

Artikel Penelitian

HUBUNGAN JUMLAH TROMBOSIT DENGAN SEVERITAS KLINIS PASIEN COVID-19 PADA TIGA RUMAH SAKIT RUJUKAN COVID-19 DI KOTA AMBON TAHUN 2020

Agnice Simanjuntak¹, Indrawanti Kusadhiani¹, Vina Z. Latuconsina¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura

Corresponding author e-mail: indrawantikusadhiani@gmail.com

Abstrak

Latar Belakang : *Coronavirus Disease 19* atau COVID-19 pertama kali dilaporkan di Wuhan Provinsi Hubei, Cina pada akhir tahun 2019. Penularan virus terjadi begitu cepat mengakibatkan terjadinya lonjakan kasus. Selain itu, tercatat jumlah kematian akibat COVID-19 juga cukup tinggi. Hal tersebut mengakibatkan COVID-19 mulai menjadi sorotan masalah kesehatan dunia. Diketahui bahwa penurunan jumlah trombosit merupakan salah satu faktor yang dapat memperberat severitas klinis pasien COVID-19. **Tujuan :** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan jumlah trombosit dengan severitas klinis pasien COVID-19 pada tiga rumah sakit rujukan COVID-19 di Kota Ambon tahun 2020. Manfaat penelitian ini dapat memberikan gambaran kepada tenaga kesehatan mengenai hubungan jumlah trombosit dengan severitas klinis pasien COVID-19. **Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan metode *cross sectional* dan sampel diambil menggunakan teknik *total sampling*. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan *Statistical Package for the Social Science* (SPSS). **Hasil :** Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 150 sampel, sebanyak 63 orang (42%) memiliki severitas klinis ringan, 45 orang (30%) sedang, dan 42 orang (28%) berat. Sedangkan, untuk jumlah trombosit, sebanyak 45 orang (30%) mengalami trombositopenia, 88 orang (59%) normal, dan 17 orang (11%) mengalami trombositosis. Hasil analisis bivariat menggunakan uji *chi-square* didapatkan nilai $p = <0,001$ ($p <0,05$) yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah trombosit dengan severitas klinis pasien COVID-19.

Kata kunci : COVID-19, Jumlah Trombosit, Severitas Klinis.

Abstract

Background : *Coronavirus Disease 19* (COVID-19) was first reported in Wuhan, Hubei Province, China at the end of 2019. The transmission of the virus occurred so quickly resulting in a spike in cases. In addition, the number of deaths due to COVID-19 is also quite high. This has resulted in COVID-19 starting to become the focus of world health problems. It is known that a decreased platelet count is one of the factors that can aggravate the clinical severity of COVID-19 patients. **Aims :** This study aims to determine the relationship between platelet counts and clinical severity of COVID-19 patients at three COVID-19 referral hospitals in Ambon City in 2020. The benefits of this study can provide an overview to health workers regarding the relationship between platelet counts and clinical severity of COVID-19 patients. **Methods :** This research is an observational analytic study with cross sectional method and samples were taken using total sampling technique. The data obtained were analyzed using the *Statistical Package for the Social Science* (SPSS). **Results :** The results showed that from 150 samples, 63 people (42%) had mild clinical severity, 45 people (30%) moderate, and 42 people (28%) severe. Meanwhile, for the platelet count, 45 people (30%) had thrombocytopenia, 88 people (59%) were normal, and 17 people (11%) had thrombocytosis. The results of the bivariate analysis using the *chi-square* test obtained a p value = $<0,001$ ($p <0,05$) which means that there is a significant relationship between the platelet count and the clinical severity of COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, Platelet Count, Clinical Severity.

Pendahuluan

Pada bulan Desember tahun 2019 di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina terjadi lonjakan kasus pneumonia yang belum diketahui penyebabnya.¹ *World Health Organization* (WHO) dengan resmi memberi nama kasus ini sebagai *Corona Virus Disease* 2019 atau yang disingkat menjadi COVID-19. Sejak laporan pertama di Wuhan, agen penyebab sindrom pernapasan akut parah yakni COVID-19, telah menyebar dengan cepat secara global dalam hitungan bulan. Tingkat penularan yang mengkhawatirkan, membuat WHO secara resmi menyatakan situasi tersebut sebagai pandemi.² Pandemi yang berlangsung terus membebani sumber daya suatu negara, dan diperkirakan bahwa angka mortalitas serta morbiditas akan terus meningkat, dengan meningkatnya penyebaran diantara negara-negara.^{3,4}

Laporan WHO,² per tanggal 04 November 2020, didapatkan 47.362.304 total kasus konfirmasi COVID-19 di seluruh dunia dengan 1.211.986 kematian. Wilayah Amerika memiliki total kasus terkonfirmasi terbanyak, yaitu 20.862.392 kasus. Selanjutnya wilayah Eropa dengan total 11.830.542 kasus, wilayah Asia Tenggara dengan total 9.408.048 kasus, wilayah Mediterania Timur dengan total 3.177.903 kasus, wilayah Afrika dengan total 1.335.516 kasus, dan wilayah Pasifik Barat dengan total 747.162 kasus (*World Health Organization*, 2020).²

Amerika Serikat menjadi negara dengan total kasus kumulatif terbanyak, yaitu 9.193.765

kasus. Kemudian disusul oleh Negara India dengan total kasus kumulatif sebanyak 8.313.876 kasus, dan di peringkat ketiga ialah Negara Brazil dengan total kasus kumulatif sebanyak 5.554.206 kasus.² Di Indonesia sendiri, kasus konfirmasi COVID-19 masih terus bertambah. Berdasarkan laporan Kemenkes RI, per tanggal 31 Desember 2020 terdapat 751.270 total kasus konfirmasi dengan total 22.329 kematian.⁵ Di Maluku sendiri, per tanggal 31 Desember 2020, tercatat ada 5.754 jumlah kasus terkonfirmasi positif, dimana 4.507 orang telah sembuh, 1.168 orang masih dalam perawatan, dan 79 orang meninggal.⁶

Gejala paling umum yang dialami pasien COVID-19 adalah malaise, batuk kering, dan demam tinggi.⁷ Baru-baru ini Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit Amerika Serikat memperluas gejala target COVID-19 termasuk menggigil, nyeri otot, sakit kepala, sakit tenggorokan, dan hilangnya penciuman.⁸

Berdasarkan tingkat severitas klinis, COVID-19 dibedakan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat, dan kritis.⁹ Kondisi kesehatan yang buruk, seperti lanjut usia, diabetes, obesitas, dan hipertensi diidentifikasi sebagai faktor risiko untuk perjalanan penyakit yang parah.¹⁰ Tingkat severitas klinis pasien COVID-19 berbeda antara satu dengan yang lainnya. Bukan hanya berbeda dari segi gejala, melainkan juga terdapat perbedaan pada parameter laboratoriumnya.^{9,11}

Perubahan hematologi umumnya juga terjadi pada pasien COVID-19, meliputi salah satunya adalah perubahan jumlah trombosit. Lippi *et al*¹¹ pada penelitiannya tahun 2020 di China mengemukakan bahwa terdapat perbedaan jumlah trombosit pada pasien COVID-19 yang ringan dan berat. Penurunan atau perubahan yang terjadi berjalan lurus dengan tingkat keparahan pasien.¹¹ Hasil yang sama didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Zheng Y *et al*,¹² dimana mereka mendapatkan bahwa hitung darah lengkap menunjukkan jumlah trombosit menurun secara signifikan pada pasien COVID-19 berat.¹²

Melihat maraknya kasus COVID-19 dewasa ini, serta jumlah kasus kematian yang terus meningkat, maka peneliti merasa penting untuk dilakukan penelitian sejenis di Indonesia, khususnya Ambon, Maluku sebagai tolak ukur yang dapat digunakan oleh tenaga kesehatan dalam memonitor keparahan pasien. Peneliti ingin melakukan penelitian mengenai apakah ada hubungan antara jumlah trombosit dengan severitas klinis pasien COVID-19 di daerah peneliti (Kota Ambon, Maluku). Di Maluku, khususnya di Kota Ambon, RSUD Dr. M. Haulussy, Rumah Sakit Bayangkara, dan Rumah Sakit TK.II Prof. dr. J. A. Latumeten, telah menjadi rumah sakit rujukan sejak awal COVID-19 terdeteksi di Maluku hingga sekarang, serta sebagian besar pasien COVID-19 dengan severitas yang berat berada pada ketiga rumah sakit tersebut. Maka dari itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian pada ketiga rumah sakit tersebut.

Metode

Jenis dan desain penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain *cross sectional*, dimana variabel-variabel dalam penelitian diobservasi sekaligus pada saat yang sama.

Waktu dan lokasi penelitian

Penelitian ini dilakukan di RS Bayangkara dan RS. TK.II Prof. DR. J.A. Latumeten pada bulan November-Desember 2020, serta RSUD Dr. M. Haulussy Ambon pada bulan September 2021.

Populasi dan sampel penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah pasien COVID-19 yang melakukan pemeriksaan darah lengkap di RSUD Dr. M. Haulussy, RS Bayangkara dan RS TK.II Prof. DR. J.A. Latumeten Kota Ambon tahun 2020.

Teknik pengambilan sampel

Metode pengambilan sampel yang digunakan adalah *total sampling*, sehingga seluruh populasi terjangkau menjadi sampel yang akan diteliti.

Variabel Penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah jumlah trombosit. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah severitas klinis.

Penyajian data

Data yang diperoleh disajikan dalam bentuk diagram yang dikelompokkan sesuai dengan tujuan penelitian.

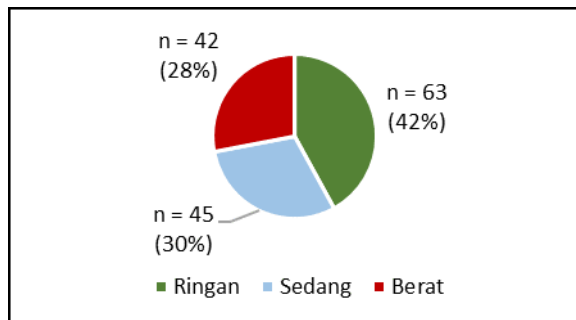
Analisis Data

Data kemudian dianalisis menggunakan aplikasi SPSS edisi ke-25 dengan metode *chi square* dengan menggunakan nilai $\alpha=0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Prevalensi Pasien COVID-19 berdasarkan Severitas Klinis

Karakteristik sampel berdasarkan severitas klinis dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1 Karakteristik sampel berdasarkan severitas klinis

Hasil pada gambar 4.1 menunjukkan bahwa responden yang paling banyak adalah responden dengan severitas klinis ringan, yakni sebanyak 63 responden (42%). Kemudian disusul oleh pasien dengan severitas klinis sedang, yakni sebanyak 45 responden (30%). Sedangkan, responden yang paling sedikit adalah responden dengan severitas klinis berat, yakni sebanyak 42 responden (28%).

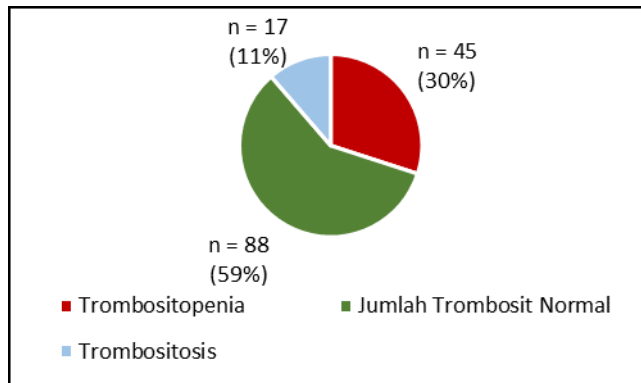
Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit China, yang mana pada penelitian tersebut mendapat bahwa diantara 81.385 catatan kasus, sebagian besar pasien COVID-19 adalah dengan severitas ringan (81%), sedangkan 19% adalah pasien dengan severitas berat/kritis.³⁹

Masa inkubasi virus COVID-19 adalah 3-14 hari (rata-rata 5 hari). Pada saat ini, virus akan menyebar melalui sirkulasi darah, mencapai jaringan yang mengekspresikan reseptor ACE-2 seperti paru-paru, saluran cerna, jantung, dan jaringan adipose menimbulkan gejala yang umumnya ringan.

Sehingga apabila pasien memeriksakan diri dan mendapat tatalaksana sedini mungkin, hal tersebut akan mencegah terjadinya kondisi yang parah.^{40,41} Prognosis COVID-19 umumnya baik, tetapi ada beberapa keadaan yang dapat memperberat severitas pasien, diantaranya lanjut usia, memiliki komorbiditas yang mendasari (termasuk hipertensi, diabetes, dan penyakit kardiovaskular), serta parameter laboratorium. Beberapa hal diatas, memudahkan terjadinya stress oksidatif dan menyebabkan gangguan kekebalan tubuh, sehingga dapat memperberat severitas klinis pasien^{42,43,44}

Gambaran Jumlah Trombosit pada Pasien COVID-19

Karakteristik sampel berdasarkan jumlah trombosit dapat dilihat pada Gambar 4.2



Gambar 4.2 Karakteristik sampel berdasarkan jumlah trombosit

Hasil pada gambar 4.2 menunjukkan bahwa responden yang paling banyak adalah responden dengan jumlah trombosit yang normal, yakni sebanyak 88 responden (59%). Kemudian disusul oleh pasien dengan trombositopenia, yakni sebanyak 45 responden (30%). Sedangkan, responden yang

paling sedikit adalah responden dengan trombositosis, yakni sebanyak 17 responden (11%).

Hasil yang sama didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Chen *et al*⁴⁵ pada tahun 2020 yang menunjukkan bahwa 84% pasien COVID-19 memiliki jumlah trombosit yang normal. Pasien dengan trombositopenia menduduki posisi kedua, yakni sekitar 12% pasien. Sedangkan 4% sisanya adalah pasien COVID-19 dengan trombositosis.⁴⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Virginia⁴⁶ pada tahun 2020 juga mendapatkan hasil yang sama pada penelitiannya, dimana responden terbanyak adalah pasien dengan jumlah trombosit yang normal yakni 67,1%, disusul oleh pasien dengan trombositopenia yakni 17,1%, dan jumlah responden yang paling

sedikit adalah pasien dengan trombositosis, yakni 15,8%.⁴⁶ Sebagian besar responden dalam penelitian ini memiliki jumlah trombosit yang normal. Hal ini terkait dengan sebgayaan besar dari mereka memiliki severitas klinis yang ringan. Jumlah trombosit yang menurun dikaitkan dengan keparahan pasien, yang mana menunjukkan adanya kerusakan organ yang serius atau dekompensasi fisiologis.⁴⁴

Hubungan Jumlah Trombosit dengan Severitas Klinis Pasien COVID-19

Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui hubungan jumlah trombosit dengan severitas klinis. Uji statistik yang digunakan adalah *Chi-square*. Hasil analisis dapat dilihat pada tabel 4.1.

Tabel 4.1. Hubungan Jumlah Trombosit dengan Severitas Klinis Pasien COVID-19

Severitas Klinis	Jumlah Trombosit				Total		Nilai p
	Trombositopenia	%	Normal	%	Trombositosis	%	
Ringan	5	3,3	52	34,7	6	4	<0,001
Sedang	9	6	29	19,3	7	4,7	
Berat	31	20,7	7	4,7	4	2,7	
Total	45		88		17	150 100	

Berdasarkan hasil tabel 4.1 terlihat bahwa nilai $p < 0,001$ yang berarti bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah trombosit dengan severitas klinis pasien COVID-19. Pada tabel 4.1 juga terlihat bahwa responden yang memiliki severitas klinis kategori ringan terdapat n=5 (3,3%) dengan trombositopenia, n=52 (34,7%) dengan trombosit normal dan n=6 (4%) dengan trombositosis. Kemudian, responden yang memiliki severitas klinis kategori sedang terdapat n=9 (6%) dengan trombositopenia, n=29 (19,3%) dengan trombosit

normal dan n=7 (4,7%) dengan trombositosis. Untuk responden dengan severitas klinis yang berat, terdapat n=31 (20,7%) dengan trombositopenia, n=7 (4,7%) dengan trombosit normal dan n=4 (2,7%) dengan trombositosis.

COVID-19 memiliki berbagai variasi tingkat keparahan penyakit mulai dari asimtomatik hingga kritis. Dengan demikian, penanda biologis diperlukan untuk mengidentifikasi tingkat keparahan penyakit yang dialami oleh pasien. Sebuah studi yang dilakukan oleh Soraya *et al*⁴⁴ dan Lippi *et al*⁴⁷

menemukan bahwa jumlah trombosit merupakan salah satu parameter laboratorium yang dapat menentukan tingkat keparahan pasien, dimana penurunan jumlah trombosit berbanding lurus dengan tingkat keparahan pasien.^{44,47} Hasil penelitian ini sejalan dengan dengan hasil penelitian penulis yakni jumlah trombosit yang rendah berhubungan dengan severitas klinis pasien.

Trombositopenia adalah salah satu kelainan laboratorium yang terjadi pada pasien COVID-19 dengan severitas klinis yang berat hingga kritis, dimana trombositopenia yang terjadi dikaitkan dengan adanya kerusakan orang yang serius atau dekomposisi fisiologis. Mekanisme trombositopenia pada pasien COVID-19 bersifat multifaktoral. Salah satu mekanisme yang terjadi adalah infeksi virus corona dapat menimbulkan badai sitokin, sehingga akan terjadi destruksi sel progenitor *bone marrow*. Hal tersebut dapat menurunkan produksi trombosit yang berujung pada keadaan trombositopenia. Disamping itu, virus corona juga dapat secara langsung menginfeksi sel stroma *bone marrow*, sehingga mengakibatkan penghambatan hematopietik dan pertumbuhan *bone marrow*, yang juga berujung pada trombositopenia. Penyebab berikutnya adalah infeksi virus corona dapat meningkatkan kompleks imun dan autoantibodi. Hal tersebut dapat membuat trombosit didestruksi atau dibersihkan sebagai organ target oleh sistem imun. Peningkatan destruksi trombosit tersebut mengakibatkan terjadinya trombositopenia.³⁴⁻³⁷

Lefrancais *et al*⁴⁸ pada penelitiannya menunjukkan bahwa sejumlah besar megakariosit secara dinamis melepaskan trombosit selama sirkulasi paru. Hipertensi persisten dan toksisitas oksigen memperburuk cedera paru, mengakibatkan perubahan konsolidasi seperti fibrosis. Kerusakan pada kapiler paru menyebabkan proses ruptur megakariosit dan pelepasan trombosit yang terhambat. Hal tersebut berdampak pada pelepasan trombosit ke sirkulasi paru dan secara tidak langsung menyebabkan penurunan sintesis trombosit pada sirkulasi sistemik.⁴⁸

Penurunan trombosit yang berikut dikaitkan dengan fungsi pernapasan yang buruk pada pasien. Trombosit dapat berinteraksi langsung dengan patogen virus melalui reseptor pengenalan patogen yakni *protease-activated receptor 4* (PAR4) dan *glycoprotein IIIa* (GPIIIa). Interaksi ini dapat menyebabkan terjadinya aktivasi trombosit yang berhubungan dengan peradangan paru-paru, sehingga berkaitan dengan tingkat keparahan pasien COVID-19. Selain itu, cedera pada jaringan paru juga dapat menyebabkan terjadinya aktivasi trombosit. Trombosit akan menuju ke sel yang mengalami *injury*. Hal tersebut yang menyebabkan terjadinya peningkatan konsumsi trombosit yang berujung pada trombositopenia.³⁴⁻³⁷

Kesimpulan

Beberapa hal yang dapat disimpulkan berdasarkan hasil penelitian ini antara lain:

1. Prevalensi pasien COVID-19 yang paling banyak adalah pasien dengan severitas klinis ringan yakni $n = 63$ (42%).
2. Gambaran jumlah trombosit pasien pada ketiga rumah sakit tersebut didominasi oleh jumlah trombosit yang normal, yakni $n = 88$ (59%).
3. Terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah trombosit dengan severitas klinis pasien COVID-19 dengan nilai p adalah $<0,001$ ($<0,05$).
6. Dinas Kesehatan Provinsi Maluku. Update Data COVID-19 Provinsi Maluku [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 31]. Available from: <https://corona.malukuprov.go.id>
7. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J JX. Clinical characteristics of 50466 patients with 2019-nCoV infection. *J Med Virol*. 2020;
8. Zhang H, Zhou P, Wei Y et al. Histopathologic changes and SARSCoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020;
9. Burhan E, Dwi Susanto A, Nasution SA, Ginanjar E, Wicaksono Pitoyo C, Susilo A, et al. PEDOMAN TATALAKSANA COVID-19 Edisi 3. 2020.
10. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection*. 2020;

Daftar Pustaka

1. Fitriani NI. Tinjauan pustaka Covid-19: virologi, patogenesis, dan manifestasi klinis. *J Med Malahayati*. 2020;4(3):194.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report [Internet]. [cited 2020 Nov 28]. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAiAv4n9BRA9EiwA30WND3Kz09ITKbkP9dG8H3-ogOluLbPiMWS3FWNzmR0UH7cQXtAeTuZ1LRoC0AsQAvD_BwE
3. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–81.
4. Lloyd-Sherlock P, Ebrahim S, Geffen L, McKee M. Bearing the brunt of covid-19: Older people in low and middle income countries. *BMJ*. 2020;368:1–2.
5. Peta Sebaran Satgas Penanganan COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 31]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
11. Lippi G PM. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:190–1.
12. Zheng Y, Huang Z, Yin G, Zhang X, Ye W, Hu Z, et al. Study of the Lymphocyte Change Between COVID-19 and Non-COVID-19 Pneumonia Cases Suggesting Other Factors Besides Uncontrolled Inflammation Contributed to Multi-Organ Injury. *SSRN Electron J*. 2020;
13. World Health Organization. WHO Coronavirus Dashboard [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 6]. Available from: <https://covid19.who.int/>
14. Kementrian Kesehatan RI. Peta Sebaran COVID-19 [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 6]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
15. Dehelean CA, Lazureanu V, Coricovac D, Mioc M, Oancea R, Marcovici I, et al. SARS-CoV-2: Repurposed Drugs and Novel Therapeutic Approaches—Insights into Chemical Structure—Biological Activity and Toxicological Screening. *J Clin Med*.

- 2020;9(7).
16. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9).
 17. Esakandari H, Nabi-afjadi M, Fakkari-afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili S, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. 2020;2.
 18. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;10(2):102–8.
 19. Gennaro FD, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racalbuto V, Veronese N SL. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives : A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Heal Res Public Heal*. 2020;
 20. Handayani D, Hadi DR, Isbaniah F, Burhan E AH. Penyakit Virus Corona 2019. *J Respirologi Indones*. 2020;40(2).
 21. Kumar CVS, Mukherjee S, Harne PS, Subedi A, Ganapathy MK, Patthipati VS SB. Novelty in the Gut : A Systematic Review Analysis of the Gastrointestinal Manifestations of COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;
 22. Lingeswaran M, Goyal T, Ghosh R SS. Inflammation , Immunity and Immunogenetics in COVID-19 : A Narrative Review. *Indian J Clin Biochem*. 2020;35(3).
 23. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N SA. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;
 24. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A RJ. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020;27(2).
 25. World Health Organization. Tes Diagnostik untuk SARS-CoV-2. 2020;3–7.
 26. Kesehatan K. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus deases (Covid-19). Kementrian Kesehat [Internet]. 2020;5:84–5. Available from: https://covid19.go.id/storage/app/media/Protokol/REV-05_Pedoman_P2_COVID-19_13_Juli_2020.pdf
 27. Aryati. Strategi Pemeriksaan Lab Covid-19. *Diagnostik Lab Covid 19*. 2020;24.
 28. Herawati N. Jenis-Jenis Metode Rapid-Test Untuk Deteksi Virus SARS-CoV-2. *BioTrends*. 2020;11(1):12.
 29. Lam N, Muravez SN, Boyce RW. A comparison of the Indian Health Service counseling technique with traditional, lecture-style counseling. Vol. 55, *Journal of the American Pharmacists Association*. 2015. 503–510 p.
 30. WHO. Tatalaksana klinis infeksi saluran pernapasan akut berat (SARI) suspek penyakit COVID-19. *World Heal Organ*. 2020;4(13 Maret):1–25.
 31. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Tatalaksana Pasien Covid-19. *Pdpi*. 2020;(19).
 32. Durachim A. Astuti D. Hemostasis [Internet]. 2018. 41 p. Available from: http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2018/09/Hemostasis_SC.pdf
 33. Kementrian Kesehatan RI. Hemostasis [Internet]. [cited 2020 Nov 9]. Available from: http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2018/09/Hemostasis_SC.pdf
 34. Eickmann M, Gravemann U, Handke W, Tolksdorf F, Reichenberg S, Müller TH, et al. Inactivation of three emerging viruses – severe acute respiratory syndrome coronavirus, Crimean–Congo haemorrhagic fever virus and Nipah virus – in platelet concentrates by ultraviolet C light and in

- plasma by methylene blue plus visible light. *Vox Sang.* 2020;115(3).
35. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1205–8.
 36. Zhu Y, Zhang J, Li Y, Liu F, Zhou Q, Peng Z. Association between thrombocytopenia and 180-day prognosis of COVID-19 patients in intensive care units: A two-center observational study. *PLoS One.* 2021;16(3 March).
 37. Poon TCW, Pang RTK, Chan KCA, Lee NLS, Chiu RWK, Tong YK, et al. Proteomic analysis reveals platelet factor 4 and beta-thromboglobulin as prognostic markers in severe acute respiratory syndrome. *Electrophoresis.* 2012;33(12).
 38. Nurhaedah I. Metodologi Penelitian. In: *Bahan Ajar Metodologi Penelitian [Internet].* 2017. p. 77. Available from: http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/w-p-content/uploads/2017/11/Daftar-isi-Metodologi-Penelitian_k1_restu.pdf
 39. Hou H, Zhang B, Huang H, Luo Y, Wu S, Tang G, et al. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. *Clin Exp Immunol.* 2020;201(1).
 40. Pariang NFE, Wijaya E, Sarnianto P, Ikawati Z et al. Panduan Praktis Menghadapi COVID-19. *Pengurus Pus Ikat Apot Indones.* 2020;53(9):25–8.
 41. Firdausy AF, Fatoni AZ, Fitriyaningsih AA, Seswanto B et al. The Covidpedia. Media Nusa Creative; 2021. 87–93 p.
 42. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323.
 43. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;
 44. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Med Clin (Barc).* 2020;155.
 45. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395.
 46. Lestari VA. Karakteristik Manifestasi Gastrointestinal Pada Pasien COVID-19. 2020.
 47. Lippi G, Plebani M HB. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections. *Clin Chim Acta.* 2020;506:147.
 48. Lefrançois E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, Mallavia B, Liu F, Sayah DM, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature.* 2017;544(7648):105–9.