

# BAB 1 PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

*Coronavirus Disesase 2019* (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang terutama menyerang saluran pernapasan. Penyakit ini disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang merupakan varian *coronavirus*. Kasus COVID-19 telah menyebar ke seluruh dunia dan pada Maret 2020, World Health Organization (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai pandemi global.<sup>1-3</sup>

Jumlah kasus pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 di dunia per tanggal 9 Februari 2022 sebanyak 399.600.607 kasus dan 5.757.562 telah terkonfirmasi meninggal menurut laporan WHO.<sup>4</sup> Di Indonesia sendiri angka kejadian COVID-19 menurut laporan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (KEMENKES-RI) per tanggal 9 Februari 2022 adalah 4.626.936 kasus dan 144.784 kasus yang meninggal.<sup>5</sup> Di Provinsi Sumatera Barat, kasus yang terkonfirmasi positif adalah 90.687 dan yang meninggal 2.155 kasus per tanggal 9 Februari 2022 menurut Diskominfo Provinsi Sumatera Barat.<sup>6</sup> Jumlah kasus COVID-19 meningkat pesat pada tahun 2021 di Indonesia. Hal ini terjadi karena terdapat 2 puncak gelombang kasus COVID-19 pada bulan Januari dan Juli pada tahun 2021.<sup>3,7</sup>

Infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan gejala klinis yang bervariasi, mulai dari yang ringan sampai berkembang menjadi berat.<sup>8,9</sup> Pasien COVID-19 diklasifikasikan berdasarkan derajat gejala yaitu asimtomatis, gejala ringan, gejala sedang, gejala berat, dan kritis yang dalam penetapan klasifikasi tersebut memiliki penatalaksanaan yang berbeda-beda menurut KEMENKES-RI.<sup>10</sup>

Beberapa parameter hematologi abnormal ditemukan pada pasien COVID-19 yaitu limfositopenia, neutrofilia, peningkatan kadar D-dimer dan fibrinogen. Banyak penelitian menunjukkan bahwa rasio neutrofil limfosit (RNL) dan D-dimer memiliki nilai prognostik dalam berbagai kondisi penyakit, termasuk sepsis, penyakit kardiovaskular, dan keganasan.<sup>9</sup> Peningkatan kadar D-dimer juga digunakan sebagai indikator independen dalam menentukan risiko kematian.<sup>8,9</sup>

*Coronavirus* ditularkan melalui kontak dengan droplet dan aerosol dari pasien yang terinfeksi COVID-19. Ketika masuk ke tubuh, virus tersebut mengikat reseptor *host* dan masuk melalui fusi membran dan endositosis. *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE-2) telah diidentifikasi sebagai reseptor fungsional untuk SARS-CoV-2 dan reseptor tersebut banyak diekspresikan di sel epitel saluran napas. Virus yang telah masuk mengalami replikasi sehingga membuat sel epitel saluran napas mengalami apoptosis dan memicu banyak sitokin dan penanda inflamasi.<sup>11</sup>

Respons inflamasi yang berat dapat terjadi akibat meningkatnya produksi sitokin dan sel imun bawaan terutama neutrofil dan efek sitopatik yang diinduksi langsung oleh virus terutama pada limfosit, sehingga terjadi ketidakseimbangan respons imun. Neutrofil merupakan sel yang berperan dalam respons inflamasi awal melepaskan sitokin memicu kerusakan jaringan. Hipersitokinemia akibat respons inflamasi berat pada COVID-19 dapat memengaruhi terjadinya limfositopenia. Sitokin proinflamasi semakin banyak diproduksi untuk mengimbangi keadaan limfositopenia sehingga dapat mengakibatkan kerusakan organ lebih lanjut pada COVID-19.<sup>12,13</sup>

Dibutuhkan *biomarker* inflamasi yang dapat menilai prognosis dan faktor risiko pasien COVID-19. *Biomarker* inflamasi yang ideal untuk COVID-19 sebaiknya akurat dan mudah dilakukan. Penggunaan nilai rasio neutrofil limfosit (RNL) atau *Neutrofil-Lymphocyte Ratio* (NLR) dibandingkan parameter laboratorium lainnya lebih mudah diperiksa dari tes hematologi rutin dengan membagi jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut sehingga dapat menunjukkan status inflamasi pada pasien. Penggunaan nilai RNL membuat klinisi dapat mengidentifikasi pasien COVID-19 yang berisiko tinggi pada tahap awal sehingga perawatan yang diberikan menjadi lebih optimal.<sup>1,8,9</sup>

Berbagai macam penyakit menjadikan RNL sebagai salah satu indikator untuk menilai derajat keparahan. Penelitian telah menunjukkan bahwa kasus COVID-19 yang parah cenderung memiliki RNL yang lebih tinggi. Peningkatan RNL adalah biomarker prognostik independen yang memengaruhi perkembangan pneumonia pada pasien COVID-19. Penelitian yang dilakukan di China membandingkan nilai RNL pada pasien derajat kritis yang meninggal dan sembuh,

mengungkapkan nilai RNL awal secara signifikan meningkat pada pasien yang meninggal dibandingkan dengan pasien yang sembuh.<sup>1,8,9,14</sup>

D-dimer merupakan penanda terjadinya trombosis dan kadarnya meningkat pada trombosis vena dalam, emboli paru, dan penyakit infeksi seperti SARS. Pada pasien COVID-19, peningkatan kadar D-dimer berhubungan dengan keparahan penyakit dan kematian. D-dimer adalah hasil dari pemecahan fibrin oleh plasmin untuk memecah gumpalan darah. Setiap proses yang meningkatkan pemecahan fibrin akan meningkatkan kadar D-dimer. Kadar D-dimer yang meningkat menunjukkan bahwa adanya keadaan hiperkoagulasi yang berkontribusi dalam keparahan penyakit dan peningkatan mortalitas.<sup>9,15</sup>

Penelitian di Wuhan, China mengungkapkan bahwa RNL dan peningkatan umur adalah *biomarker* independen terhadap prognosis yang buruk terhadap pasien COVID-19. Pada penelitian tersebut, sebanyak 46,1% pasien COVID-19 yang berumur  $\geq 49,5$  dan nilai RNL  $\geq 3,3$  memiliki penyakit yang berkembang menjadi berat. Sebaliknya, pasien yang berumur  $< 49,5$  dan nilai RNL  $\leq 3,3$  memiliki penyakit yang lebih ringan.<sup>1</sup> Penelitian lainnya berada di Suzhou, China membandingkan RNL dan D-dimer antara dua kelompok pasien ringan sedang dan berat. Nilai RNL pada kelompok ringan sedang memiliki perbedaan signifikan pada hari pertama, keempat, dan keempat belas dengan kelompok berat ( $p < 0,01$ ), demikian juga dengan D-dimer pada hari pertama, ketujuh, dan keempat belas ( $p < 0,05$ ).<sup>9</sup>

Pada penelitian yang dilakukan di Tehran, Iran mengungkapkan bahwa nilai RNL  $> 6,5$  menunjukkan perkembangan penyakit ke arah klinis yang tidak menguntungkan dan nilai RNL  $> 9$  memprediksi penyakit ke arah kematian.<sup>16</sup> Pada penelitian yang dilakukan di Tabanan, Bali dengan desain penelitian *cross sectional* menunjukkan bahwa 63,6% kasus dengan nilai RNL  $> 3,3$  tergolong sebagai kasus COVID-19 derajat berat sedangkan pada RNL  $\leq 3,3$ , hanya 10,2% kasus yang tergolong derajat berat ( $p < 0,001$ ).<sup>17</sup>

D-Dimer dilaporkan meningkat pada pasien yang didiagnosis dengan COVID-19, dan terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan korelasi peningkatan D-dimer dengan keparahan penyakit. Penelitian yang dilakukan pada 183 pasien COVID-19 di Wuhan menunjukkan bahwa kadar D-dimer secara

signifikan meningkat pada pasien yang meninggal dibandingkan dengan pasien yang selamat ( $p < 0,05$ ).<sup>18</sup> Penelitian lainnya dilakukan di Turki mengungkapkan bahwa kadar D-dimer meningkat pada kondisi klinis dan radiologis yang memburuk seperti gambaran pneumonia yang luas dibandingkan dengan pasien yang memiliki kondisi klinis dan radiologis yang baik. Kadar D-dimer dapat membantu dalam menilai tingkat keparahan dan morbiditas dalam pandemi COVID-19.<sup>9,19</sup>

Rumah Sakit Semen Padang merupakan rumah sakit rujukan COVID-19 di Sumatera Barat.<sup>20</sup> Pada studi pendahuluan yang telah dilakukan sebelumnya didapatkan peningkatan RNL dan kadar D-dimer yang bervariasi berdasarkan derajat keparahan di Rumah Sakit Semen Padang. Berdasarkan adanya perbedaan peningkatan RNL dan kadar D-dimer dari berbagai penelitian yang telah dipaparkan sebelumnya, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai rasio neutrofil limfosit dan kadar D-dimer berdasarkan derajat keparahan pasien COVID-19 di Rumah Sakit Semen Padang tahun 2021.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat peningkatan rasio neutrofil limfosit dan kadar D-dimer seiring dengan peningkatan derajat keparahan pasien COVID-19 di Rumah Sakit Semen Padang tahun 2021?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui rasio neutrofil limfosit dan kadar D-dimer berdasarkan derajat keparahan pasien COVID-19 di Rumah Sakit Semen Padang tahun 2021

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID-19 berdasarkan derajat keparahan di Rumah Sakit Semen Padang
2. Mengetahui kadar D-dimer pada pasien COVID-19 berdasarkan derajat keparahan di Rumah Sakit Semen Padang

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat terhadap Peneliti**

Bagi peneliti, penelitian ini sebagai wujud pengaplikasian disiplin ilmu yang telah dipelajari sehingga dapat mengembangkan wawasan keilmuan peneliti. Selain

itu, penelitian ini juga dapat menjadi sarana bagi peneliti untuk melatih pola berpikir kritis terhadap pemahaman akan ilmu pengetahuan.

#### **1.4.2 Manfaat terhadap Ilmu Pengetahuan**

Dapat digunakan sebagai data awal untuk penelitian selanjutnya serta memberikan informasi ilmiah terkait rasio neutrofil limfosit dan kadar D-dimer berdasarkan derajat keparahan pasien COVID-19 di Rumah Sakit Semen Padang.

