14 Maret 2023 pasien terkonfirmasi positif Covid-19 mencapai 6.739.669 kasus (Satgas Covid-19, 2022).

Penambahan kasus Covid-19 juga terjadi secara cepat di salah satu provinsi di Indonesia yaitu Jawa Timur. Daerah ini menduduki posisi ke-4 setelah DKI Jakarta, Jawa Barat, dan Jawa Tengah sebagai daerah dengan kasus terkonfirmasi Covid-19 tertinggi di Indonesia (Satgas Covid-19, 2022). Jumlahnya mencapai 626.466 kasus (Jatim Covid-19, 2022).

Berdasarkan Ikhtisar Mingguan Covid-19 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 18 Oktober 2021, di Regional Jawa Bali, Jawa Timur masih menjadi provinsi dengan jumlah kasus aktif tertinggi setelah DKI Jakarta dan Jawa Tengah dengan jumlah 778 kasus. Jawa Timur juga menjadi provinsi dengan kasus kematian tertinggi setelah Jawa Tengah dengan kematian 44 kasus. Dalam penanganan kasus Covid-19, daerah Jawa Timur memiliki 3 rumah sakit rujukan. Rumah sakit tersebut salah satunya adalah RSUD dr. Soedono Madiun (Jatim Covid-19, 2022).

Covid-19 sebagai penyakit yang menular akan memberikan dampak yang berbeda-beda untuk setiap individu. Mulai dari munculnya berbagai macam gejala hingga perubahan pada sel darah. Gejala dapat berupa cedera jantung akut, infeksi sekunder, cedera hati akut, cedera ginjal akut, cedera paru, dan kelainan koagulasi. Sedangkan, perubahan sel darah pada pasien Covid-19

ditandai dengan berkurangnya jumlah trombosit ringan hingga di bawah batas minimal (trombositopenia). Trombosit dikatakan kurang dalam plasma jika jumlahnya kurang dari  $150 \times 10^9/L$ . Jumlah trombosit dapat diketahui dengan pemeriksaan laboratorium yaitu pemeriksaan hematologi (*complete blood count*) (Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19, 2020).

Trombosit adalah komponen darah yang berperan dalam proses trombosis dan hemostasis. Selain itu, trombosit juga berperan dalam proses inflamasi dan sistem imun. Trombosit memiliki reseptor-reseptor yang dapat mengenali patogen virus dan merespon virus tersebut dengan pelepasan sitokin dan peptida antimikroba. Infeksi virus biasanya berhubungan dengan penurunan jumlah trombosit, begitu juga dengan infeksi SARS-CoV-2 (Manne *et al.*, 2020). Pada pasien Covid-19, penurunan jumlah trombosit berkaitan dengan penurunan produksi, peningkatan konsumsi, dan penghancuran trombosit (Zhu *et al.*, 2021). SARS-CoV-2 dapat mengurangi produksi trombosit dengan menghambat hematopoiesis di sum-sum tulang, hiperaktivasi sel T, peningkatan kadar autoantibodi dan kompleks imun, dan peningkatan konsumsi trombosit akibat cedera paru (Xu, Zhou dan Xu, 2020).

Selain sebagai penanda pada pasien yang terkonfirmasi Covid-19, penurunan jumlah trombosit juga dapat dijadikan sebagai penanda prognosis yang buruk. Penurunan jumlah trombosit dalam plasma dapat menginduksi perkembangan gangguan organ termasuk gagal ginjal, sindrom kebocoran vaskular, dan syok septik. Selain itu, penurunan jumlah trombosit dikaitkan dengan fungsi pernapasan yang buruk pada pasien kritis akibat adanya cedera paru (Zhu *et al.*, 2021). Penelitian Jiang *et al.* (2020) mengemukakan bahwa penurunan jumlah trombosit di ICU cenderung meningkatkan risiko kematian.

Beberapa penelitian menunjukkan penurunan jumlah trombosit pada pasien yang terkonfirmasi Covid-19. Penelitian Khave *et al.* (2021) menunjukkan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan jumlah trombosit yang signifikan antara penyakit berat dan tidak berat, pasien selamat dan tidak selamat, dan kelompok pasien selamat dengan penyakit berat dan pasien tidak selamat dengan penyakit berat saat masuk ke rumah sakit. Namun setelah 7 hari, pada pasien dengan penyakit tidak berat dan pasien selamat dengan penyakit berat cenderung mengalami peningkatan jumlah trombosit dibandingkan dengan pasien dengan penyakit berat dan pasien yang tidak selamat dengan penyakit berat. Penelitian lain yang

dilakukan oleh Wool dan Miller (2021), trombositopenia ringan ( $100-150 \times 10^9/L$ ) terdeteksi pada 5-41,7% pasien Covid-19. Sebanyak 58-95% kasus trombositopenia ringan pada Covid-19 yang parah. Rata-rata pasien dengan penyakit berat memiliki jumlah trombosit  $23 \times 10^9/L - 31 \times 10^9/L$  lebih rendah dibandingkan dengan penyakit yang tidak berat. Trombositopenia berat jarang dilaporkan pada pasien Covid-19.

Selain pada infeksi Covid-19, penurunan trombosit juga terjadi pada infeksi Dengue. Dengue adalah virus penyakit yang ditularkan dari nyamuk *Aedes Sp.* yang dapat menyebabkan penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD). Nyamuk ini mudah berkembang di daerah tropis dan sub tropis, salah satunya Indonesia. Penyakit DBD masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang utama di Indonesia (Depkes RI, 2010). Pada tahun 2017, kasus di Indonesia mencapai 68.407 yang jumlahnya mengalami penurunan signifikan dari tahun 2016, yaitu sejumlah 204.171 kasus. Jawa Timur menjadi salah satu dari 3 provinsi dengan jumlah kasus tertinggi, yaitu sebanyak 7.838 kasus (Kemenkes RI, 2018).

Terdapat beberapa hipotesis mengenai mekanisme penurunan trombosit pada infeksi Dengue. Dengue dapat secara langsung maupun tidak langsung dalam memengaruhi sel-sel progenitor sum-sum tulang. Secara langsung, Dengue menghambat fungsi sel-sel progenitor sum-sum tulang untuk mengurangi kapasitas proliferasi sel hematopoietik. Selain itu, Dengue juga menginduksi konsumsi trombosit, peningkatan dalam penghancuran trombosit, dan lisis (De Azeredo, Monteiro dan De-Oliveira Pinto, 2015).

Penelitian mengenai perbedaan jumlah trombosit pada pasien terkonfirmasi Covid-19 dan pada pasien DBD di Indonesia masih diperlukan. Penelitian ini dapat menjadi tambahan referensi dalam menangani kasus Covid-19 dan DBD. Oleh karena itu, dilakukan penelitian mengenai perbandingan profil jumlah trombosit antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien DBD di RSUD dr. Soedono Madiun.

## **1.2 Perumusan Masalah**

Bagaimana perbedaan profil jumlah trombosit antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soedono Madiun?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui perbedaan profil jumlah trombosit antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soedono Madiun.

### 1.4 Keaslian Penelitian

**Tabel 1.** Keaslian penelitian

No.	Judul	Hasil	Perbedaan
1	<i>Early decrease in blood platelet count is associated with poor prognosis in COVID-19 patients— indications for predictive, preventive, and personalized medical approach</i>  (Zhao et al., 2020)	Nilai rata-rata jumlah trombosit <i>survivor</i> secara signifikan lebih tinggi daripada <i>non-survivor</i> terutama pada hari ke 5-6 dan 14-15 pasien pria serta pada hari ke 14-15 pasien wanita. Jumlah trombosit pasien pria menunjukkan 218,5 10 <sup>9</sup> /L pada pasien selamat dan 142,3 10 <sup>9</sup> /L pada pasien tidak selamat di hari 5-6 serta 239,9 10 <sup>9</sup> /L pada pasien selamat dan 114,3 10 <sup>9</sup> /L pada pasien tidak selamat di hari 14-15. Pada pasien wanita menunjukkan 227,1 10 <sup>9</sup> /L pada pasien selamat dan 194 10 <sup>9</sup> /L pada pasien tidak selamat di hari 14-15.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tujuan penelitian, pada penelitian membandingkan trombosit antara <i>survivor</i> dan <i>non-survivor</i> pada pasien Covid-19</li> <li>- Metode penelitian yang digunakan, pada penelitian menggunakan kohort retrospektif.</li> <li>- Waktu dan tempat dilakukannya penelitian</li> </ul>
2	<i>Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19</i>  (Yang et al., 2020)	Dari 1276 pasien sebanyak 306 pasien mengalami trombotopenia dengan jumlah trombosit $\leq 125 \times 10^9/L$ . Trombotopenia lebih mungkin terjadi pada <i>non-survivors</i> dibandingkan <i>survivor</i> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tujuan penelitian. Pada penelitian tujuannya adalah menggambarkan epidemiologi trombotopenia dan untuk mengeksplor hubungan trombotopenia dan kematian pada pasien Covid-19</li> <li>- Metode yang digunakan adalah kohort retrospektif</li> </ul>

**Tabel 1.** Lanjutan

No.	Judul	Hasil	Perbedaan
3	Gambaran hasil laboratorium pasien Covid-19 di RSUD Bali Mandara : sebuah studi pendahuluan  (Mardewi dan Yustiani, 2021)	Hasil laboratorium didapatkan jumlah trombosit sebagian besar pasien memiliki nilai yang normal. Jumlah trombosit normal diantara 150.000-450.000.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tujuan penelitian. Pada penelitian ini bertujuan mengetahui gambaran hasil laboratorium pasien Covid-19 yang dirawat di rumah Sakit Bali Mandara</li> <li>- Variabel yang diteliti. Pada penelitian tidak hanya meneliti trombosit saja, tetapi juga komponen darah lainnya</li> </ul>
4	<i>Blood Smear Profile of Patients with Dengue Hemorrhagic Fever in Bali Royal Hospital</i>  (Adnyana <i>et al.</i> , 2021)	Hasil penelitian jumlah trombosit pada 37 pasien DBD di Rumah Sakit Royal Bali pada hari ke-3 cenderung lebih rendah dari normal yaitu $< 150 \times 10^3 / \mu\text{L}$ dengan frekuensi 21 orang (56,77%). Pada hari ke-6 jumlah trombosit cenderung meningkat dan tergolong nilai normal (150-440) dengan frekuensi sebanyak 28 orang (75,67%), sedangkan pada hari ke-9 frekuensi trombosit normal mencapai 36 orang (97,29%).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tujuan penelitian. Pada penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan menggambarkan apusan darah tepi penderita DBD di Bali Royal Hospital</li> <li>- Variabel yang diteliti. Pada penelitian tidak hanya meneliti trombosit saja, tetapi juga komponen darah lainnya</li> <li>- Analisis data. Pada penelitian menggunakan analisis ANOVA serta uji BNT.</li> </ul>

**Tabel 1.** Lanjutan

No.	Judul	Hasil	Perbedaan
5	<i>Clinical and Laboratory Characteristics of Patients with Dengue Hemorrhagic Fever Manifestations and Their Transfusion Profile</i>  (Fujimoto dan Koifman, 2014)	Hasil penelitian pada 193 pasien rawat inap didapatkan jumlah rata-rata trombosit adalah $26,4 \times 10^9$ dengan nilai minimum $<1 \times 10^9$ . Jumlah rata-rata trombosit setelah keluar dari rumah sakit adalah $111,2 \times 10^9$ .	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tujuan penelitian. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi manifestasi klinis dan laboratorium pasien DBD yang dirawat ICU di Rio Branco, AC, Brazil, serta untuk menggambarkan karakteristik transfusi pasien dan mengidentifikasi kemungkinan faktor prognostik</li> <li>- Metode penelitian. Metode yang digunakan adalah retrospektif.</li> <li>- Variabel yang diteliti. Pada penelitian tidak hanya meneliti profil trombosit tetapi juga komponen darah lainnya.</li> </ul>

## 1.5 Manfaat Penelitian

### 1.5.1 Bagi Peneliti

Menambah pengalaman dan pengetahuan tentang perbedaan profil jumlah trombosit antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan DBD.

### 1.5.2 Bagi Layanan Kesehatan

Menambah wawasan dan pengetahuan mengenai perbedaan profil jumlah trombosit antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien DBD sehingga dapat dijadikan referensi untuk pengembangan ilmu pengetahuan di masa yang akan datang.

### **1.5.3 Bagi Masyarakat**

Meningkatkan ilmu pengetahuan mengenai perbedaan profil jumlah trombosit pada pasien terkonfirmasi Covid-19 dan pasien DBD sehingga dapat berdampak pada tingkat kesehatan masyarakat.

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Telaah Pustaka

#### 2.1.1 Covid-19

##### 2.1.1.1 Definisi

Covid-19 atau *Coronavirus Infection Disease* 2019 merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus corona baru. Virus ini diklasifikasikan sebagai *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (Badan Perencanaan Pembangunan Nasional, 2021). Virus ini dinamai SARS-CoV-2 karena memiliki kesamaan dengan SARS-CoV dengan homologinya yang tinggi sebesar 80% dan menyebabkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) serta kematian yang tinggi (Yuki, Fujiogi dan Koutsogiannaki, 2020). Virus SARS-CoV-2 menyerang sistem pernapasan individu yang terinfeksi sehingga menimbulkan penyakit pernapasan ringan hingga sedang. Prognosis penyakit ini bergantung pada seberapa berat infeksi (WHO, 2022a).

Persamaan SARS-CoV-2 dengan SARS-CoV terletak pada protein trimetrik transmembrannya. Protein ini memiliki karakteristik dalam pengikatan dan fusi partikel virus ke permukaan membran sel inang. SARS-CoV dan SARS-CoV-2 memiliki protein spike (S) yang bertanggung jawab atas pelekatan pada reseptor ACE2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*) pada sel inang. ACE2 banyak diekspresikan di sel epitel paru-paru dan beberapa di jaringan lain. Perbedaannya adalah SARS-CoV-2 membutuhkan bantuan TMPRSS2 (*Transmembrane Protein Serine 2*) untuk pelekatan proteinnya pada reseptor ACE2 (Tsatsakis *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 pertama kali ditemukan di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada Januari 2020 (Ciotti *et al.*, 2020). Virus ini cepat menyebar ke daerah-daerah sekitarnya hingga Maret 2022 hanya delapan negara di dunia yang tidak terinfeksi SARS-CoV-2 (WHO, 2022b). Virus ini terutama ditularkan dari orang ke orang. Penularannya melalui droplet yang biasanya menyebar melalui batuk dan bersin. Selain itu, penularan SARS-CoV-2 dimungkinkan melalui aerosol dibuktikan dengan adanya partikel infeksius dari virus ini di dalam aerosol hingga 3 jam atau lebih. Kontak langsung dengan permukaan yang terinfeksi juga dapat menjadi media penularan. Penyebarannya dimungkinkan karena kemampuan partikel infeksius virus untuk tetap berada di permukaan dalam jangka waktu

tertentu. Penemuan terbaru menunjukkan penularan juga dapat melalui fekal-oral (Tsatsakis *et al.*, 2020).

### 2.1.1.2 Klasifikasi

Sejak awal pandemi, SARS-CoV-2 memiliki beberapa varian yang muncul satu per satu. Seperti virus RNA lainnya, SARS-CoV-2 rentan terhadap evolusi genetik saat beradaptasi dengan sel inang dengan bermutasi dari waktu ke waktu. Hasil dari mutasi tersebut memunculkan beberapa varian yang memiliki karakteristik berbeda dari *strain* leluhurnya (Aleem, Samad, dan Vaqar 2022). Seiring munculnya beberapa varian, CDC dan WHO mengklasifikasikannya menjadi *Variant Being Monitored* (VBM), *Variant of Interest* (VOI), *Variant of Concern* (VOC) dan *Variant of High Consequence* (VOHC) (CDC, 2021).

*Variant Being Monitored* (VBM) adalah varian yang datanya menunjukkan adanya potensi atau dampak yang jelas pada tindakan medis yang disetujui atau disahkan atau yang telah dikaitkan dengan penyakit yang lebih parah atau peningkatan penularan tetapi tidak lagi terdeteksi atau peredaran yang rendah. Varian ini merupakan penurunan daftar dari VOI atau VOC. VBM tidak menimbulkan risiko signifikan terhadap kesehatan masyarakat. Varian ini terus dipantau secara ketat untuk mengidentifikasi perubahan dalam proporsinya dan data baru terus dianalisis. VBM meliputi Alpha (B.1.1.7 dan garis keturunan Q), Beta (B.1.351 dan garis keturunan), Gamma (P.1 dan garis keturunan), Epsilon (B.1.427 dan B.1.429), Eta (B.1.525), Lota (B.1.525), Kappa (B.1.617.1), 1.617.3, Mu (B.1.621, B.1.621.1), dan Zeta (P.2) (CDC, 2021). Dilansir dari situs Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada Mei 2021, Varian Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), dan B1.617 masuk ke Indonesia.

Alpha atau yang disebut GRY adalah varian yang pertama kali dilaporkan di Inggris Raya pada akhir Desember 2020 (Aleem *et al.*, 2022). Pada tanggal 29 Desember 2020, Alpha dimasukkan dalam kategori VOC. Setelah itu, pada tanggal 21 September 2021, jenis ini dimasukkan dalam kategori VBM. Alpha dilaporkan pertama kali di Sumatra, Indonesia, pada Mei 2021 (Putri, 2022). Alpha memiliki silsilah pango B.1.1.7 dan garis keturunan Q (CDC, 2021). Varian B.1.1.7 mengalami tujuh belas mutasi pada genom virus, delapan mutasi terdapat pada protein-S. Dilaporkan di Inggris, varian ini 43%-82% lebih mudah menular daripada varian sebelumnya. Begitu juga di Amerika, varian ini

dilaporkan lebih meningkatkan keparahan penyakit pada pasien dibandingkan dengan varian lain (Aleem *et al.*, 2022).

Beta atau disebut juga GH501Y.V2 adalah varian yang memiliki silsilah pango B.1.351 dan garis keturunan (CDC, 2021). Varian ini dilaporkan di Afrika Selatan pada Desember 2020 (Aleem *et al.*, 2022). Beta kemudian ditetapkan sebagai VOC pada tanggal 29 Desember 2020 dan ditetapkan sebagai VBM pada tanggal 21 September 2021 (CDC, 2021). Beta dilaporkan di Bali, Indonesia, pada Mei 2021 (Putri, 2022). Varian ini mengalami sembilan mutasi, tiga mutasi diantaranya terletak di *Receptor-Binding Domain* (RBD). Beta dilaporkan memiliki peningkatan risiko penularan dan penurunan netralisasi dengan terapi antibodi monoklonal, serum konvalesen, dan serum pasca vaksinasi (Aleem *et al.*, 2022).

*Variant Being Monitored* (VBM) memiliki mutasi pada RBD yang berdampak pada peningkatan afinitas protein ke reseptor ACE2 sehingga meningkatkan perlekatan virus sebelum masuk ke dalam sel inang. Peningkatan mencapai sepuluh kali lebih banyak daripada *strain* leluhur. Sedangkan mutasi pada protein-S kaitannya dengan penghapusan N501Y. Mutasi ini berdampak pada penurunan afinitas protein-S ke reseptor ACE2 sehingga terjadi penurunan perlekatan virus dan masuknya virus ke sel inang (Aleem *et al.*, 2022).

*Variant of Interest* (VOI) adalah varian yang dikaitkan dengan perubahan pada pengikatan reseptor, pengurangan netralisasi oleh antibodi yang dihasilkan dari paparan infeksi atau vaksinasi sebelumnya, pengurangan dalam perbaikan saat dilakukan pengobatan, dampak diagnostik potensial, atau prediksi peningkatan dalam penularan atau keparahan penyakit. VOI memiliki penanda genetik spesifik yang akan memengaruhi transmisi, diagnostik, terapeutik, atau pelepasan antibodi. Varian ini memerlukan beberapa tindakan yang tepat untuk menilai seberapa mudah virus menyebar, tingkat keparahan penyakit, dan kemanjuran terapi. Saat ini tidak ada varian SARS-CoV-2 yang ditetapkan sebagai VOI (CDC, 2021).

*Variant of Concern* (VOC) dibentuk karena dampaknya terhadap kesehatan masyarakat (Aleem *et al.*, 2022). Varian ini dikaitkan dengan peningkatan penularan, keparahan penyakit (peningkatan rawat inap atau kematian), pengurangan signifikan dalam netralisasi oleh antibodi yang didapatkan ketika mengalami infeksi atau vaksinasi sebelumnya, pengurangan efektivitas dalam

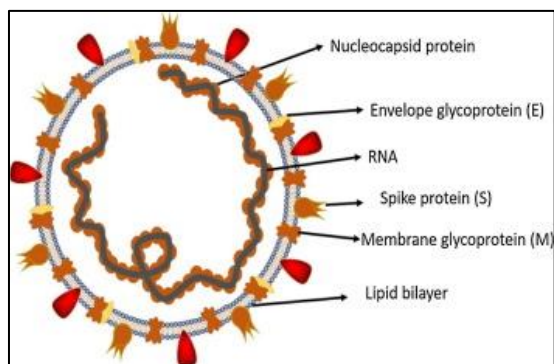
pengobatan atau vaksin, atau kegagalan deteksi diagnostik. VOC meliputi Delta dan Omicron. Kedua varian tersebut adalah varian kategori VOC yang masuk ke Indonesia (Putri, 2022).

Delta adalah varian yang memiliki silsilah pango B.1.617.2 dan silsilah AY (CDC, 2021). Varian ini pertama kali dilaporkan di India pada Desember 2020 (Aleem *et al.*, 2022). Delta masuk ke Indonesia pada Mei 2021 dan dilaporkan pertama kali di Kudus dan Jakarta (Putri, 2022). Delta dikaitkan dengan penyebaran yang tinggi, rentan terhadap perawatan antibodi monoklonal *Emergency Use Authorization* (EUA), dan pengurangan netralisasi dengan serum setelah vaksinasi (CDC, 2021). Varian ini mencakup sepuluh mutasi pada protein-S (Aleem *et al.*, 2022).

Omicron adalah varian yang pertama kali dilaporkan di Afrika Selatan pada November 2021 (Aleem *et al.*, 2022). Omicron masuk ke Indonesia pada Desember 2021 di Jakarta (Putri, 2022). Varian ini memiliki silsilah B.1.1.529 dan BA. Omicron dapat cepat dikategorikan sebagai VOC karena mengalami lebih dari tiga puluh mutasi pada protein-S disertai dengan peningkatan tajam dalam jumlah kasus yang terjadi di Afrika Selatan. Omicron menunjukkan peningkatan 13 kali lipat dalam infektivitas virus dan dua kali lebih menular daripada varian Delta (Aleem *et al.*, 2022). Varian ini memiliki potensi dalam pengurangan netralisasi oleh beberapa perawatan antibodi monoklonal EUA dan pengurangan netralisasi dengan serum setelah vaksinasi (CDC, 2021).

*Variant of High Consequence* (VOHC) adalah varian yang dilakukan pencegahan atau tindakan (*medical countermeasures*) medis dapat secara signifikan mengurangi efektivitas terhadap varian sebelumnya. Dampak terhadap *medical countermeasures*, yaitu kegagalan dalam pelaksanaan diagnosis, bukti penurunan efektivitas vaksin atau tingkat perlindungan yang lebih rendah dari vaksin, penurunan signifikan efektivitas penggunaan EUA, dan peningkatan keparahan penyakit (pasien rawat inap atau kematian). Saat ini tidak ada varian SARS-CoV-2 yang ditetapkan sebagai VOI (CDC, 2021).

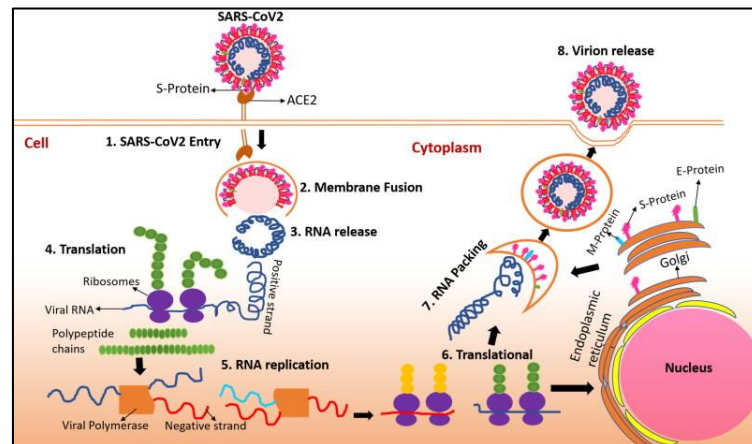
### 2.1.1.3 Patofisiologi



**Gambar 1.** Struktur SARS-CoV-2 (Shereen *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 sebagai etiologi dari Covid-19 termasuk dalam jenis Coronavirus. Coronavirus adalah virus RNA yang dapat menyebabkan penyakit seperti flu biasa, *severe acute respiratory syndrome* (SARS), dan *Middle East respiratory syndrome* (MERS) (Boopathi, Poma dan Koldanaivel, 2020). Virus ini memiliki rantai tunggal yang besar dan memiliki selubung pada strukturnya. Coronavirus banyak ditemukan pada manusia dan mamalia lain (Wiersinga *et al.*, 2020).

Coronavirus memiliki genom virus yang terdiri dari 30.000 nukelotida. Selain itu, virus ini memiliki empat protein struktural, yaitu Nukleokapsid (N), protein Membran (M), protein Spike (S), dan protein Envelop (E) serta beberapa protein non-struktural (nsp). Kapsid adalah cangkang protein yang di dalamnya terdapat inti kapsid atau protein-N. Protein-N melapisi genom RNA virus yang berfungsi dalam replikasi dan transkripsi. Protein-M banyak terletak di permukaan virus dan berfungsi sebagai pengatur utama untuk perakitan virus corona. Selain protein-M, protein-S juga terintegrasi di atas permukaan virus yang menjadi mediasi perlekatan virus ke reseptor permukaan sel inang kemudian terjadi fusi dan virus dapat masuk ke dalam sel inang. Protein-E adalah protein membran yang berfungsi dalam perakitan virus (Boopathi *et al.*, 2020).



**Gambar 2.** Mekanisme masuknya Covid-19 dan replikasi virus serta pengemasan RNA virus dalam sel manusia (Boopathi *et al.*, 2020).

Berbeda dari jenis Coronavirus lain, SARS-CoV-2 memiliki diameter 60-140 nm. Selain itu, SARS-CoV-2 dapat menginfeksi sel inang baru dan dianggap sebagai reservoir alami, yaitu kelelawar. SARS-CoV-2 menginfeksi sel inang khususnya manusia melalui protein-S yang mengikat reseptor enzim ACE2. Masuknya virus ke dalam sel inang dibantu oleh TMPRSS2 yang ada di sel inang. ACE2 banyak diekspresikan di sel epitel alveolar tipe II (Wiersinga *et al.*, 2020). Setelah pelekatan protein-S SARS-CoV-2 pada ACE2 kemudian virus ini akan mengalami endositosis. Perubahan konformasi pada protein-S diikuti oleh proteolisis *cathepsin L* melalui protease intraseluler dan aktivasi mekanisme fusi membran dalam *endosome* menyebabkan *endosome* terbuka untuk melepaskan virus ke dalam sitoplasma. Setelah itu, terjadi *uncoating* nukleokapsid (N) virus oleh *proteasome* dan materi genetik virus RNA untai tunggal dilepaskan. Proses replikasi dan transkripsi yang dimediasi oleh *Replication/Transcription Complex* (RTC) selanjutnya dilakukan. Setelah itu, terbentuklah protein replika sebagai hasil terjemahan dari genom RNA positif yang digunakan sebagai cetakan untuk menghasilkan genom *full-length* tambahan. Selain itu, protein virus struktural dan *enkapsidasi* genom disintesis di sitoplasma kemudian dimasukkan ke dalam Retikulum Endoplasma (RE) dan dikirimkan ke *Endoplasmic Reticulum-Golgi intermediate Compartment* (ERGIC) untuk dirakit menjadi virion baru. Virion baru yang dihasilkan kemudian mengalami eksositosis dan dapat menginfeksi sel lain (Boopathi *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 yang berhasil masuk ke dalam sel inang, khususnya sel alveolar paru, akan menghancurkan sel yang dimasuki. Sel epitel, makrofag

alveolar, dan sel dendritik (DC) adalah tiga komponen utama untuk imunitas bawaan di jalan napas. DC yang terletak di bawah epitel dan makrofag yang terletak di sisi apikal epitel berfungsi sebagai sel imun bawaan sampai imunitas adaptif terlibat (Boopathi *et al.*, 2020). Imunitas adaptif melibatkan respon dan aktivasi sel T. Respon imun sel paru terhadap SARS-CoV-2 menghasilkan sitokin-sitokin proinflamasi tingkat tinggi, seperti interleukin (IL)-6, IL-10, *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), monosit *chemoattractant* protein 1 (MCP1), *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (G-CSF) dan *Macrophage Inflammatory Protein* (MIP)1 $\alpha$ . Kadar IL-6 yang tinggi pada pasien Covid-19 dikaitkan dengan prognosis dan keparahan kondisi klinisnya. Semakin tinggi kadarnya semakin buruk prognosis dan keparahan kondisi klinisnya. Produksi IL-6 yang meningkat karena presentasi tinggi dari monosit inflamasi spesifik CD14<sup>+</sup> dan CD16<sup>+</sup> sebagai penghasil IL-6. Peran sel T lainnya, seperti neutrofil menginfiltrasi sel epitel yang terinfeksi dan menyebabkan cedera paru. Selain itu, sel T sitotoksik yang teraktivasi akibat adanya sel imun adaptif juga berperan dalam cedera paru. Respon imun yang destruktif pada akhirnya menyebabkan ARDS dan *Multi-Organ Dysfunction Syndrome* (MODS) (Tsatsakis *et al.*, 2020).

#### **2.1.1.4 Tanda dan Gejala**

Pasien Covid-19 mengalami berbagai manifestasi klinis, dari tanpa gejala hingga penyakit kritis. Setiap individu dapat mengalami gejala yang berbeda sesuai dengan kondisinya masing-masing (NIH, 2021). Waktu yang dibutuhkan dari pemaparan hingga timbulnya gejala sekitar 2-7 hari (Wiersinga *et al.*, 2020). Secara umum, keparahan penyakit dikategorikan menjadi infeksi tanpa gejala atau asimtomatik, penyakit ringan, penyakit sedang, penyakit berat, dan penyakit kritis (NIH, 2021).

Infeksi tanpa gejala atau asimtomatik adalah individu yang dites positif SARS-CoV-2 menggunakan tes virologi tetapi tidak memiliki gejala yang menunjukkan Covid-19. Penyakit ringan adalah individu yang memiliki salah satu dari berbagai tanda dan gejala Covid-19 seperti demam, batuk, sakit tenggorokan, malaise, sakit kepala, nyeri otot, mual muntah, diare, kehilangan rasa dan penciuman tetapi tidak memiliki sesak napas, dispnea, atau pencitraan dada abnormal. Penyakit sedang adalah individu yang menunjukkan tanda dan gejala penyakit pernapasan bagian bawah selama penilaian klinis atau

pencitraan dan memiliki saturasi oksigen ( $SpO_2$ ) 94% pada udara kamar. Penyakit berat adalah individu yang memiliki  $SpO_2 < 90\%$  pada udara kamar, rasio tekanan parsial oksigen arteri terhadap fraksi oksigen inspirasi ( $PaO_2/FiO_2$ )  $< 300$  mmHg, laju pernapasan  $>30$  kali/menit, atau infiltrat paru  $>50\%$ . Penyakit kritis adalah individu yang mengalami gagal napas, syok septik, dan/atau disfungsi organ multipel (NIH, 2021).

Individu yang terkena Covid-19 umumnya mengalami gejala ringan (Wiersinga *et al.*, 2020). Studi lain menyebutkan bahwa sekitar 80% kasus akan muncul dengan gejala ringan atau tanpa gejala, sementara 20% akan memiliki perjalanan penyakit yang lebih parah dan memerlukan rawat inap, sekitar 5% diantaranya memerlukan perawatan ICU (Tsatsakis *et al.*, 2020). Awalnya, Covid-19 ditandai dengan trias demam, batuk, dan sesak napas. CDC kemudian menambahkan menggigil, nyeri otot, sakit kepala, sakit tenggorokan, dan hilangnya rasa atau bau ke gejala awal (Mesquita *et al.*, 2021). Menurut penelitian Wiersinga *et al.* (2020), gejala yang paling umum pada pasien Covid-19 rawat inap adalah demam (90%), batuk kering (60%-86%), sesak napas (53%-80%), kelelahan (38%), mual/muntah atau diare (15%-39%), mialgia (15%-44%), disfungsi penciuman dan/atau pengecapan (64%-80%), dan anosmia atau ageusia (3%).

Menurut Mesquita *et al.* (2021) demam adalah gejala yang paling umum terjadi pada pasien Covid-19. Gejala ini dapat ditemukan 58,66% dari pasien Covid-19. Demam menjadi suatu tanda dari respon organisme terhadap molekul asing yang memengaruhi pusat pengatur suhu tubuh. Jika dibandingkan dengan anggota lain dari penyakit yang disebabkan virus corona, demam pada Covid-19 lebih jarang terjadi.

Batuk adalah manifestasi paling umum kedua setelah demam, ditemukan 54,52% dari pasien Covid-19. Gejala ini dikaitkan dengan penularan virus melalui droplet pernapasan. Refleks batuk yang terjadi dapat meningkatkan pelepasan cairan dan partikel dari saluran napas, cairan yang keluar inilah yang menjadi media penularan SARS-CoV-2. Refleks batuk terjadi akibat adanya iritasi seperti akumulasi cairan, *postnasal* drip, dan patogen serta proses inflamasi. Selain batuk, gejala lain yang berkaitan dengan saluran napas juga ditemukan, seperti bersin, hidung tersumbat, dan sakit tenggorokan (Mesquita *et al.*, 2021).

Manifestasi pada urutan ketiga adalah dispnea, ditemukan 30,82% pasien yang mengalami gejala ini. Dispnea dikaitkan dengan keparahan kondisi pasien Covid-19 (Mesquita *et al.*, 2021). Pneumonia dengan dispnea disertai hipoksia yang berkembang 5-7 hari setelah munculnya gejala pertama dikaitkan dengan perjalanan Covid-19 yang parah (Tsatsakis *et al.*, 2020). Sebagian pasien keparahan disertai dengan adanya penyakit penyerta, seperti hipertensi, diabetes, dan gangguan kardiovaskular. Selain dikaitkan dengan keparahan, dispnea juga dikaitkan dengan gejala lain, yaitu kelelahan. Kelelahan dan dispnea dihubungkan dengan peningkatan *viral load* dan respon imun terhadap infeksi. Selain itu juga dihubungkan dengan jumlah produksi energi yang tidak mencukupi untuk kebutuhan metabolisme yang diperlukan (Mesquita *et al.*, 2021).

Gejala neurologis merupakan manifestasi umum yang sering terjadi pada 20,82% pasien Covid-19. Gejala neurologis meliputi anosmia/hiposmia dan disgeusia. Munculnya gejala dikaitkan dengan proses neuroinvasif. Selain itu, neuroinvasif dikaitkan dengan perkembangan gagal napas pada beberapa individu (Mesquita *et al.*, 2021).

#### **2.1.1.5 Penegakan Diagnosis**

Covid-19 dapat ditegakkan dengan melihat kondisi klinis dan dilakukan pemeriksaan RT-PCR (*Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction*) (Kemenkes RI, 2020). Pemeriksaan ini tidak diperlukan tes diagnostik tambahan. Namun, pemeriksaan tambahan diperlukan untuk manajemen pada pasien Covid-19. RT-PCR termasuk dalam NAAT (*Nucleid Acid Amplification Testing*) dan berfungsi dalam mendeteksi RNA SARS-CoV-2 dari saluran pernapasan bagian atas. Pengambilan spesimen dapat dilakukan dengan usap nasofaring, usap hidung dari kedua nares anterior, usap *mid-turbinate* hidung, cuci/aspirasi hidung atau nasofaring, usap orofaringeal, atau spesimen air liur. Pengambilan spesimen sesuai lokasi dan orang yang mengambil spesimen. Pengambilan spesimen orofaring kurang disarankan daripada pengambilan spesimen dengan cara lain karena menunjukkan sensitivitas yang lebih rendah (Caliendo dan Hanson, 2022).

Pasien Covid-19 dapat terdeteksi RNA SARS-CoV-2 pada spesimen yang diambil selama berminggu-minggu setelah timbulnya gejala. Hal ini disebut

sebagai hasil NAAT positif. Namun, deteksi yang berkepanjangan tidak selalu menunjukkan infeksi yang sedang berlangsung. Hasil NAAT awal negatif atau RNA SARS-CoV-2 tidak terdeteksi pada spesimen yang diambil dapat menjadi hasil negatif palsu apabila ada gejala yang menunjukkan Covid-19 tetapi tidak ada penyebab yang jelas. Jika hal tersebut terjadi, perlu dilakukan pemeriksaan ulang, 24-48 jam setelah tes awal. Pada pasien rawat inap dapat dilakukan pengambilan spesimen dari saluran napas bagian bawah juga dapat dilakukan. Pengambilan dapat menggunakan sputum ekspektorasi pada pasien dengan batuk produktif dan aspirasi trakea atau *lavage* bronkoalveolar pada pasien yang diintubasi. Selain itu, temuan laboratorium dan pencitraan yang khas dapat mendukung diagnosis klinis Covid-19 apabila hasil negatif (Caliendo dan Hanson, 2022).

Pada kondisi tertentu, tes yang mendeteksi antigen SARS-CoV-2 dapat dilakukan. Namun, tes ini kurang sensitif dibandingkan dengan NAAT tetapi memiliki spesifitas yang tinggi jika dibandingkan dengan NAAT. Tes ini dapat dilakukan dalam berbagai kondisi, seperti menjadi alternatif diagnosis pada tahap awal infeksi (5-7 hari pertama gejala). Tes antigen positif diartikan sebagai indikasi infeksi SARS-CoV-2 dan tes antigen negatif dapat menunjukkan hasil negatif palsu dan umumnya harus dikonfirmasi menggunakan NAAT, kecuali jika kecurigaan klinisnya rendah. Pengonfirmasian NAAT dilakukan dalam waktu 48 jam atau dilakukan tes antigen ulang setiap 3-7 hari selama 14 hari untuk mengkonfirmasi hasil negatif (Caliendo dan Hanson, 2022).

Kondisi lain adalah tes antigen dapat dijadikan untuk mengevaluasi SARS-CoV-2 setelah kontak dengan individu yang terinfeksi Covid-19. Tes antigen dilakukan setelah 5-7 hari pasca paparan. Tes antigen positif pada kasus ini menunjukkan infeksi. Namun, apabila hasilnya negatif perlu dipantau untuk kondisi klinis, apabila kondisi dicurigai perlu dilakukan pengujian tambahan seperti NAAT. Selain itu, tes antigen juga dapat dilakukan pada kondisi yang membutuhkan hasil cepat seperti skrining di tempat berkumpul dan pengujian sebelum acara atau pertemuan (Caliendo dan Hanson, 2022).

#### **2.1.1.6 Pemeriksaan Penunjang**

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk Covid-19 adalah pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologi (Kemenkes RI, 2020).

Pemeriksaan laboratorium dapat digunakan sebagai pemeriksaan untuk pemantauan yang dilakukan setiap 1-3 hari dan disesuaikan dengan kondisi klinis (Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19, 2020). Pemeriksaannya meliputi darah lengkap/darah rutin, LED, gula darah, ureum, kreatinin, SGOT, SGPT, natrium, kalium, klorida, analisis gas darah, prokalsitonin, PT, APTT, waktu perdarahan, bilirubin direk, bilirubin indirek, bilirubin total, dan/atau semua jenis kultur MO (aerob) dengan resistensi anti HIV (Kemenkes RI, 2020).

Pada penelitian Pourbagheri-Sigaroodi *et al.* (2020), menunjukkan pemeriksaan hematologi (*complete blood count*) pada pasien Covid-19 menunjukkan limfopenia, peningkatan jumlah neutrofil, dan trombositopenia ringan. Selain itu, pada pemeriksaan laboratorium lainnya menunjukkan peningkatan waktu protrombin (PT), aPTT, dan D-dimer. Parameter biokimia fungsi hati juga mengalami peningkatan.

Pemeriksaan radiologi terdiri atas foto toraks dan CT-scan toraks. Foto toraks memiliki sensitifitas yang lebih rendah dibandingkan CT-scan toraks, tetapi dapat digunakan sebagai modalitas lini pertama pada pasien yang dicurigai Covid-19 atau untuk mengevaluasi pasien kritis yang tidak dapat dilakukan CT-scan. Pada pasien Covid-19, umumnya gambaran foto toraks berupa konsolidasi atau infiltrat dengan predileksi dominan di lapang bawah, perifer, bilateral (Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19, 2020).

CT-scan toraks dilakukan pada pasien yang dicurigai Covid-19 tetapi gambaran yang ditemukan pada foto toraks tidak khas atau meragukan. Pada pasien Covid-19, gambaran berupa *ground glass opacities* (GGO), *crazy paving appearance*, konsolidasi, penebalan bronkovaskular atau *traction bronchiectasis* dengan predileksi di basal, perifer, dan bilateral. CT-scan toraks yang dilakukan umumnya tanpa menggunakan kontras (Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19, 2020). Pemeriksaan penunjang yang dibutuhkan dalam penegakan diagnosis dan berkaitan dengan kondisi klinis disajikan dalam tabel berikut.

**Tabel 2.** Pemeriksaan penunjang yang dibutuhkan berdasarkan kriteria gejala (Kemenkes RI, 2021)

Kriteria Gejala	Pemeriksaan
Tanpa gejala (asimtomatik)	Tidak membutuhkan pemeriksaan penunjang tambahan
Sakit ringan	Pemeriksaan darah perifer lengkap

**Tabel 2.** Lanjutan (Kemenkes RI, 2021)

Kriteria Gejala	Pemeriksaan
Sakit sedang	Pemantauan laboratorium darah perifer lengkap dengan hitung jenis, bila memungkinkan ditambahkan dengan CRP, analisis gas darah, gula darah sewaktu, SGOT/SGPT, ureum, kreatinin, d-dimer, ferritin, troponin, IL-6, NT proBNP, dan foto toraks secara berkala
Sakit berat atau kritis	Pemantauan laboratorium darah perifer lengkap dengan hitung jenis, bila memungkinkan ditambahkan dengan CRP, analisis gas darah, gula darah sewaktu, SGOT/SGPT, ureum, kreatinin, d-dimer, ferritin, troponin, IL-6, NT proBNP, CK-CKMB, dan foto toraks serial bila perburukan

### 2.1.1.7 Prognosis dan Komplikasi

Covid-19 menyebabkan beragam gejala dari yang ringan hingga yang kritis. Mayoritas pasien yang terinfeksi tidak memerlukan rawat inap, sebagian kecil lainnya mengalami gejala yang lebih parah yang memerlukan rawat inap dan kemungkinan mengalami komplikasi (Trougakos *et al.*, 2021). Umumnya, SARS-CoV-2 menyerang sistem pernapasan dan memberikan gambaran pneumonia termasuk demam, batuk kering, sakit tenggorokan, sakit kepala, kelelahan, mialgia, dan sesak napas. Manifestasi pada pasien yang terinfeksi berkisar dari pneumonia ringan hingga pneumonia sedang. Pneumonia sedang meliputi hipoksia yang membutuhkan rawat inap. Penyakit kritis juga bisa terjadi yang menyebabkan disfungsi multiorgan dan kemungkinan terjadi kematian (Kordzadeh-Kermani, Khalili dan Karimzadeh, 2020).

Kematian mungkin dapat terjadi pada pasien Covid-19. Hal tersebut dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti usia, pasien dengan penyakit komorbid, dan tingkat keparahan penyakit. Selain itu, jenis kelamin juga termasuk dalam faktor yang memengaruhi. Data epidemiologis Cina menunjukkan bahwa laki-laki memiliki risiko lebih besar untuk perkembangan penyakit menjadi lebih parah dibandingkan dengan wanita. Penyakit komorbid yang berpengaruh adalah penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal kronis, penyakit paru-paru kronis, diabetes, dan keganasan. Keparahan biasanya terjadi pada organ paru-paru, jantung, dan ginjal (Kordzadeh-Kermani, Khalili dan Karimzadeh, 2020).

Kematian pasien Covid-19 meningkat hingga 49% pada pasien yang mengalami pengembangan ARDS. Pola patologis ARDS seperti kerusakan alveolar difus, deskuamasi pneumosit, perkembangan membran hialin, edema, dan infiltrasi ditemukan pada pasien Covid-19. Hal ini berawal dari invasi SARS-

CoV-2 ke pneumosit yang menyebabkan infiltrasi limfositik (CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup>) disertai dengan tingginya jumlah trombosit yang mengarah pada trombosis. Selain itu, invasi ini menyebabkan penurunan ekspresi ACE2 dan penurunan pembelahan angiotensin-II untuk mengembangkan angiotensin (1-7). Angiotensin (1-7) berfungsi dalam melindungi paru-paru dari kerusakan akibat ARDS. Dampak lainnya adalah peningkatan IL-6, peningkatan Th 17 pada CD4<sup>+</sup> dan sitotoksitas sel CD8<sup>+</sup> yang dispekulasikan merangsang respon imun dan menginduksi *Cytokine Release Syndrome* (CRS) yang akhirnya menimbulkan ARDS dan kegagalan multiorgan (Kordzadeh-Kermani, Khalili dan Karimzadeh, 2020).

Covid-19 tidak hanya memunculkan manifestasi pernapasan, tetapi juga memengaruhi sistem kardiovaskular. Pengembangan ke sistem ini dipengaruhi oleh faktor jenis kelamin khususnya laki-laki, usia lanjut, penyakit komorbid seperti hipertensi, diabetes, obesitas, dan penyakit kardiovaskular atau serebrovaskular yang sudah ada sebelumnya. Komplikasi ini berawal dari rusaknya sel-sel epitel alveoli yang berkembang menjadi gagal napas dan hipoksia. Hipoksia dapat memengaruhi kebutuhan oksigen jaringan yang akan meningkatkan risiko infark miokard dan stroke. Selain itu, infeksi berat memicu respon inflamasi yang berlebihan hingga menyebabkan pelepasan sitokin dalam jumlah besar. Sitokin ini dapat menyebabkan disfungsi kardiomyosit. Sedangkan, pada pasien dengan penyakit komorbid mengalami disregulasi fungsi pada ACE2 yang menyebabkan keparahan pada kardiovaskular. Keparahan dapat berupa aritmia, miokarditis *acute coronary syndrome*, gagal jantung, dan syok kardiogenik (Tsatsakis *et al.*, 2020).

Pasien Covid-19 yang bergejala sering mengalami gangguan ginjal. Gangguan yang dialami seperti proteinuria dan gagal ginjal akut. SARS-CoV-2 dapat menginfeksi secara langsung sel epitel tubulus ginjal. Hal tersebut dikarenakan sel epitel tubulus ginjal mengekspresikan ACE2 sebagai reseptor penetrasi SARS-CoV-2. Infeksi langsung dan penghancuran sel-sel ginjal oleh SARS-CoV-2 dapat menyebabkan disfungsi ginjal dan mengarah pada gagal ginjal. Selain melalui infeksi secara langsung, kerusakan pada ginjal dapat dimulai dari inflamasi paru yang menghasilkan sitokin dalam jumlah yang banyak atau badai sitokin. Badai sitokin menginduksi perubahan inflamasi di beberapa

jaringan, termasuk ginjal, dan menyebabkan cedera ginjal akut (Tsatsakis *et al.*, 2020).

### 2.1.2 Demam Berdarah Dengue (DBD)

*Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) atau Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Virus dengue*. Virus ini ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* atau nyamuk *Aedes albopictus*. *Virus dengue* termasuk dalam genus *Flavivirus*, keluarga *Flaviviridae*. Pada *Virus dengue* terdapat 4 serotipe, yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4 yang sudah masuk ke Indonesia. DEN-3 adalah serotipe yang paling banyak ditemukan (Yasa, Putra, dan Rahmawati, 2012).

Kasus DBD di Indonesia berfluktuasi setiap tahunnya. Namun, kasusnya cenderung semakin meningkat untuk angka kesakitannya dan semakin luas sebaran wilayah yang terjangkit (Kemenkes RI, 2017). Pada tahun 2017, kasus di Indonesia mencapai 68.407 yang jumlahnya mengalami penurunan signifikan dari tahun 2016, yaitu sejumlah 204.171 kasus. Jawa Barat, Jawa Timur, dan Jawa Tengah menjadi 3 provinsi dengan jumlah kasus tertinggi. Jawa Barat dengan total kasus sebanyak 10.016 kasus, Jawa Timur sejumlah 7.838, dan Jawa Tengah 7.400 kasus (Kemenkes, 2018).

DBD didiagnosis dengan memenuhi berbagai kriteria diagnosis yang dibagi menjadi diagnosis klinis dan diagnosis laboratoris. Berdasarkan diagnosis klinis, diagnosis DBD dapat ditegakkan bila ditemukan manifestasi seperti berikut : 1) Demam 2-7 hari yang timbul mendadak, tinggi, terus menerus. 2) Adanya manifestasi perdarahan baik yang spontan seperti petekie, purpura, ekimosis, epistaksis, perdarahan gusi, hematemesis dan atau melena; maupun berupa uji tourniquet positif.; Trombosit  $\leq 100.000/\text{mm}^3$ . 3) Adanya kebocoran plasma (*plasma leakage*) yang ditandai salah satu atau lebih dari hematokrit/hemokonsentrasi  $\geq 20\%$  dari nilai *baseline* atau penurunan sebesar itu pada fase konvalesens atau efusi pleura, asites, atau hipoproteinemia/hipoalbuminemia (Kemenkes RI, 2017).

Berdasarkan diagnosis laboratoris, kriteria infeksi DBD terdiri atas : 1) *Probable*; jika diagnosis klinis didukung oleh hasil pemeriksaan serologi antidengue serum tunggal dan/atau penderita bertempat tinggal atau pernah berkunjung ke daerah endemis DBD dalam kurun waktu masa inkubasi. 2)

*Confirmed*; jika diagnosis klinis didukung dengan satu atau lebih pemeriksaan Isolasi virus dengue dari serum atau sampel otopsi atau pemeriksaan HI test; terdapat peningkatan titer antibodi 4 kali pada pasangan serum akut dan konvalesen atau peningkatan antibodi IgM spesifik untuk *Virus dengue* atau pada pemeriksaan otopsi jaringan, serum atau cairan serebrospinal (LCS) dengan metode *immunohistochemistry*, *immunofluorescence* menunjukkan hasil positif antigen *Virus dengue* atau pada pemeriksaan serologi berpadangan (ELISA) menunjukkan hasil serokonversi pemeriksaan IgG dan IgM (dari negatif menjadi positif) atau pemeriksaan antigen dengue dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) atau pemeriksaan NS1 dengue menunjukkan hasil positif (Kemenkes RI, 2017).

### **2.1.3 Trombosit**

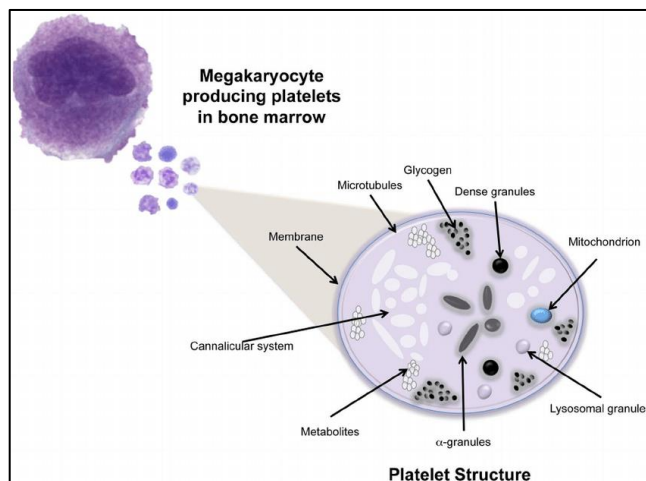
#### **2.1.3.1 Trombosit**

Trombosit adalah sel darah terkecil dengan diameter 2 $\mu$ m dan memiliki inti (Williams dan Sergent, 2021). Trombosit rata-rata berusia 7-10 hari pada manusia. Sel ini beredar dari megakariosit sum-sum tulang. Setelah pembentukannya dari megakariosit, trombosit berada di sirkulasi selama 5-7 hari dan berfungsi sebagai pengatur hemostasis dan trombosis. Perannya penting dalam mengelola integritas pembuluh darah. Selain itu, trombosit juga berperan penting dalam imunitas bawaan, regulasi pertumbuhan tumor dan ekstrasvasasi di pembuluh darah (Holinstat, 2017).

Jumlah trombosit normal adalah 150.000 - 400.000/mm<sup>3</sup>. Apabila jumlahnya di bawah 150.000/mm<sup>3</sup> dapat dikatakan sebagai trombositopenia. Kejadian trombositopenia dapat disebabkan oleh penurunan produksi sum-sum, peningkatan penggunaan perifer, atau peningkatan penyerapan limpa. Umumnya, abnormalnya regulasi trombosit dipengaruhi oleh suatu penyakit (Ghoshal dan Bhattacharyya, 2014; Holinstat, 2017). Penyakit dapat berupa kegagalan sum-sum tulang kongenital seperti anemia Fanconi dan sindrom Wiskott-Aldrich. Penyakit lain dapat berupa kegagalan sum-sum tulang didapat seperti anemia aplastik dan mielodisplasia. Suatu infiltrasi sum-sum seperti neoplastik dan infeksi juga dapat menyebabkan trombositopenia. Selain suatu penyakit, paparan kemoterapi, iradiasi, kekurangan vitamin B12, kekurangan

folat, kekurangan zat besi, dan konsumsi alkohol dapat menjadi pengaruh terjadinya trombositopenia (Meisel *et al.*, 2021; Sianipar, 2014).

### 2.1.3.2 Struktur Trombosit



**Gambar 3.** Struktur trombosit (Zapata, Cox dan Salvato, 2014).

Trombosit terbentuk di sum-sum tulang dan berasal dari fragmentasi megakariosit yang ada di dalamnya. Megakariosit berduplikasi dan menghasilkan sel raksasa di sum-sum tulang. Sel raksasa mengandung organel-organel yang tersusun menjadi domain-domain terpisah yang pada akhirnya akan menjadi trombosit (Williams dan Sergent, 2021).

Trombosit beredar di dalam darah dalam bentuk diskoid. Apabila diaktivasi, trombosit akan mengalami perubahan struktural yang signifikan. Perubahan ini dimediasi oleh aktin dan miosin dalam sitoplasma. Perubahan struktural pada trombosit mengubahnya dari bentuk diskoid menjadi bola kompak dengan ekstensi dendritik. Bentuk ini memungkinkan adanya adhesi trombosit. Adhesi dan agregasi trombosit difasilitasi oleh berbagai reseptor glikoprotein terkait membran (Williams dan Sergent, 2021).

Trombosit adalah sel anuklear yang mengandung RNA, ribosom, mitokondria, dan berbagai granula yang penting dalam menjalankan regulasi trombosit. Granula tersebut meliputi granula, butiran padat, dan lisosom. Granula adalah granula sekretorik paling banyak jumlahnya dan terbesar. Granula mengandung sebagian besar faktor trombosit yang berperan dalam hemostasis (*p*-selectin, *von Willebrand* Faktor dan fibrinogen). Butiran padat adalah butiran terkecil dan mengandung ADP, serotonin, dan kalsium tingkat tinggi. Lisosom

adalah granula yang mengandung enzim hidrolitik (asam fosfatase dan arylsulfatase) (Williams dan Sergent, 2021).

### **2.1.3.3 Fungsi Trombosit**

Trombosit berfungsi dalam pembentukan trombus dan hemostasis. Trombosit bersirkulasi dalam darah dalam bentuk diskoid yang diam tetapi dapat menjadi aktif dengan cara kontak dengan dinding pembuluh darah yang rusak. Kerusakan yang terjadi dapat menyebabkan zat dalam matriks ekstraseluler subendotel yang terpapar seperti faktor kolagen dan *von Willebrand* dapat berikatan dengan reseptor permukaan trombosit. Setelah itu, trombosit akan menempel pada tempat cedera dan pengikatan reseptor akan menyebabkan aktivasi trombosit (Williams dan Sergent, 2021).

Aktivasi trombosit menyebabkan perubahan bentuk pada trombosit dan mulai mengeluarkan isi granula untuk mendorong agregasi trombosit dan pembentukan sumbat trombosit. Trombosit yang aktif akan melepaskan ADP, tromboksan A<sub>2</sub>, dan trombin yang dapat mendorong aktivasi trombosit lainnya. Selain itu, terjadi ekspresi permukaan glikoprotein IIb-IIIa. Protein ini akan mengikat fibrinogen, memungkinkan ikatan silang trombosit dan memediasi agregasi trombosit. Perubahan lainnya adalah ekspresi fosfatidilserin yang menghasilkan muatan negatif pada permukaan trombosit. Muatan ini akan mengumpulkan kompleks faktor pembekuan di permukaan. Setelah itu terbentuklah trombus. Trombus adalah suatu struktur yang terbentuk dari akumulasi trombosit teraktivasi yang dikombinasikan dengan jaring-jaring fibrin yang berikatan silang serta eritrosit dan leukosit yang terperangkap. Trombus yang terbentuk akan mengembalikan integritas struktural dinding pembuluh darah yang rusak dan mencegah kehilangan darah saat pembuluh darah sembuh (Williams dan Sergent, 2021).

Trombosit juga berperan dalam respon inflamasi dan imun. Saat terdapat patogen, leukosit akan direkrut menjadi trombus. Perekrutan melalui interaksi dengan selektin-P dan granula trombosit mengandung berbagai sitokin proinflamasi (Williams dan Sergent, 2021).

### **2.1.3 Hubungan Covid-19 dengan Trombosit**

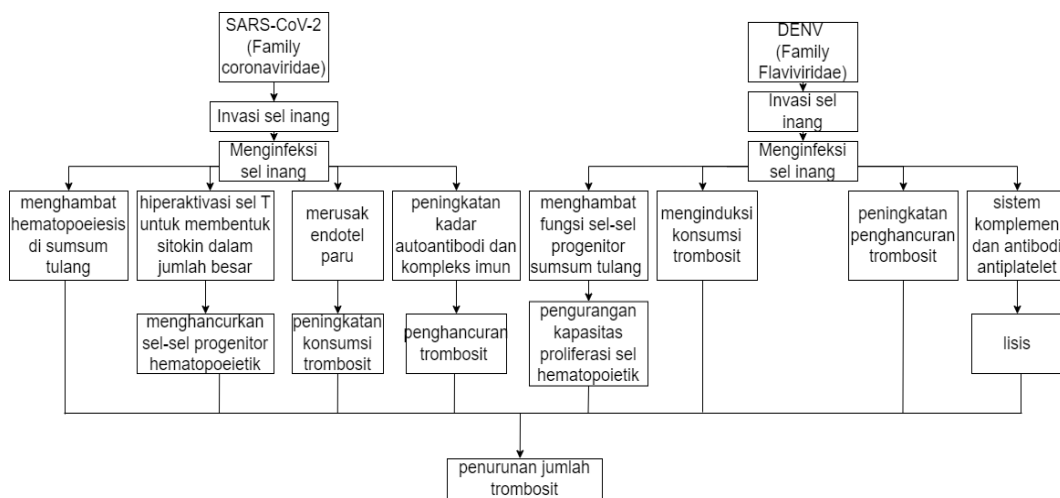
SARS-CoV-2 dapat mengurangi produksi trombosit dengan menghambat hematopoiesis di sum-sum tulang. Selain itu, virus ini dapat menyebabkan

hiperaktivasi sel T untuk membentuk sitokin dalam jumlah besar dan dapat menghancurkan sel-sel progenitor hematopoietik di sum-sum tulang sehingga produksi trombosit menurun. Penurunan trombosit pada Covid-19 juga diakibatkan adanya peningkatan kadar autoantibodi dan kompleks imun yang dipicu oleh SARS-CoV-2. Hal ini mengakibatkan penghancuran trombosit oleh sistem kekebalan tubuh sehingga jumlah trombosit plasma menurun. Selain itu, SARS-CoV-2 secara langsung dapat merusak endotel paru. Kerusakan endotel paru akan memicu pengeluaran sitokin-sitokin yang dapat mengaktifasi trombosit di paru sehingga meningkatkan konsumsi trombosit (Xu *et al.*, 2020).

#### 2.1.4 Hubungan Demam Berdarah Dengue dengan Trombosit

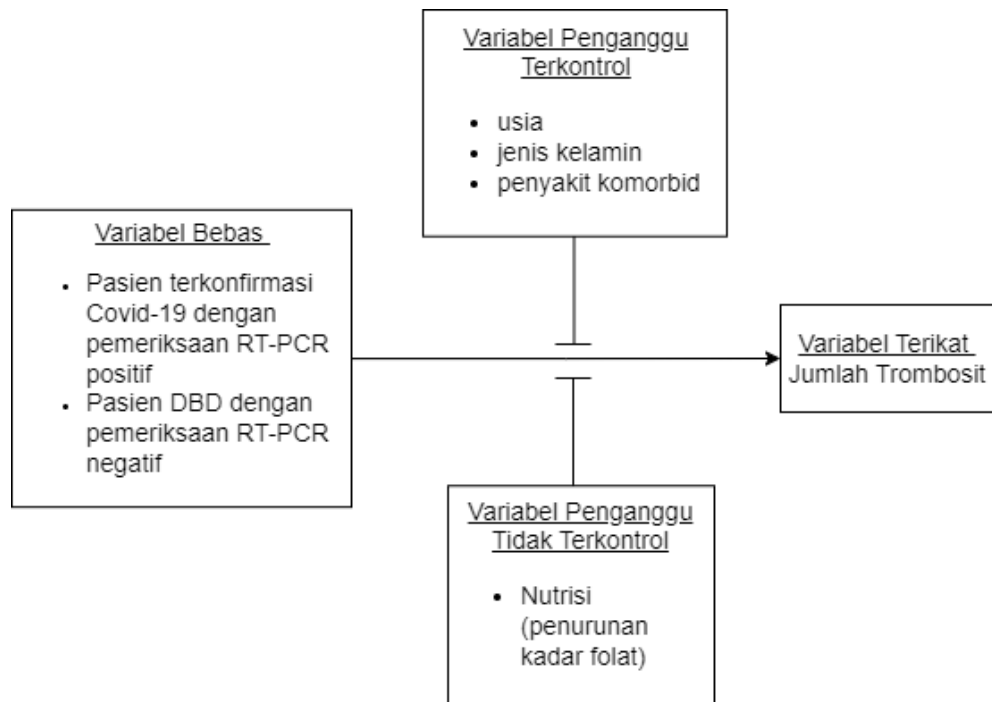
Pada DBD, trombositopenia menjadi salah satu kriteria penegakan diagnosis. Ditegaskan sebagai DBD ketika trombosit  $\leq 100.000/\text{mm}^3$  (Kemenkes RI, 2017). Mekanisme trombositopenia selama infeksi DENV tidak sepenuhnya dipahami. Terdapat beberapa hipotesis yang diusulkan untuk menjelaskan mekanisme tersebut. DENV dapat secara langsung maupun tidak langsung dalam memengaruhi sel-sel progenitor sum-sum tulang. Secara langsung, DENV dapat menghambat fungsi sel-sel progenitor sum-sum tulang untuk mengurangi kapasitas proliferasi sel hematopoietik. Selain itu, DENV juga menginduksi konsumsi trombosit, peningkatan dalam penghancuran trombosit yang dipicu oleh peningkatan apoptosis, dan lisis yang dilakukan oleh sistem komplemen dan keterlibatan antibodi anti trombosit (De Azeredo *et al.*, 2015).

## 2.2 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori Penelitian

### 2.3 Kerangka Konsep Penelitian



**Gambar 5.** Kerangka Konsep Penelitian

### 2.4 Hipotesis

H0 : Tidak terdapat perbedaan profil jumlah trombosit antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien DBD

H1 : Terdapat perbedaan signifikan profil jumlah trombosit antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien DBD

## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **3.1 Jenis dan Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian dengan jenis observasional analitik yang menggunakan metode pengumpulan data secara *cross-sectional*. Data yang digunakan adalah data sekunder dari pasien terkonfirmasi Covid-19 dan pasien DBD yang melakukan pemeriksaan RT-PCR dan pemeriksaan laboratorium jumlah trombosit. Variabel yang diamati ialah jumlah trombosit pasien dengan RT-PCR positif dan negatif. Data didapat secara sekunder dari rekam medis pasien.

### **3.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

#### **3.2.1 Lingkup Tempat**

Pengambilan sampel penelitian akan dilaksanakan di RSUD dr. Soedono Madiun.

#### **3.2.2 Lingkup Waktu**

Penelitian telah dilaksanakan pada bulan September 2021 – September 2022.

### **3.3 Subjek Penelitian**

Penelitian menggunakan populasi target pasien yang berada di RSUD dr. Soedono Madiun sejak tahun 2020 hingga tahun 2021. Populasi terjangkau pada penelitian ini merupakan pasien dengan gejala Covid-19 dan DBD yang menjalani pemeriksaan RT-PCR dan pemeriksaan laboratorium terkait jumlah trombosit di RSUD dr. Soedono Madiun. Kriteria inklusi subjek penelitian ini sebagai berikut : 1) Pasien merupakan pasien RSUD dr. Soedono Madiun. 2) Pasien dengan hasil pemeriksaan RT-PCR positif. 3) Pasien diagnosis DBD dengan hasil pemeriksaan RT-PCR negatif. 4) Pasien yang menjalani pemeriksaan laboratorium. Kriteria eksklusi subjek penelitian ini sebagai berikut : 1) Pasien yang tidak melakukan pemeriksaan RT-PCR dan pemeriksaan laboratorium. 2) Pasien ibu hamil. 3) Pasien Covid-19 dengan penyakit komorbid, seperti kanker, anemia aplastik, myelodysplasia, penyakit imun, *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), sepsis, penyakit infeksi selain Covid-19, penyakit hati kronik, *Thrombotic Microangiopathy* (TMA), *Paroxysmal Nocturnal*

*Hemoglobinuria* (PNH), dan trombositopenia bawaan (Jinna dan Khdanhar, 2021).

### 3.3.1 Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling*. Teknik ini menggunakan seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Populasi diambil selama jangka waktu tertentu hingga memenuhi besar sampel yang ditetapkan (Setia, 2016).

### 3.3.2 Besar Sampel

Rumus besar sampel yang digunakan pada penelitian ini sebagai berikut (Dahlan, 2013) :

$$n_1 = n_2 = 2 \left( \frac{(z\alpha + z\beta)S}{(X_1 - X_2)} \right)^2$$

Keterangan :

n : jumlah sampel

Z $\alpha$  : kesalahan tipe I yang ditetapkan (10%) dan nilai Z $\alpha$  (1,64)

Z $\beta$  : kesalahan tipe II yang ditetapkan (20%) dan nilai Z $\beta$  (0,842)

S : simpangan baku kedua kelompok

X<sub>1</sub>-X<sub>2</sub> : selisih rerata kedua kelompok yang penting secara klinis (220 x 10<sup>3</sup>/L – 192 x 10<sup>3</sup>/L = 28) (Surme *et al.*, 2021)

Nilai simpangan baku gabungan didapatkan dengan dihitung menggunakan rumus simpangan gabungan. Nilai simpangan didapatkan dari penelitian Surme *et al.*, 2021. Rumus simpangan baku gabungan yang digunakan sebagai berikut (Dahlan, 2013) :

$$s = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{(n_1 + n_2 - 2)}}$$

Perhitungan besar sampel sebagai berikut :

$$n = 2 \left( \frac{(1,64 + 0,842)74,19}{28} \right)^2$$

$$n = 86$$

Jadi, jumlah sampel minimal yang dibutuhkan untuk setiap kelompok adalah 86. Besar sampel yang dibutuhkan untuk penelitian ini adalah 172. Menghindari kesalahan dalam penelitian, maka diambil 110 subjek setiap kelompok.

### 3.4 Variabel Penelitian

#### 3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pasien terkonfirmasi Covid-19 dan pasien DBD.

#### 3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah jumlah trombosit.

#### 3.4.3 Variabel Pengganggu Terkontrol

Variabel pengganggu terkontrol pada penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, dan penyakit komorbid.

#### 3.4.4 Variabel Pengganggu Tidak Terkontrol

Variabel pengganggu tidak terkontrol pada penelitian ini adalah nutrisi, khususnya adalah penurunan kadar folat.

### 3.5 Definisi Operasional

**Tabel 3.** Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Hasil Ukur	Skala Ukur
Pasien terkonfirmasi Covid-19	Pasien di RSUD dr. Soedono Madiun dengan hasil pemeriksaan RT-PCR positif.	Positif	Nominal
Pasien DBD	Pasien di RSUD dr. Soedono Madiun dengan hasil pemeriksaan RT-PCR negatif dan terdiagnosis DBD. DBD ditunjukkan dengan hasil laboratorium berupa trombositopenia ( $<100.000/\text{mm}^3$ ).	RT-PCR Negatif dan terdiagnosis DBD	Nominal
Jumlah trombosit	Jumlah trombosit adalah perhitungan trombosit yang ada pada pasien terkonfirmasi positif Covid-19 dan pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 menggunakan <i>hematology analyzer Convergys X3 Convergent</i> . Jumlah trombosit normal adalah $150.000 - 400.000/\text{mm}^3$ .	$\text{mm}^3$	Rasio

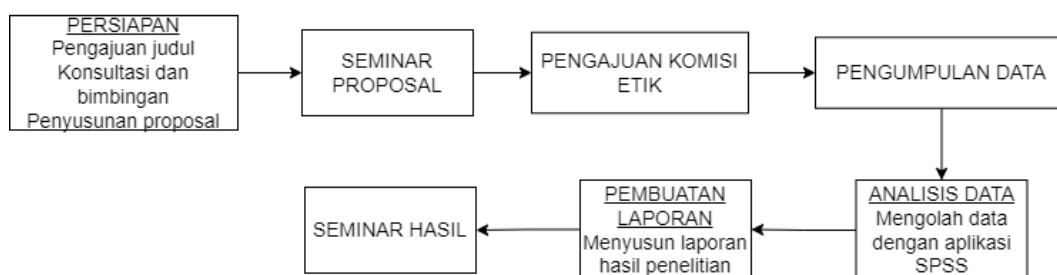
**Tabel 3.** Lanjutan

Variabel	Definisi Operasional	Hasil Ukur	Skala Ukur
Jenis Kelamin	Perbedaan karakter secara biologis dan fisiologis seperti kromosom, hormon, dan organ reproduksi. Terdiri dari laki-laki dan perempuan.	Laki-laki Perempuan	Nominal
Usia	Periode waktu seseorang hidup. Dihitung dalam satuan tahun dan diklasifikasikan menjadi 3 kategori berdasarkan kriteria profil kesehatan Indonesia tahun 2009 oleh Kemenkes.	Usia produktif (15-65 tahun) Usia tidak produktif (<15 tahun dan ≥65 tahun)	Ordinal
Komorbid	Kondisi memiliki dua atau lebih penyakit dalam satu waktu. Penyakit yang dimiliki subjek penelitian selain Covid-19 dan DBD.	Diabetes, hipertensi, dan penyakit lain ( <i>cardiovascular disease</i> dan penyakit ginjal).	Nominal

### 3.6 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah formulir terstruktur yang digunakan dalam pengambilan data rekam medis pasien di RSUD dr. Soedono Madiun. Formulir tersebut seperti pada lampiran.

### 3.7 Alur Penelitian

**Gambar 6.** Alur Penelitian

### 3.8 Analisis Data

Data yang diteliti dianalisis menggunakan program SPSS. Data dianalisis menggunakan analisis deskriptif dan analisis inferensial. Analisis deskriptif adalah analisis univariat dengan tujuan menggambarkan subjek penelitian berdasarkan variabel penelitian. Analisis tersebut digunakan untuk memperoleh gambaran distribusi data berupa ukuran tengah (mean, median, dan modus) dan

ukuran variasi (*range*, *interquartile range* (IQR), dan standar deviasi) jumlah trombosit pada subjek yang terkonfirmasi Covid-19 dan tidak terkonfirmasi Covid-19.

Analisis inferensial adalah analisis bivariat dengan tujuan untuk mengetahui adanya hubungan antar variabel dan subjek yang diteliti serta untuk mengetahui suatu hipotesis penelitian diterima atau tidak. Analisis ini menggunakan uji statistik berupa uji T tidak berpasangan untuk data yang terdistribusi normal dan *Mann Whitney* tes untuk data yang tidak terdistribusi normal. Hasil uji bermakna ketika  $p\text{-value} < 0,05$  dan tidak bermakna ketika  $p\text{-value} > 0,05$ . Hasil uji bermakna memiliki arti  $H_0$  ditolak dan  $H_1$  diterima.

Selain itu, juga dilakukan analisis multivariat. Analisis ini digunakan untuk menilai faktor-faktor lain selain status PCR yang memengaruhi jumlah trombosit. Faktor-faktor tersebut adalah usia, jenis kelamin, dan penyakit komorbid. Data dianalisis menggunakan uji regresi.

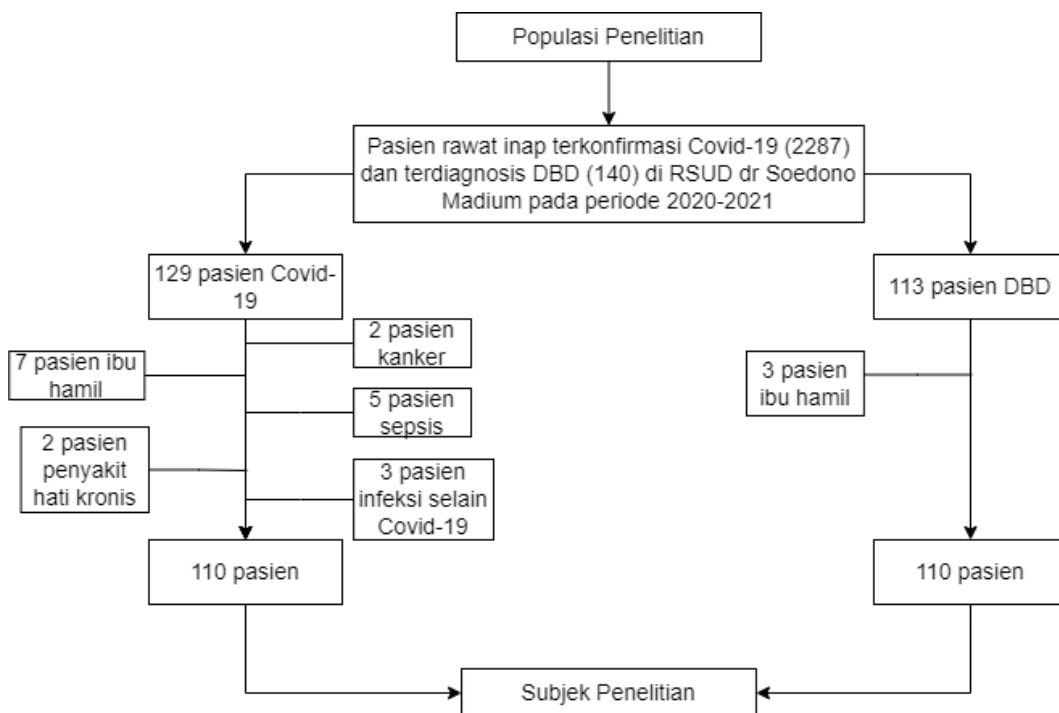
### **3.9 Etika Penelitian**

*Ethical clearance* diajukan kepada Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit dr. Soedono Madiun. Penelitian dilaksanakan setelah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit dr. Soedono Madiun.

## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Hasil Penelitian

Penelitian telah dilakukan dengan mengambil data rekam medis RSUD dr. Soedono Madiun pada pasien yang dilakukan pemeriksaan RT-PCR dan rawat inap pada tahun 2020-2021. Jumlah pasien rawat inap RSUD dr Soedono yang terkonfirmasi Covid-19 Madiun sebesar 2.287 dan terdiagnosis DBD sebesar 140. Pengambilan pasien terkonfirmasi Covid-19 sebesar 129 dan terdiagnosis DBD sebesar 113. Sampel diambil dengan teknik consecutive sampling dan didapatkan sebanyak 220 sampel dengan rincian 110 pasien terkonfirmasi Covid-19 dan 110 pasien DBD. Sampel yang diambil telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil analisis penelitian dipaparkan sebagai berikut.



**Gambar 7.** Alur Penetapan Jumlah Sampel dalam Penelitian

#### 4.1.1 Analisis Univariat Karakteristik Subjek Penelitian

Hasil analisis univariat karakteristik subjek penelitian disajikan dalam tabel berikut :

**Tabel 4.** Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Pasien Terkonfirmasi Covid-19		DBD	
	Frekuensi (N)	Presentase (%)	Frekuensi (N)	Presentase (%)
Jenis kelamin				
Laki-Laki	63	57,3%	67	60,9%
Perempuan	47	42,7%	43	39,1%
Total	110	100%	110	100%
Usia (tahun)				
15-64	76	69,1%	54	49,1%
<15 dan ≥ 65	34	30,9%	56	50,9%
Total	110	100%	110	100%
Komorbid				
Diabetes	10	9,1%	3	2,7%
Hipertensi	8	7,3%	2	1,8%
Diabetes dan penyakit lain	5	4,5%	0	0%
Hipertensi dan penyakit lain	7	6,4%	0	0%
Diabetes dan hipertensi	3	2,7%	1	0,9%
Diabetes, hipertensi, dan penyakit lain	5	4,5%	0	0%
Penyakit lain	12	10,9%	0	0%
Tidak ada	60	54,5%	104	94,5%
Total	110	100%	110	100%
Jumlah Trombosit				
<150.000	8	7,3%	105	95,5%
150.000-400.000	84	76,4%	5	4,5%
>400.000	18	16,4%	0	0%
Total	110	100%	110	100%

Tabel 4 adalah hasil analisis univariat karakteristik subjek penelitian yang terdiri dari jenis kelamin, usia, komorbid, dan jumlah trombosit. Tabel tersebut menunjukkan bahwa dari 110 subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 terdapat 63 (57,3%) subjek berjenis kelamin laki-laki dan 47 (42,7%) subjek berjenis kelamin perempuan. Kategori usia pada tabel 4 dikelompokkan berdasarkan Kemenkes RI (2010) yaitu usia produktif (15-64 tahun) dan usia tidak produktif (<15 tahun dan ≥ 65 tahun). Usia tidak produktif adalah gabungan dari kelompok muda (<15 tahun) dan tua (≥ 65 tahun). Pada penelitian ini diperoleh data bahwa terdapat 76 (69,1%) subjek penelitian yang berusia produktif (15-64 tahun) dan 34 (30,9%) subjek penelitian dengan usia tidak produktif (≥ 65 tahun).

Pada tabel 4 juga menganalisis komorbid pada subjek pasien terkonfirmasi Covid-19. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat 50 subjek penelitian yang memiliki komorbid dan 60 subjek lainnya tidak memiliki komorbid. Komorbid pada subjek ini terdiri dari; 10 (9,1%) subjek diabetes; 8 (7,3%) subjek hipertensi; 5 (4,5%) subjek diabetes dan penyakit lain; 7 (6,4%) subjek hipertensi dan penyakit lain; 3 (2,7%) subjek diabetes dan hipertensi; 5 (4,5%) subjek diabetes, hipertensi, dan penyakit lain; 12 (10,9%) subjek penyakit lain. Penyakit lain pada subjek ini berupa penyakit jantung koroner, *congestive heart failure*, *heart failure*, STEMI, *cerebrovascular accident*, *chronic kidney disease*, dan *acute kidney injury*.

Karakteristik subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 lainnya adalah jumlah trombosit. Pada subjek ini, jumlah trombosit memenuhi semua rentang. Terdapat 8 (7,3%) subjek memiliki jumlah trombosit <150.000/mm<sup>3</sup> atau trombositopenia, 84 (76,4%) subjek memiliki jumlah trombosit 150.000-400.000/mm<sup>3</sup> atau normal, dan 18 (16,45) subjek memiliki jumlah trombosit >400.000/mm<sup>3</sup> atau trombositosis. Mayoritas jumlah trombosit subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 dalam rentang normal (150.000-400.000/mm<sup>3</sup>).

Selain itu, pada 110 subjek pasien DBD terdapat 67 (60,9%) subjek berjenis kelamin laki-laki dan 43 (39,1%) subjek berjenis kelamin perempuan. Berdasarkan tabel tersebut diperoleh data bahwa terdapat 54 (49,1%) subjek penelitian yang berusia produktif (15-64 tahun) dan 56 (50,9%) subjek penelitian dengan usia tidak produktif (55 subjek berusia <15 tahun dan 1 subjek berusia ≥ 65 tahun). Pada tabel tersebut juga disebutkan bahwa terdapat 6 (5,5%) subjek penelitian yang memiliki komorbid dan 104 (94,5%) subjek tidak memiliki komorbid. Komorbid pada subjek ini terdiri dari 3 (2,7%) subjek diabetes, 2 (1,8%) subjek hipertensi, serta 1 (0,9%) subjek diabetes dan hipertensi. Komorbid terbanyak yang dimiliki oleh subjek pasien DBD adalah diabetes.

Karakteristik jumlah trombosit pada subjek pasien DBD tidak memenuhi semua rentang, yaitu trombositopenia dan normal. Pada subjek ini terdapat 105 (95,5%) subjek memiliki jumlah trombosit <150.000 dan 5 (4,5%) subjek memiliki jumlah trombosit 150.000-400.000. Mayoritas jumlah trombosit pada subjek pasien DBD adalah trombositosis (<150.000).

#### 4.1.2 Analisis Bivariat Karakteristik Subjek Penelitian

Selain dilakukan analisis univariat, karakteristik subjek penelitian juga dilakukan analisis bivariat. Karakteristik subjek penelitian yang dilakukan analisis adalah usia, jenis kelamin, dan komorbid. Analisis ini bertujuan untuk mengetahui hubungan karakteristik subjek tersebut dengan pasien terkonfirmasi dan DBD. Analisis dilakukan dengan menggunakan uji *chi-square*.

**Tabel 5.** Hubungan antara Usia dengan Pasien Terkonfirmasi Covid-19 dan Pasien DBD

Usia (tahun)	N		OR (95% CI)	<i>p-value</i>
	DBD	Covid-19		
15-64	54	76	2,31	0,004
<15 dan ≥ 65	56	34	(1,33-4,02)	

Pada Tabel 5. didapatkan hasil uji hubungan antara usia dengan pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD sebesar  $p=0,004$ . Hasil tersebut menunjukkan adanya hubungan signifikan antara usia dengan pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD. Hubungan dikatakan signifikan jika  $p\text{-value} < 0,05$ . Selain itu, usia 15-64 tahun (OR 2,31; 95%CI 1,33-4,02) menjadi faktor risiko pada kejadian Covid-19 karena nilai  $OR > 1$ . Berdasarkan hasil tersebut, dapat dikatakan bahwa usia 15-64 tahun memiliki risiko 2,31 kali terkena Covid-19 dibandingkan dengan usia <15 dan  $\geq 65$  tahun.

**Tabel 6.** Hubungan antara Jenis Kelamin dengan Pasien Terkonfirmasi Covid-19 dan Pasien DBD

Jenis Kelamin	N		OR (95% CI)	<i>p-value</i>
	DBD	Covid-19		
Perempuan	43	47	1,16	0,68
Laki-laki	67	63	(0,67-1,99)	

Tabel 6. menunjukkan hasil analisis hubungan antara jenis kelamin dengan pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD. Pada variabel jenis kelamin didapatkan nilai 95% CI sebesar 0,67-1,99; OR 1,16;  $p=0,68$ . Berdasarkan hasil analisis tersebut tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD. Hasil dikatakan bermakna jika  $p < 0,05$ . Selain itu, jenis kelamin perempuan (95% CI 0,67-1,99; OR 1,16) tidak cukup kuat dikatakan sebagai faktor risiko terjadinya Covid-19 karena nilai CI 95% mencakup angka 1.

**Tabel 7.** Hubungan antara Komorbid dengan Pasien Terkonfirmasi Covid-19 dan Pasien DBD

Variabel	N		OR (95% CI)	<i>p-value</i>
	DBD	Covid-19		
Tidak Ada	104	60	14,44	0,000
Ada	6	50	(5,84-35,68)	

Tabel 7 menunjukkan hasil analisis hubungan komorbid dengan pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD. Berdasarkan tabel tersebut didapatkan  $p < 0,001$ . Berdasarkan hasil analisis tersebut terdapat hubungan antara komorbid dengan pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD. Hasil bermakna karena  $p < 0,05$ . Selain itu, didapatkan nilai OR 14,44 dengan 95% CI 5,84-35,68 yang menunjukkan bahwa subjek dengan komorbid memiliki risiko 14,44 kali terkena Covid-19 dibandingkan dengan subjek tanpa komorbid.

**Tabel 8.** Hubungan antara Karakteristik Subjek Penelitian dengan Pasien Terkonfirmasi dan Pasien DBD

Variabel	<i>p-value</i>	OR (95% CI)
Usia (tahun)	0,004*	2,31
15-64		(1,33-4,02)
<15 dan $\geq$ 65		
Jenis Kelamin	0,68	1,16
Laki-laki		(0,67-1,99)
Perempuan		
Komorbid	0,000*	14,44
Tidak Ada		(5,84-35,68)
Ada		

\* mengindikasikan signifikan ( $p < 0,05$ )

Tabel 8. menunjukkan hasil analisis hubungan setiap karakteristik subjek penelitian dengan pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD. Hasil uji hubungan dianggap bermakna jika  $p\text{-value} < 0,05$ . Variabel usia dan komorbid memiliki hasil analisis yang bermakna. Variabel jenis kelamin memiliki hasil analisis yang tidak bermakna.

#### 4.1.3 Analisis Univariat Profil Jumlah Trombosit

Hasil analisis univariat profil jumlah trombosit pada subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 dan tidak terkonfirmasi Covid-19 sebagai berikut.

**Tabel 9.** Profil Jumlah Trombosit pada Subjek Penelitian

Variabel	Median (mm <sup>3</sup> )	Minimum (mm <sup>3</sup> )	Maksimum (mm <sup>3</sup> )	IQR 25%-75% (mm <sup>3</sup> )
Jumlah trombosit pasien terkonfirmasi Covid-19	240.000	101.000	619.000	189.750 – 342.250
Jumlah trombosit pasien DBD	71.500	10.000	377.000	40.500 – 101.250

Tabel 9. menunjukkan hasil analisis profil jumlah trombosit pada masing-masing variabel. Profil trombosit yang ditampilkan pada tabel tersebut meliputi median dan *interquarile range* (IQR). Hal tersebut disebabkan karena kedua subjek memiliki data yang tidak terdistribusi normal ( $p < 0,05$ ). Uji normalitas dilakukan menggunakan *Kolmogorov-Smirnov test*. Pada tabel 9 menunjukkan 110 subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 memiliki jumlah trombosit dengan median 240.000/mm<sup>3</sup>. Berdasarkan nilai rujukan trombosit, 150.000-400.000/mm<sup>3</sup>, nilai median jumlah trombosit pada pasien terkonfirmasi Covid-19 termasuk dalam rentang normal. Selain itu, pada tabel juga menunjukkan *interquartile range* (IQR) 25%-75% sebesar 189.750 - 342.250/mm<sup>3</sup> yang juga termasuk dalam rentang normal. Batas nilai minimum trombosit pada subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 yang diteliti sebesar 101.000/mm<sup>3</sup> sedangkan batas maksimum sebesar 619.000/mm<sup>3</sup>. Nilai minimum trombosit pada pasien terkonfirmasi Covid-19 kurang dari rentang normal, sedangkan nilai maksimum melebihi rentang normal atau disebut trombositosis.

Selain itu, pada tabel 9 juga menganalisis 110 subjek pasien DBD dengan hasil median sebesar 71.500/mm<sup>3</sup>. Berdasarkan nilai rujukan trombosit, median tersebut kurang dari rentang normal atau trombositopenia. Nilai *interquartile range* (IQR) 25%-75% subjek pasien DBD sebesar 40.500 – 101.250/mm<sup>3</sup>. Hal ini menunjukkan bahwa IQR 25% pada variabel DBD mengalami penurunan dari nilai normal. Batas nilai minimum trombosit pada subjek pasien DBD yang diteliti sebesar 10.000/mm<sup>3</sup> sedangkan batas maksimal sebesar 377.000/mm<sup>3</sup>. Berdasarkan hasil penelitian, nilai minimum trombosit pada pasien DBD kurang dari rentang normal atau trombositopenia, sedangkan nilai maksimum termasuk dalam rentang normal.

#### 4.1.2 Analisis Bivariat Profil Jumlah Trombosit

Berdasarkan hasil analisis bivariat, perbedaan jumlah trombosit pada pasien terkonfirmasi Covid-19 dan pasien DBD disajikan dalam tabel berikut :

**Tabel 10.** Uji Beda Jumlah Trombosit pada Kelompok Terkonfirmasi Covid-19 dan DBD

Variabel	Median (mm <sup>3</sup> )	Uji	<i>p-value</i>
Jumlah trombosit pasien terkonfirmasi Covid-19	240.000	<i>Mann whitney</i>	0,000
Jumlah trombosit pasien DBD	71.500		

Analisis bivariat diawali dengan uji normalitas. Uji normalitas dilakukan menggunakan *Kolmogorov-Smirnov test* untuk menguji jumlah trombosit pada subjek pasien terkonfirmasi dan DBD terdistribusi normal atau tidak. Pada subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 didapatkan *p-value* < 0,001, sedangkan pada subjek pasien DBD didapatkan *p-value* 0,006. Data dikatakan berdistribusi normal apabila *p-value* > 0,05, berdasarkan analisis tersebut maka dapat disimpulkan bahwa data tidak berdistribusi normal. Oleh karena itu, uji beda yang digunakan adalah uji alternatif *Mann whitney test*.

Berdasarkan analisis bivariat yang dilakukan menggunakan *Mann whitney test* didapatkan *p-value* < 0,001. *P-value* dikatakan bermakna apabila  $p < 0,05$ . Maka, nilai tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada profil jumlah trombosit antara subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan subjek pasien DBD.

#### 4.1.3 Analisis Multivariat

Analisis multivariat dilakukan dalam penelitian ini untuk menguji hubungan antar variabel penelitian dengan memperhitungkan variabel lain dalam penelitian ini. Analisis yang digunakan adalah uji regresi logistik berganda. Analisis multivariat dilakukan dengan menguji hubungan variabel terikat dengan variabel yang telah terseleksi dengan uji bivariat. Hasil analisis uji bivariat guna seleksi variabel disajikan dalam tabel berikut.

**Tabel 11.** Uji Bivariat Jumlah Trombosit dengan Variabel Penelitian untuk Seleksi Variabel Uji Multivariat

Variabel	<i>p-value</i>
Pasien terkonfirmasi dan tidak terkonfirmasi Covid-19	0,000*
Usia (tahun) 15-64 <15 dan ≥ 65	0,131
Jenis Kelamin Laki-laki Perempuan	0,469
Komorbid Tidak Ada Ada	0,000*

\* mengindikasikan signifikan ( $p < 0,05$ )

Tabel 11 menunjukkan hasil analisis hubungan jumlah trombosit dengan pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD serta variabel pengganggu (usia, jenis kelamin, dan komorbid). Variabel dengan  $p < 0,05$  dilanjutkan dengan analisis multivariat. Variabel tersebut adalah pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD ( $p < 0,001$ ) dan komorbid ( $p < 0,001$ ).

Analisis dapat dilanjutkan dengan uji multivariat. Langkah awal yang dapat dilakukan adalah membuktikan variabel komorbid sebagai variabel lain yang berpengaruh terhadap jumlah trombosit pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD. Variabel tersebut dikatakan sebagai variabel yang berpengaruh apabila  $p\text{-value} < 0,05$  dan terdapat perubahan  $OR > 10\%$  pada model baku emas apabila variabel tersebut dikeluarkan dari permodelan. Hasil analisis uji multivariat disajikan dalam tabel berikut.

**Tabel 12.** Hasil Analisis Uji Multivariat Jumlah Trombosit dengan Variabel Penelitian Lain

Variabel	Bivariat	Multivariat	
	<i>p-value</i>	OR (95% CI)	<i>p-value</i>
Pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD	0,000	65,105 (22,738- 186,408)	0,000
Usia (tahun) 15-64 <15 dan ≥ 65	0,131	-	-
Jenis Kelamin Laki-laki Perempuan	0,469	-	-

**Tabel 12.** Lanjutan

Variabel	Bivariat	Multivariat	
	<i>p-value</i>	OR (95% CI)	<i>p-value</i>
Komorbid Tidak Ada Ada	0,000	1,11* (0,469- 2,634)	0,810*

\*mengindikasikan dikeluarkan dari permodelan karena  $p\text{-value} > 0,05$  dan perubahan OR  $< 10\%$

Didapatkan hasil bahwa tidak terdapat variabel lain yang berpengaruh terhadap jumlah trombosit selain variabel pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD. Hal tersebut dibuktikan dengan adanya  $p\text{-value} > 0,05$  dan perubahan OR sebesar 4% setelah variabel komorbid dikeluarkan dari permodelan. Perubahan nilai OR ini tidak cukup besar (perubahan OR  $< 10\%$ ) dalam mengubah nilai OR pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD dengan jumlah trombosit, sehingga variabel komorbid dikeluarkan dari permodelan. Hasil analisis disajikan dalam tabel berikut.

**Tabel 13.** Hasil Analisis Uji Multivariat Jumlah Trombosit dengan Pasien Terkonfirmasi Covid-19 dan Pasien DBD

Variabel	<i>p-value</i>	aOR (95% CI)
Pasien Terkonfirmasi Covid-19 dan DBD	0,000	67,846 (24,980-184,273)

Berdasarkan tabel 13, didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD dengan jumlah trombosit ( $p < 0,000$ ). Diperoleh nilai aOR sebesar 67,846 artinya pasien DBD 67,846 kali memengaruhi jumlah trombosit dibandingkan dengan pasien terkonfirmasi Covid-19 atau dapat diambil kesimpulan bahwa pasien DBD dapat memengaruhi peningkatan atau penurunan jumlah trombosit. Sebaliknya, pasien terkonfirmasi Covid-19 tidak memengaruhi peningkatan atau penurunan jumlah trombosit. Hubungan jumlah trombosit dengan pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD tidak dipengaruhi oleh variabel lain dalam penelitian ini.

#### 4.2 Pembahasan Penelitian

Penelitian yang telah dilakukan adalah penelitian dengan desain analitik observasional dan menggunakan metode *cross-sectional*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan profil jumlah trombosit pada pasien terkonfirmasi

Covid-19 dan DBD. Penelitian ini dilakukan dengan cara mengambil data rekam medis RSUD dr. Soedono Madiun pada pasien yang dilakukan pemeriksaan RT-PCR. Selain itu, kelengkapan data pasien juga menggunakan hasil data laboratorium trombosit. Data yang digunakan adalah jumlah trombosit pasien dengan RT-PCR positif dan negatif. Pasien dengan RT-PCR negatif yang diambil adalah pasien yang terdiagnosa DBD. Sampel yang diambil sebanyak 220 sampel dengan rincian 110 pasien terkonfirmasi Covid-19 dan 110 pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 serta terdiagnosa DBD. Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan analisis univariat, analisis bivariat, dan analisis multivariat. Uji normalitas data dilakukan dengan *Kolmogorov-Smirnov Test*, analisis bivariat dilakukan dengan uji alternatif *Mann Whitney Test*, dan analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik berganda.

#### **4.2.1 Pembahasan hasil analisis univariat Karakteristik Subjek Penelitian**

Berdasarkan hasil analisis univariat pada tabel 4, dari 220 subjek penelitian di RSUD dr. Soedono Madiun didapatkan hasil bahwa mayoritas pasien terkonfirmasi Covid-19 dan pasien DBD memiliki jenis kelamin laki-laki. Masing-masing variabel berjumlah 63(57,3%) dan 67(60,9%). Hasil penelitian pada pasien terkonfirmasi Covid-19 ini sejalan dengan penelitian Abate *et al.* (2020) dengan desain penelitian sistematik review dan meta-analisis. Berdasarkan lima puluh tujuh studi yang dimasukkan dalam analisis, prevalensi kasus terkonfirmasi Covid-19 pada laki-laki adalah 55,00 dan pada perempuan adalah 45,00 yang menunjukkan bahwa Covid-19 lebih banyak terjadi pada laki-laki daripada perempuan.

Selain itu, pada penelitian yang dilakukan oleh Martini dan Mendrofa (2021) di Rumah Sakit Aminah Kota Tangerang tahun 2021 menunjukkan bahwa dari 71 total sampel pasien terkonfirmasi Covid-19 terdapat 44 orang (62%) sampel berjenis kelamin laki-laki dan 27 (16,9%) sampel berjenis kelamin perempuan. Mayoritas sampel pada penelitian tersebut adalah laki-laki. Berbeda dengan penelitian Sari *et al.* (2022) yang dilakukan di Fakultas kedokteran Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta, dari 106 subjek pasien positif Covid-19 sebanyak 76 subjek berjenis kelamin perempuan dan 30 subjek berjenis kelamin laki-laki. Berdasarkan penelitian tersebut, mayoritas subjek positif covid-19 berjenis kelamin perempuan.

Jenis kelamin laki-laki menjadi mayoritas pasien dengan risiko infeksi Covid-19 tinggi kemungkinan disebabkan oleh faktor perilaku. Laki-laki lebih banyak tidak tinggal dirumah dan banyak melakukan aktivitas di luar rumah selama pandemi. Laki-laki juga memiliki tindakan yang tidak baik seperti pergi ke tempat keramaian dan tidak menggunakan masker di luar dibandingkan dengan perempuan. Selain itu, kebanyakan laki-laki mengonsumsi rokok dan alkohol yang membuat lebih rentan terhadap penyakit pernapasan (Abate *et al.*, 2020; Martini dan Mendrofa, 2021).

Hasil analisis jenis kelamin pada pasien DBD didukung oleh data Kemenkes RI (2021) yang menunjukkan bahwa di Indonesia DBD banyak terjadi pada laki-laki yaitu sebesar 53,11% kejadian dibandingkan perempuan yaitu sebesar 46,89% kejadian. Laki-laki lebih berpotensi tertular DBD dibandingkan perempuan karena produksi sitokin pada laki-laki lebih sedikit daripada perempuan sehingga respon imun laki-laki tidak sebaik perempuan (Baitanu *et al.*, 2022).

Selain itu, pada tabel 4 juga menunjukkan hasil analisis bahwa subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 terbanyak pada rentang usia produktif (15-65 tahun) yaitu sebanyak 76 (69,1%) subjek. Hasil penelitian ini sejalan dengan Elviani, Anwar dan Sitorus (2021) di RSMH Palembang dari 666 subjek penelitian terdapat 310 subjek terkonfirmasi positif Covid-19, 277 diantaranya berusia <65 tahun. Selain itu pada penelitian Daud, Nelwan dan Ratag (2022) di Dinas Kesehatan Kota Bitung terdapat 291 subjek penelitian yang terkonfirmasi positif Covid-19, 171 diantaranya berusia ≤60 tahun. Hal tersebut menunjukkan bahwa usia produktif lebih berisiko terinfeksi Covid-19. Usia produktif memiliki prevalensi tinggi dalam terinfeksi Covid-19 disebabkan karena mobilitas dan aktivitas yang tinggi di luar rumah. Selain itu, frekuensi dan interaksi sosial juga lebih tinggi (Elviani, Anwar dan Sitorus, 2021). Berbeda pada penelitian Ibrahim *et al.*, (2022) bahwa dari 2191 subjek terkonfirmasi Covid-19, sebanyak 787 (35,9%) subjek berusia ≥ 60 tahun, 369 (16,8%) subjek berusia 50-59 tahun, 335 (15,3%) subjek berusia 40-49 tahun, 370 (16,9%) subjek berusia 30-39 tahun, 251 (11,4%) subjek berusia 18-29 tahun, dan 79 (3,6%) subjek berusia kurang dari 18 tahun. Berdasarkan hasil tersebut, subjek dengan usia ≥ 60 tahun paling banyak terinfeksi SARS-CoV-2.

Hasil analisis persebaran kelompok usia pada subjek pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 menunjukkan bahwa sebanyak 56 (50,9%) subjek termasuk dalam kelompok tidak produktif (<15 dan ≥65). Berdasarkan hasil tersebut sebanyak 55 subjek berusia <15 tahun dan 1 subjek berusia ≥65 tahun. Selain itu, sebanyak 54(49,1%) subjek termasuk dalam kelompok usia produktif (15-64 tahun). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Zarkasyi, Martini, dan Hestingsih (2015) di wilayah kerja Puskesmas Kedungmundu Semarang kasus terbanyak DBD pada kelompok usia yang kurang dari 15 tahun yaitu sebanyak 133 kasus. Selain itu, berdasarkan Kemenkes, (2021) kejadian DBD pada tahun 2019 di Indonesia mayoritas pada usia 5-14 tahun yaitu sebesar 41,8%, sedangkan pada tahun 2020 mayoritas bergeser pada usia 15-44 tahun yaitu sebesar 37,65%.

Menurut penelitian Rahmasari, Wijayanti, dan Khaerani (2020) menyebutkan bahwa DBD dapat menyerang semua rentang usia yaitu anak-anak dan dewasa. Namun, DBD sering terjadi pada anak-anak terutama usia 5-15 tahun. Anak-anak lebih banyak terkena DBD karena imunitas pada anak-anak tidak sebaik pada dewasa. Selain itu, juga dipengaruhi oleh faktor lingkungan, dimana anak-anak sering bermain di tempat yang lembab, gelap, dan bau serta terdapat sarang nyamuk. Kondisi tersebut adalah kondisi yang disukai oleh nyamuk pembawa Dengue.

Berdasarkan analisis univariat pada Tabel 4, subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 yang memiliki komorbid sebanyak 50(45,55%) subjek dan yang tidak memiliki komorbid sebanyak 60(54,5%) subjek. Pasien yang tidak memiliki komorbid lebih banyak dibandingkan dengan pasien yang memiliki komorbid. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Guan *et al.* (2020) yang dilakukan di Cina dengan sampel penelitian sebanyak 1590, didapatkan 1191 sampel tidak memiliki komorbid dan 399 sampel memiliki komorbid. Berdasarkan penelitian tersebut, komorbid yang paling banyak dimiliki adalah diabetes dengan 130 sampel dan hipertensi dengan 269 sampel sebagai komorbid terbanyak kedua. Tabel 4 juga menunjukkan hasil analisis subjek DBD yang memiliki komorbid sebanyak 6 sampel dan yang tidak memiliki komorbid sebanyak 104 sampel. Hasil analisis ini sejalan dengan penelitian Werneck *et al.* (2018) yang dilakukan di Rumah sakit Brazil didapatkan 15.993 subjek terdiagnosis DBD dengan

rentang usia 9-45 tahun. Dari keseluruhan subjek, didapatkan 137 subjek dengan komorbid dan sisanya tidak memiliki komorbid.

Analisis univariat pada subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD pada tabel 4 juga menunjukkan distribusi jumlah trombosit pada masing masing variabel. Jumlah trombosit dikategorikan menjadi 3, yaitu  $<150.000/\text{mm}^3$  (trombositopenia),  $150.000-400.000/\text{mm}^3$  (normal), dan  $>400.000/\text{mm}^3$  (trombositosis). Berdasarkan tabel 4, subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 mayoritas memiliki jumlah trombosit  $150.000-400.000/\text{mm}^3$  atau normal yaitu sebanyak 84(76,4%) subjek. Berbeda dengan subjek pasien DBD yang mayoritas subjeknya memiliki jumlah trombosit  $<150.000/\text{mm}^3$  atau trombositopenia yaitu sebanyak 105(95,5%) subjek. Hasil analisis ini, mendukung hasil analisis univariat profil jumlah trombosit (tabel 9).

#### **4.2.2 Pembahasan Hasil Analisis Bivariat Karakteristik Subjek Penelitian**

Karakteristik subjek penelitian dilakukan analisis hubungan dengan pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD (tabel 8). Karakteristik subjek penelitian tersebut juga merupakan faktor pengganggu terkontrol dalam penelitian ini. Hasil uji hubungan menunjukkan bahwa karakteristik usia ( $p 0,004$ ) dan komorbid ( $p 0,000$ ) memiliki hubungan yang signifikan dengan pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD. Namun, karakteristik jenis kelamin ( $OR = 1,16$ ;  $95\%CI 0,67-1,99$ ;  $p 0,68$ ) tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD.

Tabel 5 menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara usia ( $p 0,004$ ) dengan pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD. Usia 15-64 tahun sebagai faktor risiko terhadap kejadian Covid-19. Pasien dengan usia 15-64 tahun memiliki risiko 2,31 kali terkena Covid-19 dibandingkan dengan usia  $<15$  dan  $\geq 65$  tahun. Hal ini sejalan dengan penelitian Elviani *et al.* (2021) yang mendapatkan hasil tidak ada hubungan antara usia berisiko ( $\geq 65$  tahun) dengan kejadian Covid-19 ( $p 0,270$ ). Penelitian lain yang dilakukan oleh Putri, Putra dan Mariko (2021) didapatkan bahwa terdapat hubungan antara usia  $<50$  tahun dengan kejadian Covid-19 dibandingkan dengan usia  $\geq 50$  tahun. Usia produktif lebih berisiko terkena Covid-19 karena mobilitas dan interaksi sosial kelompok produktif lebih tinggi daripada kelompok usia tidak produktif (Elviani *et al.*, 2021). Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Saleh, Kunoli dan Condeng (2021) yang

mendapatkan hasil bahwa usia > 55 tahun akan berisiko 3,4 kali lebih besar mengalami Covid-19 dibandingkan dengan usia  $\leq$  55 tahun.

Hubungan yang tidak signifikan antara jenis kelamin dengan pasien terkonfirmasi dan tidak terkonfirmasi Covid-19 sejalan dengan penelitian Martini dan Mendrofa (2021) yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara jenis kelamin ( $p = 0,917$ ) dengan kejadian Covid-19 di Rumah Sakit Aminah Kota Tangerang tahun 2021. Tabel 6 menunjukkan bahwa jenis kelamin perempuan (95% CI 0,67-1,99; OR 1,16) tidak dapat dikatakan sebagai faktor risiko karena nilai 95%CI mencakup angka 1. Berdasarkan hasil tersebut, dapat dikatakan bahwa jenis kelamin laki-laki dan perempuan memiliki kemungkinan yang sama mengalami Covid-19. Hal tersebut sejalan dengan penelitian Putri *et al.* (2021) yang menunjukkan bahwa laki-laki maupun perempuan memiliki probabilitas yang sama untuk terinfeksi Covid-19 ( $p = 0,485$ ).

Meskipun berdasarkan tabel 4 jumlah laki-laki yang terinfeksi lebih banyak daripada perempuan namun perbedaan ini tidak berarti setelah dianalisa secara statistik. Berbeda dengan penelitian Saleh *et al.* (2021) yang menunjukkan bahwa jenis kelamin laki-laki akan berisiko 1,1 kali lebih mengalami Covid-19 dibandingkan dengan yang berjenis kelamin perempuan. Pasien laki-laki lebih berisiko disebabkan kebiasaan laki-laki seperti merokok, mencari nafkah yang menyebabkan banyaknya melakukan kontak terhadap seseorang. Kebiasaan merokok dapat menyebabkan kematian sel sehingga infeksi akan mudah menyerang. Selain itu, pada penelitian studi psikologi yang menemukan bahwa laki-laki lebih berhubungan daripada dengan perempuan karena perempuan lebih bersedia untuk mematuhi wewenang dibandingkan laki-laki (Martini dan Mendrofa, 2021). Penelitian lain menyebutkan bahwa laki-laki memiliki ekspresi ACE2 yang lebih tinggi karena ekspresi ACE2 dikode oleh gen yang terdapat pada kromosom X, sehingga berpotensi meningkatkan ekspresor ACE2. Hal inilah yang menyebabkan laki-laki lebih berisiko untuk terinfeksi SARS-CoV-2 (Putri *et al.*, 2021).

Hubungan komorbid dengan pasien terkonfirmasi dan tidak terkonfirmasi Covid-19 ditunjukkan pada tabel 7. Hasil analisis menunjukkan terdapat hubungan antara komorbid ( $p < 0,001$ ) dengan kejadian Covid-19. Pasien dengan komorbid (OR 14,44; 95% CI 5,84-35,68) memiliki risiko 14,44 kali terkena Covid-19 dibandingkan dengan pasien tanpa komorbid. Hal ini sejalan dengan

penelitian Aisyiyah *et al.* (2022) bahwa terdapat hubungan antara komorbid ( $p < 0,001$ ) dengan kejadian Covid-19. Hasil analisis juga menunjukkan nilai OR sebesar 7,667 yang menunjukkan bahwa subjek dengan komorbid memiliki risiko mengalami kejadian Covid-19 7,667 lebih besar dibandingkan dengan subjek tanpa komorbid.

#### 4.2.3 Pembahasan hasil analisis Univariat Profil Jumlah Trombosit

Hasil analisis univariat profil jumlah trombosit (Tabel 9) pada subjek penelitian didapatkan bahwa median dan IQR 25%-75% jumlah trombosit pada pasien terkonfirmasi Covid-19 pada rentang normal yaitu diantara 150.000 - 400.000/mm<sup>3</sup>. Selain itu, terdapat beberapa subjek penelitian yang memiliki trombosit kurang dari atau lebih dari nilai normal trombosit. Hal tersebut dibuktikan dengan hasil analisis nilai minimum (101.000/mm<sup>3</sup>) yang kurang dari nilai normal dan nilai maksimum (619.000/mm<sup>3</sup>) lebih dari nilai normal. Berdasarkan pengelompokan keparahan trombositopenia pada penelitian Paramjit *et al.* (2016), nilai minimum jumlah trombosit tersebut termasuk dalam trombositopenia *grade 1* (75-150.000/mm<sup>3</sup>). Hasil analisis ini sejalan dengan penelitian Mardewi dan Yustiani (2021) yaitu pada 76 sampel penelitian terkonfirmasi positif Covid-19 di RSUD Bali Mandara didapatkan hasil 6 sampel (7,9%) trombositopenia, 64 sampel (84,2%) jumlah trombosit normal, dan 6 sampel (7,9%) trombositosis. Berdasarkan hasil penelitian tersebut didapatkan bahwa sebagian besar sampel yang terkonfirmasi Covid-19 memiliki jumlah trombosit yang normal.

Hasil analisis univariat pada subjek pasien DBD (Tabel 9), jumlah trombosit di bawah rentang normal dengan median 71.500/mm<sup>3</sup>, nilai minimum sebesar 10.000/mm<sup>3</sup>, dan IQR 25%-75% sebesar 40.500-101.250/mm<sup>3</sup>. Berdasarkan pengelompokan keparahan trombositopenia pada penelitian Paramjit *et al.* (2016), nilai median jumlah trombosit tersebut termasuk dalam *grade 2* (50-75.000/mm<sup>3</sup>), nilai minimum termasuk dalam *grade 4* (<25.000/mm<sup>3</sup>), dan IQR 25-75% termasuk dalam *grade 3* (25.000-50.000/mm<sup>3</sup>) hingga *grade 1*. Beberapa subjek penelitian memiliki jumlah trombosit dalam rentang normal yang dibuktikan dengan nilai maksimum sebesar 377.000/mm<sup>3</sup>. Hasil penelitian tersebut sejalan dengan penelitian Kafrawi, Dewi dan Adelin (2019) yang dilakukan di Rumah Sakit Islam Siti Rahmah Padang pada tahun 2017, dari 62

sampel pasien DBD jumlah trombosit yang paling banyak adalah  $<100.000$  sel/ $\text{mm}^3$  yaitu 40 orang dengan rata-rata jumlah trombosit  $87.790$  sel/ $\text{mm}^3$ . Selain itu, pada penelitian Masihor *et al.* (2013) yang dilaksanakan di RSUP Prof. Dr. R.D Kandou manado didapatkan hasil dari 56 pasien DBD, 50 orang dengan trombositopenia ( $<150.000/\text{mm}^3$ ) dan 6 orang lainnya dengan jumlah trombosit normal.

#### **4.2.4 Pembahasan Hasil Analisis Bivariat Profil Jumlah Trombosit**

Berdasarkan hasil analisis uji *Mann-Whitney test* (tabel 10) didapatkan perbedaan profil jumlah trombosit yang bermakna antara subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD. Hal ini ditunjukkan dengan  $p < 0,05$  pada 220 subjek penelitian. Perbedaan profil jumlah trombosit dapat dilihat dari hasil analisis median dan IQR jumlah trombosit subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD (tabel 9). Median dan IQR subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 berada di rentang normal ( $150.000-400.000/\text{mm}^3$ ) sedangkan pada subjek pasien DBD berada di bawah rentang normal/trombositopenia ( $<150.000/\text{mm}^3$ ). Selain itu, didukung oleh hasil analisis univariat jumlah trombosit (tabel 4) yang menunjukkan bahwa mayoritas subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 memiliki jumlah trombosit normal ( $150.000-400.000/\text{mm}^3$ ), sedangkan mayoritas subjek pasien DBD mengalami trombositopenia ( $<150.000/\text{mm}^3$ ). Hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pada subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 mayoritas memiliki jumlah trombosit normal sedangkan pada subjek pasien DBD mengalami trombositopenia.

Hasil analisis ini sesuai dengan penelitian Apriani dan Hwa, (2022) yang dilakukan di RS Siloam Lippo Village dengan sampel penelitian sebanyak 94 sampel didapatkan hasil dari pemeriksaan trombosit rata-rata berada dalam rentang normal yaitu sebesar  $252,47$  trombosit/ $\text{mm}^3$ . Penelitian serupa oleh Hasma, Rikarni dan Yulia (2021) yang dilakukan di Instalasi Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang dan didapatkan 123 pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2, dari 123 pasien didapatkan 100 pasien (81,4%) memiliki jumlah trombosit normal. Hasil ini juga sejalan dengan penelitian Rasyada, Nasrul dan Edward (2014) yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang dengan subjek penelitian 112 pasien DBD didapatkan seluruh subjek penelitian

memiliki jumlah trombosit dibawah normal/ trombositopenia pada saat masuk rumah sakit.

Berdasarkan tabel 4, terdapat beberapa subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 dan mayoritas subjek pasien DBD mengalami trombositopenia. Trombositopenia yang terjadi pada pasien terkonfirmasi Covid-19 berbeda dari pasien DBD. Hal ini dapat disimpulkan dari tabel 9, bahwa nilai minimum jumlah trombosit pasien terkonfirmasi Covid-19 adalah  $101.000/\text{mm}^3$  dimana trombositopenia yang terjadi pada subjek ini tergolong pada *grade* 1 atau penurunan yang paling ringan ( $75.000\text{-}150.000/\text{mm}^3$ ), sedangkan pada pasien DBD nilai minimumnya mencapai  $10.000/\text{mm}^3$  yang tergolong pada *grade* 4 atau penurunan paling berat. Tabel 9 juga menunjukkan nilai median jumlah trombosit subjek pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 sejumlah  $71.500/\text{mm}^3$  yang tergolong pada *grade* 2 atau penurunan trombosit sedang. Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bawa pasien terkonfirmasi Covid-19 mungkin mengalami trombositopenia ringan sedangkan pasien DBD umumnya mengalami trombositopenia sedang.

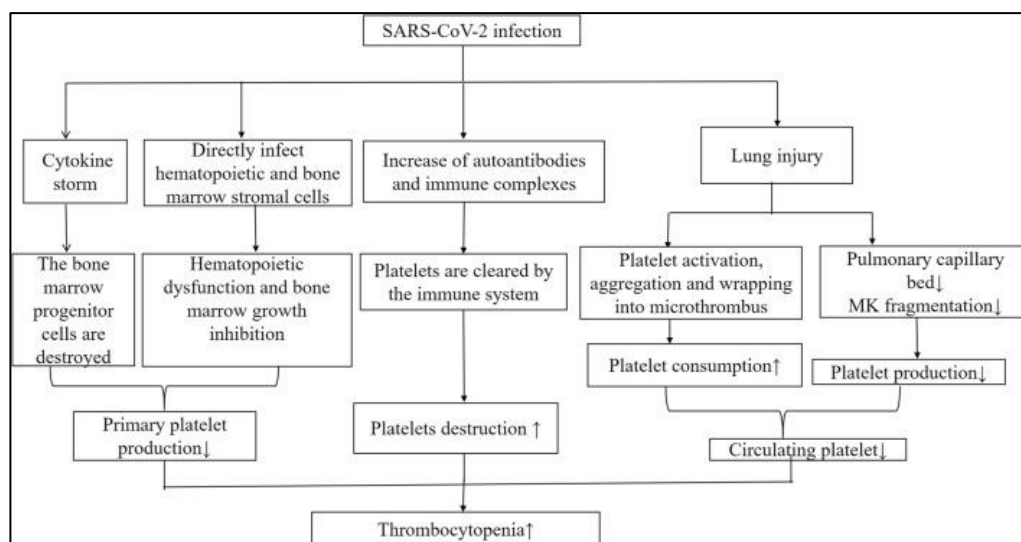
#### 4.2.5 Pembahasan Hasil Multivariat

Seleksi variabel dilakukan sebelum melakukan analisis multivariat. Seleksi dilakukan dengan uji bivariat, dimana menguji hubungan variabel bebas dan variabel lain dalam penelitian dengan variabel terikat. Variabel lain dalam penelitian yang dapat dilanjutkan dengan analisis multivariat adalah komorbid ( $p < 0,05$ ).

Hasil analisis multivariat pada tabel 13 menunjukkan bahwa pasien terkonfirmasi Covid-19 tidak berisiko untuk memengaruhi jumlah trombosit daripada pasien DBD. Pasien DBD dapat memengaruhi jumlah trombosit 67,846 kali dibandingkan dengan pasien terkonfirmasi Covid-19. Hubungan jumlah trombosit dengan pasien terkonfirmasi Covid-19 dan DBD tidak dipengaruhi oleh variabel lain dalam penelitian ( $p\text{-value} < 0,05$  dan perubahan  $\text{OR} < 10\%$ ). Berdasarkan pembahasan sebelumnya, pasien terkonfirmasi Covid-19 paling umum menunjukkan jumlah trombosit normal dan hanya beberapa subjek pasien yang menunjukkan penurunan maupun peningkatan trombosit, sedangkan pasien DBD paling umum menunjukkan penurunan jumlah trombosit dan hanya beberapa subjek pasien yang menunjukkan jumlah trombosit normal.

Hasil analisis profil jumlah trombosit menunjukkan bahwa pada pasien terkonfirmasi Covid-19 terdapat 8 pasien yang mengalami trombositopenia dan 18 pasien mengalami trombositosis. Menurut Hasma *et al.* (2021) pada penelitiannya, trombositopenia atau trombositosis dapat menunjukkan peningkatan inflamasi pada pasien Covid-19. Penurunan jumlah trombosit mengindikasikan peningkatan konsumsi trombosit akibat pembentukan trombus sedangkan peningkatan jumlah trombosit dapat menunjukkan adanya badai sitokin.

Penelitian oleh Bao *et al.* (2020) menyebutkan bahwa trombositopenia dikaitkan dengan pematangan megakariosit yang terganggu akibat infeksi SARS-CoV-2. Selain itu, trombositopenia juga dikaitkan dengan peningkatan penghancuran trombosit dan konsumsi trombosit akibat gangguan koagulasi intravaskular. Gu *et al.* (2021) pada penelitiannya menyebutkan bahwa trombositopenia yang ditemukan umumnya ringan.



**Gambar 8.** Trombositopenia terkait Covid-19 (Xu *et al.*, 2020)

Mekanisme trombositopenia pada pasien Covid-19 juga dijelaskan pada penelitian Xu *et al.* (2020) yang tergambar pada Gambar 5. Trombositopenia dapat terjadi akibat beberapa hal berikut : (1) SARS-CoV-2 menghambat hematopoiesis di sum-sum tulang melalui perekrutan CD13 atau CD66a dan selanjutnya SARS-CoV-2 dapat masuk ke dalam megakariosit untuk menyebarkan pensinyalan apoptosis di dalam sel sehingga menginduksi trombositopenia. Selain itu, ACE2 juga disebutkan sebagai media pengikatan Spike (S) SARS-CoV-2 untuk menembus sel hematopoietik. Selain menyerang

megakariosit, SARS-CoV-2 juga menyerang sel punca dan progenitor hematopoietik lain di sum-sum tulang. Oleh karena itu, tidak hanya trombositopenia yang menjadi ciri khas infeksi SARS-CoV-2, tetapi juga limfopenia, neutrofilia, dan eritropoiesis (Elahi, 2022). (2) Pasien Covid-19 dengan keparahan menyebabkan sel T menjadi terlalu aktif untuk memproduksi *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF) dan Interleukin-6 (IL-6). GM-CSF dapat merangsang CD14+, CD16+, dan makrofag mononuklear inflamasi untuk menghasilkan lebih banyak IL-6 dan faktor inflamasi lain sehingga membentuk badai sitokin. Selanjutnya, badai sitokin dapat menghancurkan sel progenitor hematopoietik di sum-sum tulang. Faktor lain seperti *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- $\beta$ ) dapat memberikan efek buruk pada *megakaryocyte-Colony-Forming Unit* (CFU-meg) sehingga terjadi penekanan pada megakariositopoeiesis yang menyebabkan trombositopenia. (3) Beberapa faktor seperti persisten hipertensi dan toksisitas oksigen bisa menyebabkan cedera paru yang lebih luas, sedangkan paru-paru turut serta dalam pelepasan trombosit dari megakariosit. Kerusakan paru-paru menyebabkan kerusakan megakariosit sehingga pelepasan trombosit terhambat. (4) Kerusakan jaringan dan sel endotel paru juga dapat mengaktifkan trombosit di paru-paru menghasilkan agregasi dan pembentukan mikrotrombi yang meningkatkan konsumsi trombosit. (5) SARS-CoV-2 dapat meningkatkan kadar autoantibodi dan kompleks imun yang mengakibatkan penghancuran spesifik trombosit oleh sistem kekebalan. Kompleks imun mengandung komponen membran trombosit dan antibodi IgG anti membran trombosit, dimana IgG tersebut dapat berikatan silang dengan antigen trombosit sehingga trombosit dilingkupi oleh antibodi IgG dan kompleks imun. Antibodi dan kompleks imun tersebut dapat dikenali oleh sel retikuloendotelial dan trombosit akan dihancurkan sebagai sel target. Penghancuran ini terjadi secara berlebihan.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kenya *et al.* (2022) kejadian trombotosis pada pasien Covid-19 jarang ditemukan. Sama halnya dengan trombositopenia, trombotosis pada Covid-19 juga dikaitkan dengan perburukan kondisi klinis. Berbeda dengan penelitian Barrett *et al.* (2021) yang menunjukkan bahwa trombotosis tidak berkaitan dengan keparahan, tetapi hal tersebut tidak dapat dibuktikan dengan hasil statistika yang signifikan dibandingkan dengan jumlah trombosit normal (aOR 0,75; 95% CI 0,35-1,05; p=10).

Penurunan jumlah trombosit dikaitkan dengan fungsi pernapasan yang buruk pada pasien dengan keparahan. Trombosit dapat berinteraksi langsung dengan patogen virus melalui reseptor *protease-activated receptor 4* (PAR4) dan glikoprotein IIIa (GPIIIa). Interaksi ini dapat menyebabkan aktivasi trombosit yang selanjutnya berhubungan dengan peradangan paru-paru serta tingkat keparahan infeksi virus dan kematian. Selain itu, cedera paru akut juga dikaitkan dengan interaksi antara trombosit, leukosit, dan sel endotel. Peran SARS-CoV-2 dalam cedera paru dan gagal napas pada pasien Covid-19 didukung dengan peningkatan ventilasi/perfusi pada pasien Covid-19 dengan gagal napas berat yang mendapatkan terapi anti trombosit. Penurunan jumlah trombosit juga menginduksi perkembangan gangguan organ termasuk gagal ginjal, sindrom kebocoran pembuluh darah, dan syok septik. Dampak trombositopenia yang memperparah kondisi pada pasien Covid-19 dengan keparahan tergolong dalam manifestasi yang parah. Manifestasi parah memenuhi salah satu dari kondisi berikut : 1) terjadi kegagalan pernapasan dan memerlukan ventilasi mekanis. 2) terjadi syok. 3) masuk ICU diakibatkan dari kombinasi kegagalan organ (Rosita *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2021).

Peningkatan jumlah trombosit pada pasien Covid-19 menjadi indikator adanya badai sitokin. Aktivitas sitokin seperti Thrombopoietin (TPO), Interleukin-3 (IL-3), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-9 (IL-9), Interleukin-11 (IL-11), dan *stem cell factor* (SCF) dapat memicu produksi megakariosit. IL-3 dan TPO terlibat dalam diferensiasi megakariosit, sedangkan IL-6 terlibat dalam pembentukan megakariosit melalui stimulasi TPO sehingga terjadi peningkatan sintesis trombosit. TPO juga berperan dalam stimulasi megakariosit yang berada di paru-paru untuk memproduksi trombosit. Pasien Covid-19 dengan trombositosis memiliki jumlah sitokin IL-6 yang meningkat jika dibandingkan dengan pasien dengan trombosit normal. Selain itu, trombositosis pada pasien Covid-19 dapat disebabkan oleh interaksi *von Willebrand factor* (vWF) dengan megakariosit melalui membran trombosit (*Glycoprotein Ib*) membentuk GPIbvWF yang menyebabkan peningkatan produksi trombosit. Pelepasan vWF distimulasi oleh cedera endotel (Kenya *et al.*, 2022).

Hasil analisis profil jumlah trombosit pada pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 juga tidak seluruhnya mengalami trombositopenia, lima sampel memiliki trombosit dalam rentang normal (150.000-400.000/mm<sup>3</sup>). Menurut penelitian Boo

*et al.* (2019) trombositopenia sangat umum terjadi pada pasien DBD. Patofisiologi trombositopenia pada infeksi dengue belum diketahui dengan jelas. Pada penelitian ini menyebutkan bahwa terdapat dua hal penting dalam penurunan trombosit pada infeksi dengue, yaitu penurunan produksi sum-sum tulang dan/atau peningkatan kerusakan dan pembersihan trombosit. Menurut Rahmasari *et al.* (2020) menyebutkan bahwa trombositopenia pada DBD disebabkan oleh beberapa faktor, seperti : 1) Peningkatan penghancuran trombosit dan trombopoiesis. 2) Peningkatan gangguan fungsi trombosit. 3) Ditemukannya kompleks imun pada permukaan trombosit yang diduga sebagai penyebab agregasi trombosit. Trombosit tersebut kemudian akan dihancurkan oleh sistem retikuloendotelial. Penelitian ini juga menyebutkan bahwa penurunan jumlah trombosit pada pasien DBD tidak berkaitan dengan keparahan infeksi.

#### **4.3 Keterbatasan Penelitian**

Penelitian ini terdapat faktor pengganggu terkontrol yang tidak dapat dikontrol pada saat pengambilan data karena kurangnya data dengan persebaran profil penelitian yang seimbang antara kedua variabel penelitian yang diujikan.

## **BAB V SIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1 Simpulan**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, terdapat perbedaan profil jumlah trombosit yang bermakna antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) di RSUD dr. Soedono Madiun ( $p = 0,000$ ).

### **5.1 Saran**

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, terdapat beberapa saran yang dapat dipertimbangkan jika kedepannya akan dilaksanakan penelitian serupa. Beberapa saran tersebut adalah penelitian dilakukan pada populasi dengan subjek penelitian yang lebih luas dan penelitian dilakukan dengan memperhatikan jumlah trombosit pasien dari awal masuk rumah sakit hingga pasien keluar dari rumah sakit dan memperhatikan tingkat keparahan pasien.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abate, B. B., Kassie, A. M., Kassaw, M. W., Aragie, T. G., & Masresha, S. A. (2020). Sex difference in coronavirus disease (Covid-19): A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, *10*(10), 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040129>
- Adnyana, I. M. D. M., Sudaryati, N. L. G., & Suardana, K. A. A. (2021). Blood Smear Profile of Patients with Dengue Hemorrhagic Fever in Bali Royal Hospital. *Journal of Vocational Health Studies*, *05*, 39–46. <https://doi.org/10.20473/jvhs.V5.11.2021>.
- Aisyiyah, P., Heriyani, F., Nurrasyidah, I., Noor, M. S., & Wasilah, S. (2022). Hubungan Komorbid Dengan Kejadian Covid-19 Di Puskesmas Pemurus Kota Banjarmasin. *Homeostasis*, *5*(1), 87–94.
- Aleem, A., Samad, A. B. A., & Vaqar, S. (2022). *Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (Covid-19)*. StatPearls Publishing.
- Apriani, & Hwa, F. O. L. (2022). Hubungan D-dimer dan Trombosit pada Pasien Covid-19. *Journal of Health (JoH)*, *9*(2), 73–80. <https://doi.org/10.30590/joh.v9n2.497>
- Badan Perencanaan Pembangunan Nasional. (2021). *Proyeksi Covid-19 di Indonesia*. Direktorat Kesehatan dan Gizi Masyarakat, Kedeputusan Pembangunan Manusia, Masyarakat dan Kebudayaan, Kementerian PPN.
- Baitanu, J. Z., Masihin, L., Rustan, L. D., Siregar, D., & Aiba, S. (2022). Hubungan Antara Usia, Jenis Kelamin, Mobilitas, Dan Pengetahuan Dengan Kejadian Demam Berdarah Dengue di Wulauan, Kabupaten Minahasa. *Malahayati Nursing Journal*, *4*(5), 1230–1241. <https://doi.org/10.33024/mnj.v4i5.6348>
- Bao, C., Tao, X., Cui, W., Yi, B., Pan, T., Young, K. H., *et al.* (2020). SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in Covid-19 patients. *Experimental Hematology and Oncology*, *9*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s40164-020-00172-4>
- Barrett, T. J., Bilaloglu, S., Cornwell, M., Burgess, H. M., Virginio, V. W., Drenkova, K., *et al.* (2021). Platelets contribute to disease severity in Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *19*(12), 3139–3153. <https://doi.org/10.1111/jth.15534>
- Boo, Y. L., Lim, S. Y., P'ng, H. S., Liam, C. C. K., & Huan, N. C. (2019). Persistent thrombocytopenia following dengue fever: What should we do? *Malaysian Family Physician*, *14*(3), 71–73.
- Boopathi, S., Poma, A. B., & Kolandaivel, P. (2020). Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against

- its treatment. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(9), 3409–3418. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1758788>
- Caliendo, A. M., & Hanson, K. E. (2022). *Covid-19: Diagnosis*. UpToDate. Diakses 22 Februari 2022, dari: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-diagnosis>
- CDC. (2021). *SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions*. Diakses 2 Januari 2022, dari: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
- Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., Jiang, W. C., Wang, C. B., & Bernardini, S. (2020). The Covid-19 pandemic. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 57(6), 365–388. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198>
- Dahlan, M. S. (2013). *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan: Deskriptif, Bivariat, dan Multivariat, Dilengkapi Aplikasi dengan Menggunakan SPSS*.
- Daud, M. L., Nelwan, J. E., & Ratag, B. T. (2022). Hubungan Antara Umur Dan Jenis Kelamin Dengan Kejadian Coronavirus Disease-19 Di Kota Bitung Tahun 2020. *Jurnal Kesmas*, 11(1), 190–195.
- De Azeredo, E. L., Monteiro, R. Q., & De-Oliveira Pinto, L. M. (2015). Thrombocytopenia in dengue: Interrelationship between virus and the imbalance between coagulation and fibrinolysis and inflammatory mediators. *Mediators of Inflammation*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/313842>
- Depkes RI. (2010). Demam Berdarah Dengue. *Buletin Jendela Epidemiologi*, 2.
- Elahi, S. (2022). Hematopoietic responses to SARS-CoV-2 infection. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(3), 187. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04220-6>
- Elviani, R., Anwar, C., & Sitorus, R. J. (2021). Gambaran Usia Pada Kejadian Covid-19. *Jambi Medical Journal*, 9(1), 204–209. <https://doi.org/10.22437/jmj.v9i1.11263>
- Fauzar, F., Kurniati, R., Abdullah, F., & Kam, A. (2021). The Profile of Covid-19 Patients in Semen Padang Hospital Indonesia. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 10(1), 45. <https://doi.org/10.25077/jka.v10i1.1684>
- Fujimoto, D. E., & Koifman, S. (2014). Clinical and laboratory characteristics of patients with dengue hemorrhagic fever manifestations and their transfusion profile. *Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy*, 36(2), 115–120. <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20140027>
- Ghoshal, K., & Bhattacharyya, M. (2014). Overview of platelet physiology: Its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *The Scientific World Journal*, 2014, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2014/781857>
- Gu, S. X., Tyagi, T., Jain, K., Gu, V. W., Lee, S. H., Hwa, J. M., et al. (2021). Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to Covid-19 thromboinflammation. *Nature Reviews Cardiology*, 18(3), 194–209.

<https://doi.org/10.1038/s41569-020-00469-1>

- Guan, W., Liang, W., Zhao, Y., Liang, H., Chen, Z., Li, Y., *et al.* (2020). Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*, 74(10), 640. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19. (2020). *Panduan tatalaksana pada pasien yang belum terkonfirmasi Covid-19*. (Vol. 53, Issue 9). <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Hasma, R., Rikarni, & Yulia, D. (2021). Analisis jumlah trombosit pada pasien terinfeksi severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2). *Majalah Kedokteran Andalas*, 44(5), 316–324.
- Holinstat, M. (2017). Normal platelet function. *Cancer and Metastasis Reviews*, 36(2), 195–198. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9677-x>
- Ibrahim, M. S., Hassan, N. M., Aziz, A. A., Yusoff, H. M., Esa, N. K., Makhtar, M., *et al.* (2022). Clinical manifestations of Covid-19; what have we learned from the global database? *Bangladesh Journal of Medical Science*, 21(3), 702–709. <https://doi.org/https://doi.org/10.3329/bjms.v21i3.59588>
- Jatim Covid-19. (2022). *Dashboard Covid-19 Jawa Timur*. Diakses 7 Maret 2023, dari: <https://infocovid19.jatimprov.go.id/index.php/data>
- Jiang, S. Q., Huang, Q. F., Xie, W. M., Lv, C., & Quan, X. Q. (2020). The association between severe Covid-19. and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. *British Journal of Haematology*, 190(1), e29–e33. <https://doi.org/10.1111/bjh.16817>
- Jinna, S., & Khandhar, P. B. (2021). *Thrombocytopenia*. StatPearls Publishing. Diakses 3 februari 2022, dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542208/>
- Kafrawi, V. U., Dewi, N. P., & Adelin, P. (2019). Gambaran Jumlah Trombosit dan Kadar Hematokrit Pasien Demam Berdarah Dengue di Rumah Sakit Islam Siti Rahmah Padang. *Health & Medical Journal*, 1(1), 38–44. <https://doi.org/10.33854/heme.v1i1.217>
- Kemendes RI. (2010). Profil data kesehatan Indonesia tahun 2009. In *Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*.
- Kemendes RI. (2018). Situasi Penyakit Demam Berdarah Di Indonesia 2017. In *Journal of Vector Ecology* (Vol. 31, Issue 1, pp. 71–78).
- Kemendes RI. (2021). Data DBD Indonesia. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, 30.
- Kemendes RI. (2017). Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Demam Berdarah Dengue Di Indonesia. *Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Demam Berdarah Di Indonesia*, 5(7), 9.

- Kemenkes RI. (2020). *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19)* (Revisi ke-). Kementerian Kesehatan RI.
- Kemenkes RI. (2021). *Protokol Tatalaksana Covid-19 (Edisi 2)*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kenya, C., Bunawan, N. C., Nugroho, H. M., Harlivasari, A. D., Sigarlaki, E. D., & Rinaldi, I. (2022). Covid-19. with Extreme Thrombocytosis: A Case Report and Its Possible Mechanisms. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 13(Suppl 3), 289–294. <https://doi.org/10.22088/cjim.13.0.289>
- Khavé, L. J., Zafari, P., Pirsalehi, A., Salari, S., Baghestani, A., Akbari, M. E., et al. (2021). Association between thrombocytopenia and platelet profile with morbidity/mortality of severe and non-severe Covid-19. patients. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 67(11). <https://doi.org/https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210720>
- Kordzadeh-Kermani, E., Khalili, H., & Karimzadeh, I. (2020). Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Future Microbiology*, 15(13), 1287–1305. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0110>
- Manne, K. B., Denorme, F., Middleton, E. A., Portier, I., Rowley, J. W., Stubben, C., et al. (2020). Platelet gene expression and function in patients with Covid-19.. *Blood*, 136(11), 1317–1329. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007214>
- Mardewi, I. G. A., & Yustiani, N. T. (2021). Gambaran hasil laboratorium pasien Covid-19. di RSUD Bali Mandara : sebuah studi pendahuluan. *Intisari Sains Medis*, 12(1), 374–378. <https://doi.org/10.15562/ism.v12i1.933>
- Martini, M., & Mendrofa, H. K. (2021). Hubungan Usia dan Jenis Kelamin Dengan Penderita Covid-19 Di Rumah Sakit Aminah Kota Tangerang. *Mahesa : Malahayati Health Student Journal*, 1(4), 411–416. <https://doi.org/10.33024/mahesa.v1i4.5188>
- Masihor, J. J. G., Mantik, M. F. J., Memah, M., & Mongan, A. E. (2013). Hubungan Jumlah Trombosit Dan Jumlah Leukosit Pada Pasien Anak Demam Berdarah Dengue. *Jurnal E-Biomedik*, 1(1). <https://doi.org/10.35790/ebm.1.1.2013.4152>
- Meisel, E., Efros, O., Bleier, J., Halevi, T. B., Segal, G., Rahav, G., et al. (2021). Folate levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *Nutrients*, 13(3), 1–13. <https://doi.org/10.3390/nu13030812>
- Mesquita, R. da R., Junior, L. C. F. S., Santana, F. M. S., de Oliveira, T. F., Alcântara, R. C., Arnozo, G. M., et al. (2021). Clinical manifestations of Covid-19. in the general population: systematic review. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 133(7–8), 377–382. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4>
- NIH. (2021). Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Treatment Guidelines. In *NIH*.

- Paramjit, E., Rao, R., Sudhamani, S., Roplekar, P., Shaffi, Z., & Roy, S. (2016). Spectrum of thrombocytopenia: A clinicopathological study with review of the literature. *Muller Journal of Medical Sciences and Research*, 7(2), 121–124. <https://doi.org/10.4103/0975-9727.185012>
- Pourbagheri-Sigaroodi, A., Bashash, D., Fateh, F., & Abolghasemi, H. (2020). Laboratory findings in Covid-19. diagnosis and prognosis. *Clinica Chimica Acta*, 510, 475–482. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.019>
- Putri, N. A., Putra, A. E., & Mariko, R. (2021). Hubungan Usia, Jenis Kelamin, dan Gejala dengan Kejadian Covid-19. di Sumatra Barat. *Majalah Kedokteran Andalas*, 44(2), 104–111.
- Putri, S. A. E. (2022). *Varian-varian Covid-19, Apa Perbedaannya?* Diakses 3 Februari 2022, dari: <https://corona.jakarta.go.id/id/artikel/varian-varian-covid-19-apa-perbedaannya>
- Rahmasari, F. V, Wijayanti, D., & Khaerani, N. (2020). The Correlation Between Blood Parameters as Early Detection on Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) and Dengue Shock Syndrome (DSS) in Children. *Bangladesh Journal of Medical Science*, 19(02), 273–277.
- Rasyada, A., Nasrul, E., & Edward, Z. (2014). Hubungan Nilai Hematokrit Terhadap Jumlah Trombosit pada Penderita Demam Berdarah Dengue. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(3), 343–347. <https://doi.org/10.25077/jka.v3i3.115>
- Rosita, L., Yuantari, R., Mulyono, B., Intansari, U. S., & Zulfatina, I. B. (2020). Prolonged severe acute respiratory syndrome of Corona Virus-2 positive with polymerase chain reaction: A case report. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*, 11(3), 295–301. <https://doi.org/10.20885/jkki.vol11.iss3.art12>
- Saleh, A., Kunoli, F. J., & Condeng, B. (2021). Faktor Risiko Kejadian Covid-19 di RSUD Undatu Palu. *Jurnal Kolaboratif Sains*, 4(12), 648–657. <https://doi.org/https://doi.org/10.56338/jks.v4i12.2066>
- Sari, F. R., Suwarsono, E. A., Adhiyanto, C., Habibi, A. A., Siregar, A. S., Ariany, D., et al. (2022). Epidemiological Assessment of Covid-19. Clinical Symptoms and Its Associated Factors from Banten Districts: The Role of Gender Aspects. *Bangladesh Journal of Medical Science*, 21(4), 782–787. <https://doi.org/https://doi.org/10.3329/bjms.v21i4.60248>
- Satgas Covid-19. (2022). *Peta Sebaran*. Diakses 14 Maret 2023, dari: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
- Setia, M. S. (2016). Methodology Series Module 5: Sampling Strategies. *Indian Journal of Dermatology*, 61(5), 505–509. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.190118>
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). Covid-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91–98.

<https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>

- Sianipar, N. B. (2014). Trombositopenia dan Berbagai Penyebabnya. *Cermin Dunia Kedokteran*, 41(6), 416–421.
- Surme, S., Tuncer, G., Copur, B., Zerdali, E., Nakir, I. Y., Yazla, M., *et al.* (2021). Comparison of clinical, laboratory and radiological features in confirmed and unconfirmed Covid-19 patients. *Future Microbiology*, 16(18), 1389–1400. <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0162>
- Trougakos, I. P., Stamatelopoulos, K., Terpos, E., Tsitsilonis, O. E., Aivalioti, E., Paraskevis, D., *et al.* (2021). Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target Covid-19 clinical complications. *Journal of Biomedical Science*, 28(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5>
- Tsatsakis, A., Calina, D., Falzone, L., Petrakis, D., Mitrut, R., Siokas, V., *et al.* (2020). SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: An integrative overview of the pharmacotherapeutic management of Covid-19. *Food and Chemical Toxicology*, 146, 111769. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111769>
- Werneck, G. L., Macias, A. E., Mascarenas, C., Coudeville, L., Morley, D., Recamier, V., *et al.* (2018). Comorbidities increase in-hospital mortality in dengue patients in Brazil. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(8), 1–5. <https://doi.org/10.1590/0074-02760180082>
- WHO. (2022a). *Coronavirus disease (Covid-19)*.
- WHO. (2022b). *WHO Coronavirus (Covid-19) Dashboard: Situation by Region, Country, Territory & Area*. Diakses 3 Februari 2022, dari: <https://covid19.who.int/table>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): A Review. *Jama - Journal of the American Medical Association*, 324(8), 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Williams, O., & Sergent, S. R. (2021). *Histology, Platelets*. StatPearls Publishing. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557800/#\\_NBK557800\\_pubdet\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557800/#_NBK557800_pubdet_)
- Wool, G. D., & Miller, J. L. (2021). The Impact of Covid-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*, 88(1), 15–27. <https://doi.org/10.1159/000512007>
- Xu, P., Zhou, Q., & Xu, J. (2020). Mechanism of thrombocytopenia in Covid-19 patients. *Annals of Hematology*, 99(6), 1205–1208. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>
- Yang, X., Yang, Q., Wang, Y., Wu, Y., Xu, J., Yu, Y., *et al.* (2020). Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*, 18, 1469–1472. <https://doi.org/10.1111/jth.14848>

- Yasa, I. W. P. S., Putra, G. A. E. T., & Rahmawati, A. (2012). Trombositopenia pada Demam Berdarah Dengue. *Medicina*, *43*, 114–121.
- Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). Covid-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*, *215*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
- Zapata, J. C., Cox, D., & Salvato, M. S. (2014). The Role of Platelets in the Pathogenesis of Viral Hemorrhagic Fevers. *Plos Neglected Tropical Diseases*, *8*(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002858>
- Zarkasyi, L., Martini, M., & Hestningsih, R. (2015). Hubungan Faktor Host (Umur 6 Bulan-14 Tahun) Dan Keberadaan Vektor Dengan Kejadian Demam Berdarah Dengue di Wilayah Kerja Puskesmas Kedungmundu Semarang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, *3*(3), 2356–3346. <https://doi.org/https://doi.org/10.14710/jkm.v3i3.12140>
- Zhao, X., Wang, K., Zuo, P., Liu, Y., Zhang, M., Xie, S., *et al.* (2020). Early decrease in blood platelet count is associated with poor prognosis in Covid-19 patients — indications for predictive , preventive , and personalized medical approach. *Epma Journal*, *11*(2), 139–145. <https://doi.org/doi:10.1007/s13167-020-00208-z>
- Zhu, Y., Zhang, J., Li, Y., Liu, F., Zhou, Q., & Peng, Z. (2021). Association between thrombocytopenia and 180-day prognosis of Covid-19 patients in intensive care units: A two-center observational study. *Plos One*, *16*(3), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248671>

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Surat Keterangan Lolos Kaji Etik



**PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR  
RSUD dr. SOEDONO MADIUN**

Jl. Dr. Sutomo No. 59 Telp. (0351) 454657, 464325 Fax. (0351) 458054  
Website : [www.rssoedono.jatimprov.go.id](http://www.rssoedono.jatimprov.go.id) , Email : [rsu\\_soedonomdn@jatimprov.go.id](mailto:rsu_soedonomdn@jatimprov.go.id)  
**MADIUN 63116**

**SURAT KETERANGAN KELAYAKAN ETIK PENELITIAN  
(ETHICAL CLEARANCE)**

Nomor: 070/ 45.217 / 102.9/ 2022

Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soedono Madiun, setelah mempelajari dengan seksama rancangan penelitian yang diusulkan, dengan ini menyatakan bahwa penelitian yang diajukan oleh:

Nama : Salsabila Ghina Nuraini  
Judul Penelitian : Perbedaan Profil Jumlah Trombosit Antara Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Dengan Pasien Tidak Terkonfirmasi COVID-19 di RSUD dr. Soedono Madiun  
Institusi : Universitas Islam Indonesia Yogyakarta  
Pada Tanggal : 10 Agustus 2022  
Dinyatakan : Layak Etik

Demikian Surat Keterangan ini diberikan untuk dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Madiun, 10 Agustus 2022  
Ketua Komite Etik Penelitian Kesehatan  
RSUD dr. Soedono Madiun



**dr. SUYOSO, Sp.PD**  
Penata Tingkat I  
NIP. 19761024 200701 1 005

## Lampiran 2. Surat Izin Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia



### FAKULTAS KEDOKTERAN

Gedung Dr. Soekiman Wirjosandjojo  
Kampus Tegada Universitas Islam Indonesia  
Jl. Kalirejo km 14,5 Yogyakarta 55584  
T. (0274) 898444 ext. 2096, 2097  
F. (0274) 898459 ext. 2007  
E. fkd@uii.ac.id  
W. fkd.uii.ac.id

Nomor : 751/Dek/70/Div.Ak&TI/VII/2022  
Lamp : -  
Hal : **Permohonan Surat Keterangan Kelaikan Etik  
(Ethical Approval)**

Kepada Yth.  
Direktur RSUD dr. Soedono Madiun  
Jawa Timur

*Assalamu 'alaikum Wr. Wb.*

Dalam rangka penyusunan Karya Tulis Ilmiah sebagai syarat kelulusan mahasiswa Prodi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, maka dengan ini kami mohon bantuan Bapak/Ibu/Sdr untuk memberi ijin pada mahasiswa kami :

Nama : Salsabila Ghina Nuraini  
No. Mhs. : 19711107  
No. Hp : 081914532422  
Pembimbing KTI : dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK (K)  
Judul KTI : Perbedaan Profil Jumlah Trombosit antara Pasien Terkonfirmasi Covid-19 dengan Pasien Tidak Terkonfirmasi Covid-19 di RSUD dr. Soedono Madiun

agar dapat mengajukan permohonan Kelaikan Etik (*Ethical Approval*) di Instansi Bapak/Ibu/Sdr.

Demikian permohonan kami, atas bantuan dan kerjasama Bapak/Ibu/Sdr kami ucapkan terima kasih.

*Wassalamu 'alaikum Wr. Wb.*

Yogyakarta, 26 Zulhijah 1443 H  
25 Juli 2022 M

Dekan,  
  
Dr. dr. Izzatin Mulyah, M.Kes

**Lampiran 3. Surat Izin Penelitian RSUD dr. Soedono Madiun**



**PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR  
RSUD dr. SOEDONO MADIUN**

Jl. Dr. Sutomo No. 59 Telp. (0351) 454657, 464325 Fax. (0351) 458054  
Website : [www.rssoedono.jatimprov.go.id](http://www.rssoedono.jatimprov.go.id) , Email : [rsu\\_soedoncmdn@jatimprov.go.id](mailto:rsu_soedoncmdn@jatimprov.go.id)  
**MADIUN 63116**

Nomor : 070 / 45.18 / 102.9 / 2022  
Lampiran : -  
Perihal : Jawaban Surat Izin Penelitian

Madiun, 10 Agustus 2022  
Kepada Yth,  
Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Islam Indonesia  
Di -  
Yogyakarta

Menjawab surat Saudara nomor : 751/Dek/70/Div.Ak&TI/VII/2022 tanggal 25 Juli 2022, Perihal: Permohonan Izin Penelitian, yang dilakukan oleh :

Nama : Salsabila Ghina Nuraini  
NIM : 19711107  
Judul Penelitian : Perbedaan Profil Jumlah Trombosit Antara Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Dengan Pasien Tidak Terkonfirmasi COVID-19 di RSUD dr. Soedono Madiun

pada prinsipnya dapat disetujui untuk dilaksanakan. Adapun persyaratan untuk melaksanakan penelitian adalah sebagai berikut :

1. Tempat : Instalasi Rekam Medis
2. Waktu : Bulan Agustus s.d September 2022
3. Mentaati ketentuan yang berlaku di RSUD dr. Soedono Madiun
4. Menjaga tata tertib, keamanan, kebersihan dan kesopanan selama melaksanakan pengambilan data
5. Menyelesaikan biaya administrasi di Bidang Diklit
6. Ada pembimbing lapangan dari RSUD dr. Soedono Madiun
7. Membawa hasil tes Swab PCR
8. Menyerahkan laporan hasil penelitian ke Bidang Diklit segera setelah penelitian selesai

Demikian untuk menjadikan periksa.

An. DIREKTUR RSUD dr. SOEDONO MADIUN  
Wakil Direktur Penunjang dan Diklit

dr. ABDUL ROHIM, Sp.A  
Pembina Utama Muda  
NIP. 19660314 199509 1 001

**Lampiran 4. Lampiran Analisis Hasil**

1. Analisis Univariat

**Jenis Kelamin \* Status PCR Crosstabulation**

			Status PCR		Total
			Positif	Negatif	
Jenis Kelamin	Laki-laki	Count	63	67	130
		% within Jenis Kelamin	48,5%	51,5%	100,0%
		% within Status PCR	57,3%	60,9%	59,1%
		% of Total	28,6%	30,5%	59,1%
	Perempuan	Count	47	43	90
		% within Jenis Kelamin	52,2%	47,8%	100,0%
		% within Status PCR	42,7%	39,1%	40,9%
		% of Total	21,4%	19,5%	40,9%
Total	Count	110	110	220	
	% within Jenis Kelamin	50,0%	50,0%	100,0%	
	% within Status PCR	100,0%	100,0%	100,0%	
	% of Total	50,0%	50,0%	100,0%	

**usia\_kateogik2lengkap\_balik \* PCR\_positif2 Crosstabulation**

			PCR_positif2		Total
			Negatif	Positif	
usia_kateogik2lengkap_balik	Tidak Produktif	Count	56	34	90
		Expected Count	45,0	45,0	90,0
		% within usia_kateogik2lengkap_balik	62,2%	37,8%	100,0%
		% within PCR_positif2	50,9%	30,9%	40,9%
	Produktif	Count	54	76	130
		Expected Count	65,0	65,0	130,0

	% within usia_kateogik2lengkap_balik	41,5 %	58,5 %	100,0 %
	% within PCR_positif2	49,1 %	69,1 %	59,1 %
Total	Count	110	110	220
	Expected Count	110,0	110,0	220,0
	% within usia_kateogik2lengkap_balik	50,0 %	50,0 %	100,0 %
	% within PCR_positif2	100,0 %	100,0 %	100,0 %

#### Komorbid\_kategorik \* PCR\_positif2 Crosstabulation

			PCR_positif2		Total
			Negatif	Positif	
Komorbid_kategorik Tidak ada	Count	104	60	164	
	Expected Count	82,0	82,0	164,0	
	% within Komorbid_kategorik	63,4%	36,6%	100,0%	
Ada	Count	6	50	56	
	Expected Count	28,0	28,0	56,0	
	% within Komorbid_kategorik	10,7%	89,3%	100,0%	
Total	Count	110	110	220	
	Expected Count	110,0	110,0	220,0	
	% within Komorbid_kategorik	50,0%	50,0%	100,0%	

#### Komorbid \* Status PCR Crosstabulation

		Status PCR		Total
		Positif	Negatif	
Komorbid Diabetes	Count	10	3	13
	% within Komorbid	76,9%	23,1%	100,0%
	% within Status PCR	9,1%	2,7%	5,9%
Hipertensi	Count	8	2	10

	% within Komorbid	80,0%	20,0%	100,0%
	% within Status PCR	7,3%	1,8%	4,5%
Diabetes & Penyakit Lain	Count	5	0	5
	% within Komorbid	100,0%	0,0%	100,0%
	% within Status PCR	4,5%	0,0%	2,3%
Hipertensi & Penyakit Lain	Count	7	0	7
	% within Komorbid	100,0%	0,0%	100,0%
	% within Status PCR	6,4%	0,0%	3,2%
Diabetes & Hipertensi	Count	3	1	4
	% within Komorbid	75,0%	25,0%	100,0%
	% within Status PCR	2,7%	0,9%	1,8%
Diabetes, Hipertensi, & Penyakit Lain	Count	5	0	5
	% within Komorbid	100,0%	0,0%	100,0%
	% within Status PCR	4,5%	0,0%	2,3%
Penyakit Lain	Count	12	0	12
	% within Komorbid	100,0%	0,0%	100,0%
	% within Status PCR	10,9%	0,0%	5,5%
Tidak Ada	Count	60	104	164
	% within Komorbid	36,6%	63,4%	100,0%

	% within Status PCR	54,5%	94,5%	74,5%
Total	Count	110	110	220
	% within Komorbid	50,0%	50,0%	100,0%
	% within Status PCR	100,0%	100,0%	100,0%

## 2. Analisis trombosit univariat

### Statistics

		Jumlah trombosit pasien terkonfirmasi Covid-19	Jumlah trombosit pasien tidak terkonfirmasi Covid-19
N	Valid	110	110
	Missing	0	0
Mean		278500,00	75990,91
Median		240000,00	71500,00
Std. Deviation		118625,674	52223,496
Range		518000	367000
Minimum		101000	10000
Maximum		619000	377000
Percentiles	25	189750,00	40500,00
	50	240000,00	71500,00
	75	342250,00	101250,00

### Jumlah trombosit pasien terkonfirmasi Covid-19

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<150000	8	7,3	7,3	7,3
	150000-400000	84	76,4	76,4	83,6
	>400000	18	16,4	16,4	100,0
	Total	110	100,0	100,0	

### Jumlah trombosit pasien tidak terkonfirmasi Covid-19

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<150000	105	95,5	95,5	95,5
	150000-400000	5	4,5	4,5	100,0
	Total	110	100,0	100,0	

3. Analisis bivariat karakteristik subjek penelitian
  - a. Usia

### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
usia_kateogik2lengkap_balik * PCR_positif2	220	100,0%	0	0,0%	220	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	9,101 <sup>a</sup>	1	,003		
Continuity Correction <sup>b</sup>	8,292	1	,004		
Likelihood Ratio	9,174	1	,002		
Fisher's Exact Test				,004	,002
Linear-by-Linear Association	9,059	1	,003		
N of Valid Cases	220				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 45,00.

b. Computed only for a 2x2 table

### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for usia_kateogik2lengkap_balik (Tidak Produktif / Produktif)	2,318	1,336	4,021
For cohort PCR_positif2 = Negatif	1,498	1,155	1,942
For cohort PCR_positif2 = Positif	,646	,478	,874
N of Valid Cases	220		

b. komorbid → chi square

### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Komorbid_kategorik * PCR_positif2	220	100,0%	0	0,0%	220	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	46,376 <sup>a</sup>	1	,000		
Continuity Correction <sup>b</sup>	44,292	1	,000		
Likelihood Ratio	51,447	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	46,166	1	,000		
N of Valid Cases	220				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 28,00.

b. Computed only for a 2x2 table

#### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Komorbid_kategorik (Tidak ada / Ada)	14,444	5,847	35,686
For cohort PCR_positif2 = Negatif	5,919	2,754	12,719
For cohort PCR_positif2 = Positif	,410	,329	,511
N of Valid Cases	220		

c. jenis kelamin

#### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Jenis_kelamin_balik * PCR_positif2	220	100,0%	0	0,0%	220	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,301 <sup>a</sup>	1	,583		
Continuity Correction <sup>b</sup>	,169	1	,681		
Likelihood Ratio	,301	1	,583		
Fisher's Exact Test				,681	,340
Linear-by-Linear Association	,299	1	,584		
N of Valid Cases	220				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 45,00.

b. Computed only for a 2x2 table

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Jenis_kelamin_balik (Laki-laki / Perempuan)	1,162	,679	1,991
For cohort PCR_positif2 = Negatif	1,079	,821	1,417
For cohort PCR_positif2 = Positif	,928	,712	1,210
N of Valid Cases	220		

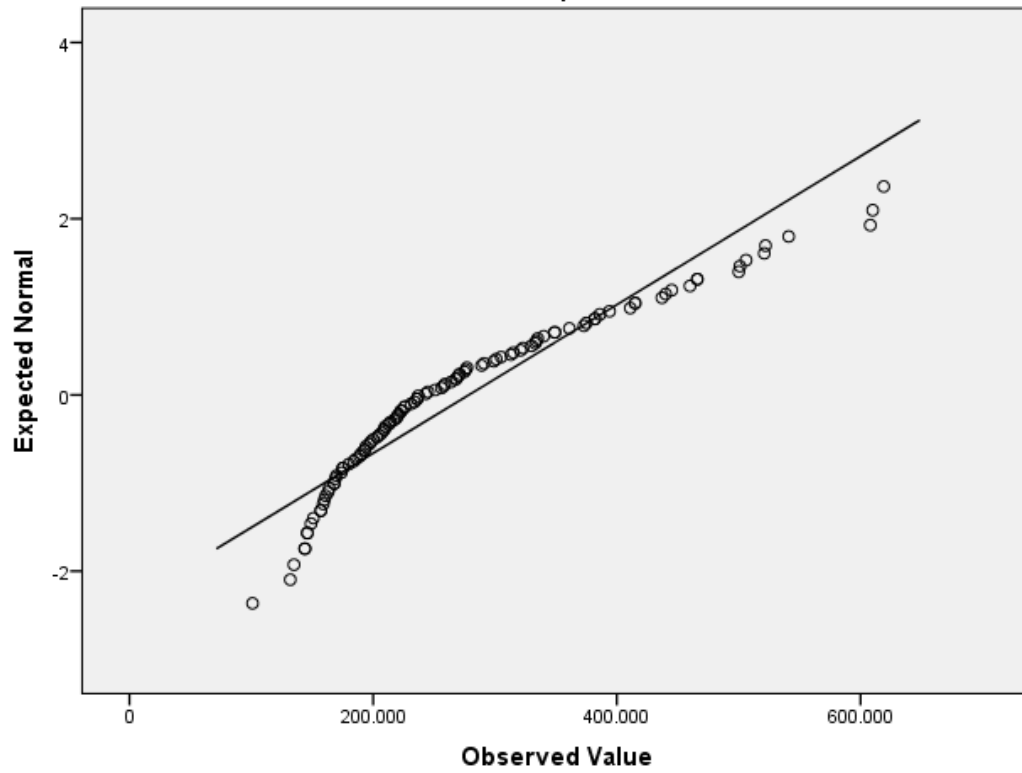
4. Bivariat trombosit  
a. Uji normalitas

**Tests of Normality**

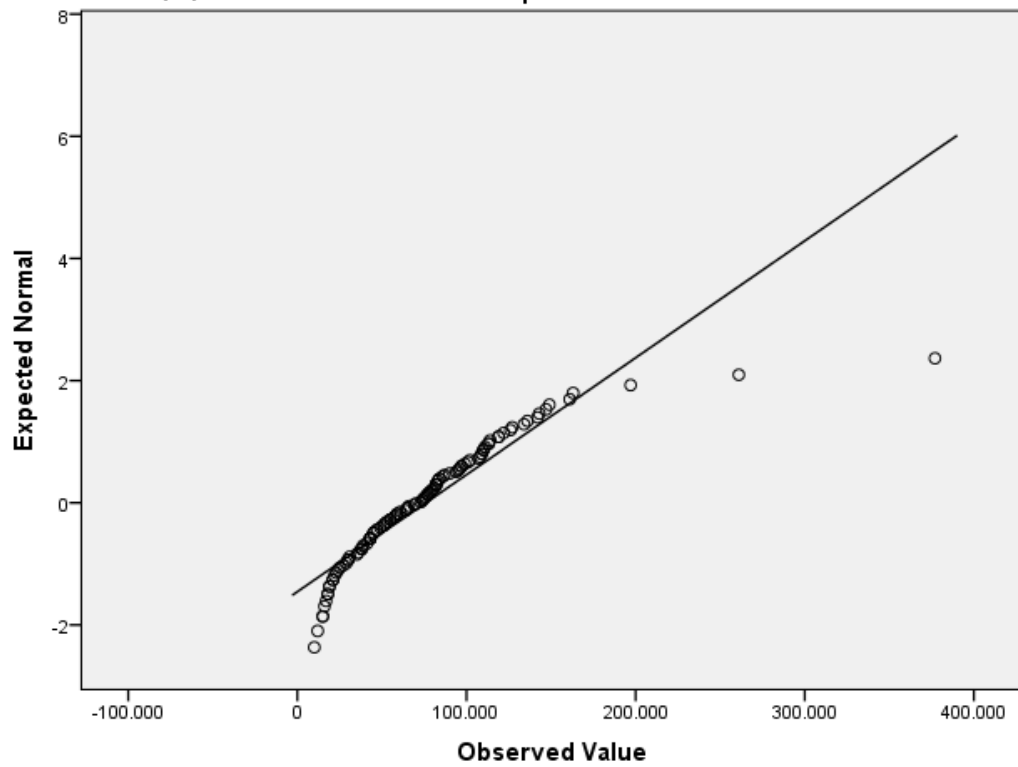
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Jumlah trombosit pasien terkonfirmasi Covid-19	,137	110	,000	,906	110	,000
Jumlah trombosit pasien tidak terkonfirmasi Covid- 19	,103	110	,006	,834	110	,000

- a. Lilliefors Significance Correction

Normal Q-Q Plot of Jumlah trombosit pasien terkonfirmasi Covid-19



Normal Q-Q Plot of Jumlah trombosit pasien tidak terkonfirmasi Covid-19



Mann whitney trombosit

#### Test Statistics<sup>a</sup>

	Angka Trombosit
Mann-Whitney U	250,500
Wilcoxon W	6355,500
Z	-12,286
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

a. Grouping Variable: Status PCR

#### 5. Uji Multivariat

##### a. Seleksi Variabel

##### i. Pasien terkonfirmasi dan tidak terkonfirmasi Covid-19

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	117.765 <sup>a</sup>	1	.000		
Continuity Correction <sup>b</sup>	114.802	1	.000		
Likelihood Ratio	135.930	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	117.230	1	.000		
N of Valid Cases	220				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 44.50.

b. Computed only for a 2x2 table

##### ii. Usia

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.284 <sup>a</sup>	1	.131		
Continuity Correction <sup>b</sup>	1.881	1	.170		
Likelihood Ratio	2.300	1	.129		

Fisher's Exact Test				.162	.085
Linear-by-Linear Association	2.273	1	.132		
N of Valid Cases	220				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 36.41.

b. Computed only for a 2x2 table

iii. Komorbid

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	26.569 <sup>a</sup>	1	.000		
Continuity Correction <sup>b</sup>	24.968	1	.000		
Likelihood Ratio	26.464	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	26.448	1	.000		
N of Valid Cases	220				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 22.65.

b. Computed only for a 2x2 table

iv. Jenis Kelamin

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.524 <sup>a</sup>	1	.469		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.341	1	.559		
Likelihood Ratio	.523	1	.470		
Fisher's Exact Test				.488	.279
Linear-by-Linear Association	.522	1	.470		

N of Valid Cases	220			
------------------	-----	--	--	--

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 36.41.

b. Computed only for a 2x2 table

b. Multivariat

#### Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> PCR_Positif1	4.176	.537	60.539	1	.000	65.105	22.738	186.408
Komorbid_kategorik_balik	.106	.440	.058	1	.810	1.111	.469	2.634
Constant	-5.513	.825	44.679	1	.000	.004		

a. Variable(s) entered on step 1: PCR\_Positif1, Komorbid\_kategorik\_balik.

#### Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup> PCR_Positif1	4.217	.510	68.433	1	.000	67.846	24.980	184.273
Constant	-5.390	.641	70.687	1	.000	.005		

a. Variable(s) entered on step 1: PCR\_Positif1.

**Lampiran 5. Formulir Terstruktur**

Formulir terstruktur untuk pengambilan rekam medis pasien terkonfirmasi Covid-19 dan pasien DBD disertai hasil pemeriksaan hitung darah lengkap.

**Identitas Pasien**

Nama (Inisial) :  
Tempat, Tanggal lahir :  
Usia :  
Jenis Kelamin :  
Hamil (Ya/Tidak) :  
Komorbid :

**Status Pasien**

Nomor Rekam Medis :  
Tanggal Pemeriksaan :  
Status RT-PCR :  
Diagnosis DBD/Covid-19\* :

**Pemeriksaan Darah Lengkap**

Platelet/Jumlah Trombosit :

\*pilih salah satu