

LAPORAN PENELITIAN



GAMBARAN LABORATORIUM COVID-19 PADA ANAK DI RSUD ULIN BANJARMASIN PERIODE APRIL 2020–APRIL 2021

Oleh
Dr. dr. Edi Hartoyo, Sp. A(K)
NIDN: 0005076408

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMBUNG MANGKURAT
BANJARMASIN**

Desember 2021

ABSTRAK

GAMBARAN LABORATORIUM COVID-19 PADA ANAK DI RSUD ULIN BANJARMASIN PERIODE APRIL 2020–APRIL 2021

Edi Hartoyo

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)* dan dapat menyerang seluruh kalangan usia, termasuk anak-anak. Pemeriksaan laboratorium memiliki peranan penting dalam penanganan COVID-19. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran laboratorium COVID-19 pada anak di RSUD Ulin Banjarmasin. Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan menggunakan data retrospektif. Jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi yaitu ada 32 sampel. Rerata kadar hemoglobin pasien COVID-19 anak adalah 11,6 g/dL, nilai hematokrit 35,1%, jumlah eritrosit 4,31 juta/ μ L, trombosit 302,2 ribu/ μ L, leukosit 9,7 ribu/ μ L, neutrofil relatif 52,2%, limfosit relatif 37,6%, *absolute neutrophil count (ANC)* 5,00 ribu/ μ L, *absolute lymphocyte count (ALC)* 3,54 ribu/ μ L, rasio neutrofil limfosit (RNL) 1,69, *c-reactive protein (CRP)* 17,4 mg/L, D-dimer 5,19 mg/L, laktat dehidrogenase (LDH) 538,3 U/L, kreatinin 0,51 mg/dL, ureum 22,3 mg/dL, *alanine aminotransferase (ALT)* 50,5 U/L, dan *aspartate aminotransferase (AST)* 56,8 U/L. Gambaran laboratorium yang paling banyak ditemukan adalah peningkatan D-dimer (59,2%), anemia (51,6%), peningkatan LDH (50%), penurunan hematokrit (48,4%), peningkatan AST (48,2%), peningkatan ALT (37,0%), dan peningkatan ureum (37,5%).

Kata-kata kunci: COVID-19, anak, pemeriksaan laboratorium

ABSTRACT

OVERVIEW OF THE COVID-19 LABORATORY IN CHILDREN AT RSUD ULIN BANJARMASIN FOR THE APRIL 2020-APRIL 2021 PERIOD

Edi Hartoyo

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and can affect all ages, including children. Laboratory tests have an important role in handling COVID-19. The purpose of this study was to determine the description of the COVID-19 laboratory in children at Ulin Hospital Banjarmasin. This study is a descriptive study using retrospective data. The number of samples that meet the inclusion criteria are 32 samples. The average hemoglobin level of pediatric COVID-19 patients is 11.6 g/dL, hematocrit 35.1%, erythrocyte $4.31 \times 10^6/\mu\text{L}$, platelets $302.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, leukocyte $9.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, relative neutrophils 52.2%, relative lymphocyte 37.6%, absolute neutrophil count (ANC) $5.00 \times 10^3/\mu\text{L}$, absolute lymphocyte count (ALC) $3.54 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrophil lymphocyte ratio (NLR) 1.69, c-reactive protein (CRP) 17.4 mg/L, D-dimer 5.19 mg/L, lactate dehydrogenase (LDH) 538.3 U/L, creatinine 0.51 mg/dL, urea 22.3 mg/dL, alanine aminotransferase (ALT) 50.5 U/L, and aspartate aminotransferase (AST) 56.8 U/L. The most common laboratory findings were an increase in D-dimer (59.2%), anemia (51.6%), an increase in LDH (50%), a decrease in hematocrit (48.4%), an increase in AST (48.2%), increased ALT (37.0%), and increased urea (37.5%).

Keywords: COVID-19, children, laboratory examination

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
ABSTRAK	ii
ABSTRACT	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR SINGKATAN	vii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	6
E. Keaslian Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
A. <i>Coronavirus Disease 2019</i>	9
B. <i>Gambaran Laboratorium COVID-19 pada Anak</i>	26

BAB III LANDASAN TEORI.....	30
BAB IV METODE PENELITIAN.....	35
A. Rancangan Penelitian.....	35
B. Populasi dan Sampel.....	35
C. Instrumen Penelitian.....	36
D. Variabel Penelitian.....	36
E. Definisi Operasional.....	36
F. Prosedur Penelitian.....	42
G. Teknik Pengumpulan dan Pengolahan Data.....	43
H. Cara Analisis Data.....	44
I. Waktu dan Tempat Penelitian.....	45
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	46
BAB VI PENUTUP.....	70
A. Kesimpulan.....	70
B. Saran.....	72
DAFTAR PUSTAKA.....	73
LAMPIRAN.....	82

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
1.1	Keaslian Penelitian Gambaran Laboratorium COVID-19 pada Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020–April 2021.....	7
4.1	Kadar Hemoglobin Normal pada Anak.....	37
4.2	Nilai Hematokrit Normal pada Anak.....	37
4.3	Jumlah Eritrosit Normal pada Anak	38
4.4	Jumlah Leukosit Normal pada Anak	38
4.5	Jumlah Neutrofil Normal pada Anak.....	39
4.6	Jumlah Limfosit Normal pada Anak.....	39
4.7	Jumlah ANC Normal pada Anak.....	39
4.8	Kadar Kreatinin Normal pada Anak	41
4.9	Kadar Ureum Normal pada Anak	41
5.1	Karakteristik Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021	46
5.2	Faktor-Faktor Komorbid Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021	49
5.3	Hasil Laboratorium Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	50
5.4	Distribusi Kadar Hemoglobin Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	53
5.5	Distribusi Nilai Hematokrit Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	54

5.6	Distribusi Jumlah Eritrosit Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	55
5.7	Distribusi Jumlah Trombosit Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	56
5.8	Distribusi Jumlah Leukosit Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	58
5.9	Distribusi Jumlah Neutrofil Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	59
5.10	Distribusi ANC Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	59
5.11	Distribusi Jumlah Limfosit Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	61
5.12	Distribusi ALC Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	61
5.13	Distribusi RNL Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	62
5.14	Distribusi CRP Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	63
5.15	Distribusi D-dimer Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin iBanjarmasin Periode April 2020-April 2021	64
5.16	Distribusi LDH Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	65
5.17	Distribusi Kreatinin Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	66
5.18	Distribusi Ureum Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	67
5.19	Distribusi ALT Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	67
5.20	Distribusi AST Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Mekanisme Replikasi SARS-CoV-2.....	13
2.2 Patogenesis dan Patofisiologi Imun COVID-19.....	14
3.1 Kerangka Teori Penelitian Gambaran Laboratorium COVID-19 pada Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	33
3.2 Kerangka Konsep Penelitian Gambaran Laboratorium COVID-19 pada Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	34
4.1 Skema Prosedur Penelitian Gambaran Laboratorium COVID-19 pada Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	43
4.2 Skema Teknik Pengumpulan dan Pengolahan Data Penelitian Gambaran Laboratorium COVID-19 pada Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021.....	44

DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i>
ALC	: <i>Absolute Lymphocytes Count</i>
ALT	: <i>Alanine Aminotransferase</i>
ANC	: <i>Absolute Neutrophil Count</i>
APTT	: <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
AST	: <i>Aspartate Aminotransferase</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CT scan	: <i>Computed Tomography scan</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>
IDAI	: <i>Ikatan Dokter Anak Indonesia</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
LDH	: <i>Laktat Dehidrogenase</i>
MCP1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein 1</i>
MERS	: <i>Middle Eastern Respiratory Syndrome</i>
MIP	: <i>Macrophage Inflammatory Protein</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
ORF	: <i>Open Reading Frame</i>
PT	: <i>Prothrombin Time</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RNL	: <i>Rasio Neutrofil Limfosit</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

COVID-19 dapat menyebar dengan cepat dan telah ditetapkan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) pada 11 Maret 2020.¹⁻³ Total kasus konfirmasi COVID-19 global hingga 27 Juni 2021 mencapai 180.492.131 kasus dengan 3.916.771 kematian.⁴ Kasus kumulatif di Indonesia mencapai 1.850.812 dengan 57.117 kematian dan kasus kumulatif di Kalimantan Selatan mencapai 35.892 dengan 1.062 kematian.⁵

COVID-19 dapat menyerang berbagai kelompok usia, termasuk anak-anak.⁶ Wu *et al* melaporkan 1,9% kasus COVID-19 di Cina adalah anak-anak. 1,7% kasus COVID-19 di Amerika adalah anak-anak.^{7,8} Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) menyatakan 11,3% kasus COVID-19 di Indonesia adalah anak-anak,⁹ sehingga kasus COVID-19 yang dilaporkan pada anak-anak relatif lebih sedikit dibandingkan jumlah kasus pada populasi umum, tetapi kasus COVID-19 pada anak di Indonesia jauh lebih banyak dibandingkan negara lainnya.^{10,11}

Pemeriksaan laboratorium memiliki peranan penting dalam penanganan COVID-19 yaitu mulai dari penapisan, diagnosis, evaluasi keparahan penyakit, pemantauan terapi, menilai prognosis, memberikan informasi patofisiologi yang mendasari dan respon imunologi tubuh pada pasien COVID-19.^{12,13} Uji antigen, uji antibodi terhadap SARS-CoV-2, *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR), tes cepat molekuler (TCM), serta pemeriksaan hematologi

dapat digunakan untuk pemeriksaan penapisan dan diagnosis COVID-19.¹⁴ Titer antibodi yang tinggi dapat memberikan gambaran keparahan penyakit. Pemeriksaan hematologi terutama rasio neutrofil limfosit (RNL) juga dapat memberikan gambaran keparahan penyakit dan menilai prognosis. Pemeriksaan kimia klinik seperti uji fungsi ginjal, hepar, jantung, otot skeletal, dan penanda inflamasi dapat memberikan gambaran kerusakan sistemik yang terjadi.¹⁴

Kelainan laboratorium yang sering ditemukan pada COVID-19 yaitu penurunan albumin, limfosit, peningkatan *c-reactive protein* (CRP), laju endap darah, laktat dehidrogenase (LDH), *alanine aminotransferase* (AST), *aspartate aminotransferase* (ALT), dan D-dimer.¹⁵ Penurunan hemoglobin, trombosit, peningkatan RNL, *prothrombin time* (PT) juga sering terjadi pada COVID-19.¹⁶

Laporan temuan laboratorium COVID-19 anak di Cina oleh Henry *et al* melaporkan sebanyak 15,2% anak mengalami leukositosis dan 15,2% mengalami leukopenia. Neutrofil ditemukan normal pada 91% anak, dan 4,6% di atas normal. CRP dan prokalsitonin meningkat masing-masing pada 13,6% dan 10,6% anak. LDH meningkat pada 6 dari 15 anak (40%). Kreatinin meningkat pada 1 dari 16 anak (6,25%). Ureum meningkat pada 1 dari 13 anak (7,7%) dan menurun pada 3 dari 13 anak (23%).¹²

Penelitian Bourkhissi *et al* di Maroko melaporkan hanya 1,6% anak yang mengalami leukositosis, dan 4,4% mengalami leukopenia. Neutropenia ditemukan pada 7% anak dan limfopenia pada 35 anak. Trombositopenia terjadi pada 1 dari 68 anak. Penanda inflamasi dilaporkan normal pada hampir semua subjek

penelitian, tidak ada kelainan signifikan yang ditemukan pada fungsi ginjal, hepar, D-dimer dan enzim miokard. LDH meningkat pada 8 anak (11,76%).¹⁷

Penelitian Anam, dkk. di Indonesia, pada 41 pasien anak yang dicurigai COVID-19 dengan 5 anak terkonfirmasi positif menemukan leukositosis pada 29,2% anak dan leukopenia pada 12,1% anak. Anemia terjadi pada 34,1%, trombotosis pada 22%, dan trombotopenia pada 24,4% anak. Limfopenia ditemukan pada 22% anak dan limfositosis ditemukan pada 4,8% anak.⁷

Gambaran laboratorium yang khas pada anak dengan COVID-19 belum dapat disimpulkan berdasarkan literatur saat ini.¹⁸ Kelainan laboratorium yang ditemukan pada anak lebih sedikit dan jarang, beberapa penelitian menunjukkan perbedaan hasil.^{12,17,19} Kurangnya rangkuman data dan keragaman geografis dari hasil laboratorium, serta belum ada data mengenai gambaran laboratorium pada anak dengan COVID-19 di Banjarmasin, sehingga penelitian gambaran laboratorium COVID-19 pada anak di Banjarmasin perlu dilakukan dengan harapan dengan adanya penelitian ini dapat menjadi landasan dalam diagnosis, evaluasi keparahan penyakit, pemantauan terapi, dan menilai prognosis.

B. Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana gambaran laboratorium COVID-19 pada anak di RSUD Ulin Banjarmasin periode April 2020–April 2021?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran laboratorium COVID-19 pada anak di RSUD Ulin Banjarmasin periode April 2020–April 2021.

2. Tujuan khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini antara lain:

- a. Mengetahui distribusi dan rerata kadar hemoglobin darah dalam satuan g/dL pada pasien anak dengan COVID-19 yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin
- b. Mengetahui distribusi dan rerata nilai hematokrit darah dalam satuan % pada pasien anak dengan COVID-19 yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin
- c. Mengetahui distribusi dan rerata jumlah eritrosit dalam satuan juta/ μ L pada pasien anak dengan COVID-19 yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin
- d. Mengetahui distribusi dan rerata jumlah trombosit dalam satuan $10^3/\mu$ L pada pasien anak dengan COVID-19 yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin
- e. Mengetahui distribusi dan rerata jumlah leukosit dalam satuan $10^3/\mu$ L pada pasien anak dengan COVID-19 yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin
- f. Mengetahui distribusi dan rerata jumlah neutrofil dalam satuan % pada pasien anak dengan COVID-19 yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin
- g. Mengetahui distribusi dan rerata jumlah limfosit dalam satuan % pada pasien anak dengan COVID-19 yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin

- h. Mengetahui distribusi dan rerata jumlah *absolute neutrophil count* (ANC) dalam satuan $10^3/\mu\text{L}$ pada pasien anak dengan COVID-19 yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin
- i. Mengetahui distribusi dan rerata jumlah *absolute lymphocyte count* (ALC) dalam satuan $10^3/\mu\text{L}$ pada pasien anak dengan COVID-19 yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin
- j. Mengetahui distribusi dan rerata rasio neutrofil limfosit (RNL) pada pasien anak dengan COVID-19 yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin
- k. Mengetahui distribusi dan rerata kadar *c-reactive protein* (CRP) dalam satuan mg/L pada pasien anak dengan COVID-19 yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin
- l. Mengetahui distribusi dan rerata kadar D-dimer dalam satuan mg/L pada pasien anak dengan COVID-19 yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin
- m. Mengetahui distribusi dan rerata kadar laktat dehidrogenase (LDH) dalam satuan U/L pada pasien anak dengan COVID-19 yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin
- n. Mengetahui distribusi dan rerata kadar kreatinin darah dalam satuan mg/dL pada pasien anak dengan COVID-19 yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin
- o. Mengetahui distribusi dan rerata kadar ureum darah dalam satuan mg/dL pada pasien anak dengan COVID-19 di RSUD Ulin Banjarmasin yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin

- p. Mengetahui distribusi dan rerata kadar *alanine aminotransferase* (ALT) dalam satuan U/L pada pasien anak dengan COVID-19 yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin
- q. Mengetahui distribusi dan rerata kadar *aspartate aminotransferase* (AST) dalam satuan U/L pasien anak dengan COVID-19 yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai gambaran laboratorium COVID-19 pada anak yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin dan juga dapat menjadi referensi untuk pengembangan penelitian berikutnya.

2. Manfaat praktis

Hasil penelitian diharapkan mampu memberikan tambahan informasi untuk tenaga esehatan khususnya di RSUD Ulin Banjarmasin mengenai gambaran laboratorium COVID-19 pada anak, sehingga bisa menjadi landasan dalam diagnosis, evaluasi keparahan penyakit, pemantauan terapi, dan menilai prognosis.

E. Keaslian Penelitian

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian Gambaran Laboratorium COVID-19 pada Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

No	Nama Peneliti (Tahun)	Judul Penelitian	Persamaan	Perbedaan
1	Boukhi ssi <i>et al</i> (2020) ¹⁷	<i>Laboratory Abnormalities in Children with Novel Coronavirus Disease 2019</i>	Meneliti gambaran laboratorium pasien COVID-19 anak	<ol style="list-style-type: none"> 1. Parameter: fibrinogen, protrombin 2. Metode: observasi prospektif 3. Populasi: anak 0-15 tahun terkonfirmasi COVID-19 dengan PCR dan dirawat di RS Universitas di Marrakesh, Maroko 4. Lokasi: departemen pediatri RS Universitas di Marrakesh, Maroko
2	Anam, dkk. (2020) ⁷	Profil Klinis, Laboratorium, Radiologis, dan Luaran Pasien COVID-19 pada Anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang	Meneliti gambaran laboratorium pasien COVID-19 anak	<ol style="list-style-type: none"> 1. Variabel: luaran, riwayat epidemiologis, gejala klinis, gambaran radiologi, kategori klinis, penyakit penyerta 2. Parameter: peneliti menambahkan hematokrit, eritrosit, CRP, D-dimer, LDH, kreatinin, ureum, ALT, AST 3. Populasi: anak 0-18 tahun terduga COVID-19, dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang 4. Lokasi: RSUP Dr. Kariadi Semarang
3	Lu <i>et al</i> (2020) ²⁰	<i>SARS-CoV-2 Infection Children</i>	Meneliti gambaran laboratorium pasien COVID-19 anak	<ol style="list-style-type: none"> 1. Variabel: luaran, gambaran klinis, radiologis 2. Parameter: ALP, prokalsitonin, fibrinogen, PT, TT, potassium, sodium, klorida 3. Populasi: anak <16 tahun yang terkonfirmasi COVID-19, dirawat di RS anak Wuhan 4. Lokasi: RS anak di Wuhan
4	Zheng <i>et al</i> (2020) ²¹	<i>Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China</i>	Meneliti gambaran laboratorium pasien COVID-19 anak	<ol style="list-style-type: none"> 1. Variabel: luaran, gambaran klinis, radiologi, penatalaksanaan 2. Parameter: CK <i>isoenzyme</i>, PT, potassium, sodium 3. Populasi: anak 1 bulan-14 tahun yang terkonfirmasi COVID-19, dirawat di 10 RS perkotaan dan pinggiran Wuhan 4. Lokasi: 10 RS Wuhan
5	Jiehao <i>et al</i> (2020) ²²	<i>A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features</i>	Meneliti gambaran laboratorium pasien COVID-19 anak	<ol style="list-style-type: none"> 1. Variabel: epidemiologi, klinis, radiologi, deteksi RNA virus, penatalaksanaan 2. Parameter: prokalsitonin 3. Populasi: anak terkonfirmasi COVID-19 dirawat di RS Anak Shanghai, Hainan, Hefei di provinsi Anhui, dan Qingdao di provinsi Shandong. 4. Lokasi: Tiongkok

Persamaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah variabel yang diteliti, yaitu meneliti gambaran laboratorium pada pasien COVID-19 anak. Populasi pada penelitian ini adalah anak-anak usia 0-18 tahun yang terkonfirmasi positif COVID-19. Penelitian ini berbeda dengan penelitian Anam, dkk. yang menggunakan populasi anak yang terduga COVID-19. Parameter laboratorium yang digunakan pada penelitian ini juga terdapat perbedaan dengan beberapa penelitian sebelumnya, yaitu ada parameter hemoglobin, hematokrit, dan eritrosit pada penelitian ini yang jarang diperiksa pada penelitian sebelumnya. Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang dilakukan di RSUD Ulin Banjarmasin. Penelitian ini menggunakan metode observasional deskriptif retrospektif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. *Coronavirus Disease 2019*

1. Definisi

COVID-19 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) dan dapat menyerang seluruh kalangan usia. COVID-19 dapat menyerang bayi yang baru lahir, anak-anak, remaja, dewasa, hingga lanjut usia. Penyakit ini memiliki manifestasi yang beragam, mulai dari yang tanpa gejala sampai bergejala berat.^{6,16,23,24}

2. Epidemiologi

Sejak kasus pertama yang dilaporkan di Wuhan, kasus COVID-19 di Cina terus meningkat setiap harinya.^{1,25} COVID-19 dapat menyebar dengan cepat dan menjadi permasalahan di dunia. WHO menyatakan COVID-19 sebagai *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) pada akhir Januari 2020 dan menetapkannya sebagai pandemi pada 11 Maret 2020.^{2,3} WHO melaporkan hingga tanggal 27 Juni 2021, terdapat 180.492.131 kasus konfirmasi COVID-19 di seluruh dunia dengan 3.916.771 kematian (CFR 2,17%).⁴

Kasus pertama yang dikonfirmasi COVID-19 di Indonesia dilaporkan pada 2 Maret 2020 sejumlah 2 kasus.¹ Kasus kumulatif di Indonesia dilaporkan sebanyak 2.115.305 kasus dengan 57.138 (CFR 2,70%) pada 27 Juni 2021. Kasus kumulatif di Kalimantan Selatan mencapai 35.892 dengan 1.062 kematian. Sebanyak 1.894.964 kasus COVID-19 dilaporkan dengan usia di Indonesia, dan

persentase kasus dilaporkan paling banyak pada kelompok usia 31-45 tahun, dan paling sedikit pada kelompok usia 0-6 tahun. Angka dan resiko kematian tertinggi pada kelompok usia ≥ 60 tahun dan terendah pada kelompok usia 3-18 tahun.⁵

Kasus terkonfirmasi positif COVID-19 pada anak memang relatif jarang.^{17,19} Dong *et al* menjelaskan bahwa anak-anak yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan gejala yang lebih ringan daripada orang dewasa, tetapi bayi dan balita lebih rentan mengalami infeksi sedang dan berat.^{11,26}

Satuan Tugas Penanganan COVID-19 melaporkan dari 1.894.964 kasus COVID-19 yang dilaporkan dengan usia, terdapat sekitar 9-10% kasus anak dan tertinggi pada usia 7-12 tahun, diikuti 16-18 tahun, 13-15 tahun, 3-6 tahun, dan terendah pada usia 0-2 tahun. Resiko kematian tertinggi pada usia 0-2 tahun (1,04%), diikuti usia 16-18 tahun (0,23%), 3-6 tahun (0,21%), 7-12 tahun (0,18%), dan terendah pada usia 13-15 tahun (0,15%).⁵

Mekanisme penularan SARS-CoV-2 yang umum dan utama saat ini adalah penularan antar manusia, yaitu melalui droplet. Penularan dapat terjadi melalui kontak langsung atau tidak dengan mukosa hidung, konjungtiva, atau mulut, yaitu ketika droplet diinhalasi atau tangan menyentuh permukaan yang terkontaminasi kemudian bersentuhan langsung pada membran mukosa tersebut.^{1,8,27-29}

3. Virologi

Coronavirus adalah virus RNA untai tunggal positif *sense*, berukuran besar, mempunyai *envelope*, dan termasuk dalam ordo Nidovirales, famili Coronaviridae, subfamili Coronavirinae. Ada ratusan virus corona di dunia ini, dan sebagian besar bersifat zoonosis yang terdapat pada manusia dan berbagai

hewan. Virus corona yang patogen bagi mamalia dapat diklasifikasikan menjadi empat, yaitu alfa-, beta-, gama-, dan delta-coronavirus.^{24,30}

SARS-CoV-2 bersifat pleomorfik, bulat, elips, dengan diameter 60-140 nm dan *spike* berukuran 9-12 nm, membuatnya tampak seperti korona matahari.^{8,24} Gen penyandi protein SARS-CoV-2 memiliki kemiripan urutan 79,5% dengan SARS-CoV, 51% dengan MERS-CoV, dan 96,2% dengan *bat* coronavirus RaTG13.^{29,31} SARS-CoV-2 menggunakan reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) untuk masuk ke dalam sel, mirip dengan SARS-CoV.³¹

Mekanisme virulensi dari coronavirus ada hubungannya dengan protein struktural dan non struktural. 2/3 dari rangkaian RNA 5'-*end* dan dua *open reading frame* (ORF) yang tumpang tindih, yaitu ORF1a dan ORF1b berfungsi dalam proses replikasi/transkripsi. ORF mengkode 16 protein non struktural. 1/3 bagian RNA virus lainnya memiliki peran dalam mengkode 4 protein struktural, yaitu protein S (*spike*), E (*envelope*), M (*membrane*), dan N (*nucleocapsid*).^{1,8,25}

Protein S dapat mengikat reseptor ACE2 sel inang. Protein S diklasifikasikan menjadi subunit S1 dan S2. Subunit S1 berinteraksi dengan reseptor ACE2 dan sangat penting untuk memasuki sel inang dengan *receptor-binding domain* (RBD), sedangkan S2 memediasi fusi membran melalui *heptad repeat 1* (HR1) dan HR2. Protein N dan E dapat mengganggu sistem respon imun inang. Protein M dapat mentransportasikan nutrisi transmembran.⁸

4. Patogenesis dan patofisiologi

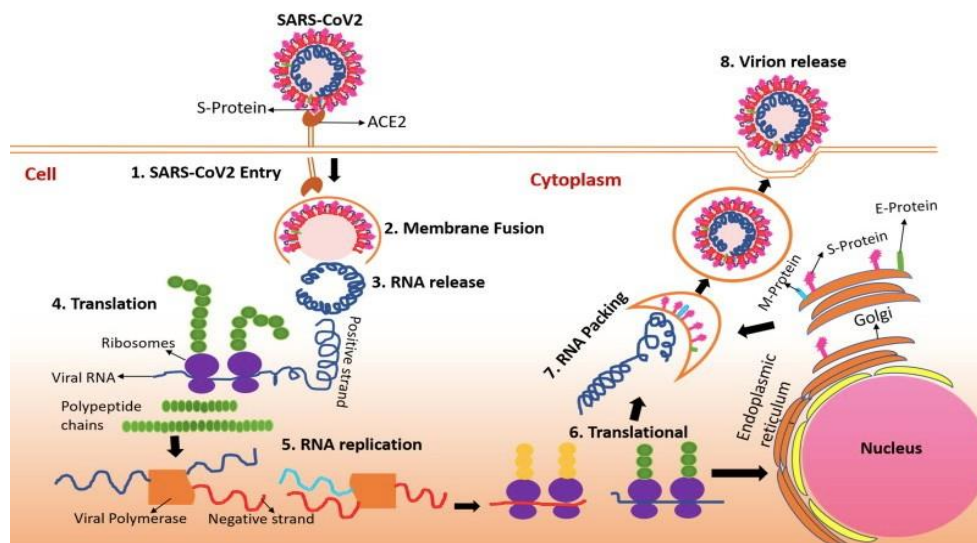
Patogenesis COVID-19 belum diketahui sepenuhnya, tetapi diduga tidak berbeda jauh dengan SARS-CoV.^{1,28}

a. Mekanisme masuknya virus, interaksi dengan sel target, dan replikasi

Penelitian sampai saat ini menunjukkan kemungkinan proses masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel mirip dengan SARS-CoV, sehingga diperkirakan virus ini memanfaatkan ACE2 sebagai reseptor masuk yang diekspresikan di hampir semua jaringan manusia.^{28,32} ACE2 terdapat paling banyak di sel epitel alveolus tipe 2 yang memproduksi surfaktan, sel bersilia dan sel goblet dari saluran respirasi, yang kemungkinan menjadikannya sebagai tempat utama infeksi. Epitel usus, sel endotel miokard, pembuluh darah, dan ginjal juga mengekspresikan ACE2, yang memungkinkan keterlibatan organ yang bervariasi.³²

Protein S pada SARS-CoV-2 memfasilitasi masuknya virus ke dalam sel target. Masuknya virus bergantung pada kemampuan virus untuk berikatan dengan ACE2 dan dibantu enzim *transmembrane protease serine 2* (TMPRSS2).^{25,33,34} Protein S di SARS-CoV mempunyai afinitas ikatan dengan ACE2 pada manusia yang kuat dan SARS-CoV-2 diketahui memiliki pengenalan terhadap ACE2 pada manusia lebih baik dibandingkan SARS-CoV.³⁵

Setelah pengikatan SARS-CoV-2 ke ACE2, virus memasuki sel inang dengan cara endositosis atau fusi membran (penetrasi).³⁶ RNA virus dilepaskan ke dalam sitoplasma dan replikasi material genetik dimulai. RNA yang sudah diperbanyak akan membentuk vesikel yang mengandung virion bersama dengan protein E dan N.³⁴ Vesikel ini kemudian bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan virus dengan mekanisme eksositosis. Partikel virus baru siap menyerang sel epitel yang berdekatan dan menjadi bahan infeksi untuk penularan melalui droplet.^{34,37} Mekanisme replikasi virus dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Mekanisme Replikasi SARS-CoV-2³⁷

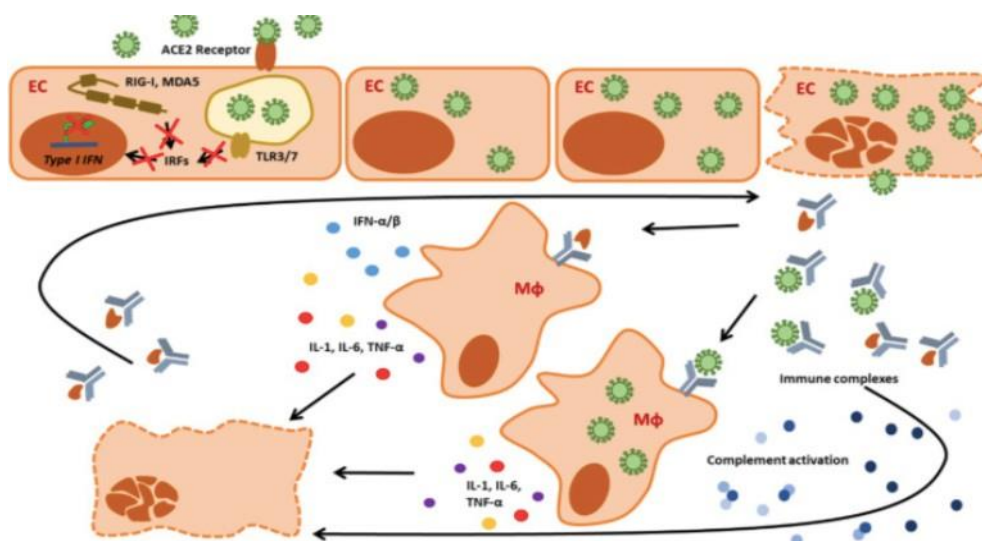
b. Respon imun

Faktor *host* dan virus memiliki peranan dalam infeksi SARS-CoV-2. Efek sitopatik dari virus dan kemampuannya menang dari respons imun menentukan keparahan infeksi. Adanya disregulasi dari sistem imun *host* juga dapat berperan dalam kerusakan jaringan saat terjadi infeksi SARS-CoV-2. Respons imun yang tidak adekuat dapat menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan, tetapi respons imun yang berlebihan juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan.¹

Virus yang masuk ke dalam sel *host* dan virus yang dilepaskan dari sel yang terinfeksi bersama komponen sel yang terinfeksi dapat memicu respon imun *host*. Respon imun bawaan (*nonspecific*) akan berperan pertama, diikuti oleh sistem imun adaptif (*specific*).^{32,38} Sel dendritik dan makrofag berfungsi sebagai sel imun bawaan untuk melawan virus sebelum imunitas adaptif terlibat.³⁶

Virus yang dilepaskan akan menginfeksi makrofag dan menginduksi ekspresi sitokin pro-inflamasi masif (interleukin (IL)-1, IL-6, *tumor necrosis factor* (TNF)- α) dalam proses yang disebut *antibody dependent enhancement*.

Selain itu, virus ini juga mengaktifkan kaskade komplemen dan pembekuan yang berkontribusi terhadap inflamasi dan gangguan koagulasi. Makrofag yang tidak terinfeksi akan menginvasi area tersebut dan menghasilkan interferon tipe I dan sitokin proinflamasi, yang selanjutnya berkontribusi pada inflamasi dan kerusakan jaringan, serta munculnya efektor anti viral seperti sel CD8+ dan *natural killer* (NK).³² Mekanisme sistem imun pada COVID-19 dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Patogenesis dan Patofisiologi Imun COVID-19³²

Sel dendritik dan makrofag yang terinfeksi virus dan/atau yang memfagosit sel apoptosis yang terinfeksi virus akan mempresentasikan antigen virus ke sel T di nodus limfatikus. Sel T yang berperan penting yaitu sel T CD4+ dan CD8+. Sel T CD4+ dapat mengaktifkan sel B untuk meningkatkan produksi antibodi spesifik terhadap virus, sedangkan sel T CD8+ dapat membunuh sel yang terinfeksi. Sel T CD8+ adalah sel T sitotoksik primer, tetapi pada pasien yang parah ditemukan sel T sitotoksik patologis yang berasal dari sel T CD4+ yang dapat membunuh virus dan juga berkontribusi terhadap cedera paru dan dapat memproduksi *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) yang menyebabkan monosit

berespon dan mengekspresikan IL-6 yang banyak yang dapat mempercepat perkembangan respon inflamasi sistemik. Sel epitel paru yang terinfeksi virus dapat memproduksi IL-8 yang dikenal sebagai *chemoattractant* untuk neutrofil dan sel T, sehingga memicu terkumpulnya sel-sel inflamasi di paru-paru pasien.³⁶

Sekitar 80% pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 kemungkinan asimtomatik atau bermanifestasi demam dan gejala seperti flu tetapi tidak menunjukkan reaksi badai sitokin dan akan pulih tanpa *sequelae*, karena sistem imun bawaan dan adaptif mampu menyelesaikan infeksi.³⁸ COVID-19 yang berat menunjukkan peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, IL-10, *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF), *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP1), *macrophage inflammatory protein* (MIP) 1 α , dan TNF α atau disebut badai sitokin yang dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan, gangguan fungsi, dan penurunan kapasitas paru.^{18,36}

Badai sitokin merupakan reaksi inflamasi sistemik tidak terkontrol yang terjadi akibat produksi sitokin proinflamasi dan kemokin yang berlebihan oleh efektor imun sel sebagai respon dari suatu infeksi.¹⁸ Badai sitokin dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang luas dan mengakibatkan kebocoran kapiler, pembentukan trombus, dan disfungsi organ.²⁹ Peningkatan kadar sitokin ini juga dapat mengakibatkan syok dan kerusakan jaringan di jantung, hati, dan ginjal, serta gagal napas atau kegagalan banyak organ. Paru-paru dapat mengalami kerusakan yang luas ditandai infiltrasi besar-besaran neutrofil dan makrofag, kerusakan alveolar difus dengan pembentukan membran hialin dan penebalan dinding alveolar yang disebabkan oleh tingginya sitokin proinflamasi.¹⁸

Peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi berkorelasi dengan pneumonia berat dan peningkatan *ground glass opacity* di paru-paru. Badai sitokin juga berkontribusi terjadinya *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), kegagalan banyak organ, dan pada akhirnya terjadi kematian pada COVID-19 yang parah.²⁹

COVID-19 pada anak kebanyakan ringan, hal ini diduga karena anak-anak memiliki mekanisme penanganan infeksi yang tepat dan tidak memiliki faktor resiko yang banyak. Mekanisme penanganan infeksi yang tepat yang dimiliki anak-anak yaitu respon imun bawaan yang kuat, ekspresi ACE2 yang tinggi, kurangnya penuaan sistem imun, dan kapasitas regenerasi paru-paru yang baik.³⁹

Respon imun bawaan anak-anak kuat karena vaksin BCG yang didapatkan dan seringnya anak-anak terinfeksi virus.³⁹ Lebih dari 75% anak terinfeksi coronavirus musiman sebelum usia 4 tahun. Titer antibodi terhadap coronavirus musiman berkurang seiring usia, terutama pada individu di atas 60 tahun. Antibodi terhadap coronavirus musiman dapat memberikan perlindungan terhadap coronavirus baru, termasuk SARS-CoV-2.³²

Aktivitas ACE2 mempertahankan homeostasis antara jalur angiotensin-2 (vasokonstriksi, inflamasi, fibrosis dan proliferasi) dan angiotensin (1-7) (vasodilatasi, anti-apoptosis, anti-fibrosis, dan anti-proliferasi) pada keadaan sehat. SARS-CoV-2 menurunkan regulasi ekspresi ACE2 dan metabolisme angiotensin-2. Peningkatan angiotensin-2 meningkatkan permeabilitas pembuluh darah paru dan peradangan, sehingga memperburuk cedera paru. Angiotensin-2 telah ditemukan meningkat pada pasien COVID-19 dibandingkan orang dewasa yang sehat. Angiotensin-2 memiliki korelasi positif yang signifikan dengan *viral*

load SARS-CoV-2 dan keparahan cedera paru-paru, mungkin melalui *down-regulasi* ACE2. Aktivitas ACE2 yang tinggi pada anak-anak dapat menjadi protektif pada anak-anak dengan COVID-19, yang menyebabkan penyakit yang lebih ringan pada kelompok usia ini dibandingkan dengan orang tua.³⁹

Saat terjadi penuaan, paru-paru secara bertahap mengalami potensi regeneratif yang terganggu. Kapasitas regeneratif yang baik dapat menjelaskan keseluruhan tingkat keparahan yang lebih rendah dan pemulihan dini COVID-19 pada anak-anak dibandingkan dengan pasien yang lebih tua.³⁹

5. Manifestasi klinis

a. Gambaran klinis

Klinis pasien COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari penyakit asimtomatik, gejala ringan, sedang, berat, ARDS, sepsis, hingga syok sepsis.¹ Gejala klinis yang umum terjadi pada pasien COVID-19, antara lain demam, *fatigue*, nyeri otot, batuk kering, dispnea, dan sakit kepala.²⁵

Gejala yang paling sering dikeluhkan pasien COVID-19 dari penelitian Huang *et al* yaitu demam (98%), batuk (76%), dan mialgia atau kelemahan (44%). Gejala lainnya yang jarang ditemukan yaitu pembentukan sputum (28%), sakit kepala (8%), batuk berdarah (5%), dan diare (3%). Dispnea terjadi pada 55% pasien.⁴⁰ Kebingungan, nyeri dada, muntah, mual, sakit tenggorokan, bersin, hidung tersumbat, produksi dahak, anosmia, dispepsia, ruam kulit, atau perubahan warna jari tangan atau kaki, dan konjungtivitis virus juga dilaporkan sebagai gejala COVID-19.³¹ SARS-CoV-2 juga dapat mempengaruhi sistem kardiovaskular, saluran pencernaan, dan dapat menyebabkan gagal ginjal akut.³¹

Anak-anak memiliki gejala klinis lebih ringan dibandingkan orang dewasa dengan beberapa gejala pernapasan atas seperti hidung tersumbat dan rinore.^{8,23} COVID-19 yang parah pada anak dapat menunjukkan takipnea dengan laju pernapasan ≥ 30 kali/menit, saturasi oksigen $< 93\%$ dalam situasi istirahat, dan tekanan parsial arteri oksigen (PaO₂) / konsentrasi oksigen (FiO₂) ≤ 300 mmHg.⁸

Cui *et al* melaporkan dari 2.597 kasus COVID-19 anak, didapatkan 198 (7,6%) asimtomatik, 1.181 (45,5%) ringan, 1.079 (41,5%) sedang, dan 113 (4,4%) berat; 23 (0,9%) kasus kritis dan 3 (0,1%) meninggal dunia.¹¹ Gejala klinis pada neonatus belum diketahui jelas, tetapi laporan kasus COVID-19 pada neonatus menunjukkan gejala demam, batuk, muntah, lesu, bintik-bintik pada kulit, dan gangguan pernapasan.^{6,8,19}

b. Gambaran laboratorium

Kelainan laboratorium yang sering terjadi pada COVID-19 yaitu penurunan albumin dan limfosit, peningkatan CRP, LDH, laju endap darah, AST, ALT, dan D-dimer.¹⁵ Neutrofilia, trombositopenia, penurunan hemoglobin, peningkatan RNL, PT, dan konsumsi trombosit juga sering terjadi pada pasien COVID-19.¹⁶

1) Hematologi

Parameter hematologi dapat mengalami perubahan pada saat terjadinya proses infeksi atau perubahan tingkat keparahan dari suatu penyakit. Pasien COVID-19 dapat mengalami gangguan pada sistem hematopoitik dan hemostatis. Kelainan hematologi yang sering terjadi adalah limfopenia, neutrofilia, trombositopenia, dan penurunan hemoglobin. Jumlah leukosit bisa normal, berkurang bahkan meningkat.⁴¹ Gangguan hemostasis juga dilaporkan

pada COVID-19, yaitu terjadi pemanjangan PT dan *activated partial thromboplastin times* (APTT), dan peningkatan D-dimer.^{40,42,43}

Penelitian Huang *et al* menemukan limfopenia pada 63% kasus.⁴⁰ Guan *et al* melaporkan 83,2% kasus limfopenia.⁴¹ Limfopenia sering dikaitkan dengan keparahan penyakit dan luaran klinis yang buruk. Limfopenia yang signifikan pada COVID-19 menunjukkan prognosis yang buruk.¹⁸

Limfopenia dapat terjadi karena overaktivasi limfosit T. Limfosit T CD4+ dengan cepat teraktivasi menjadi sel T helper 1. Jumlah total sel T, sel B dan sel NK pada COVID-19 berkurang secara signifikan.⁴⁴ Limfopenia juga diakibatkan karena efek sitotoksik langsung virus terhadap limfosit akibat ikatan dengan ACE2, apoptosis limfosit, inhibisi asam laktat pada proliferasi limfosit, dan distrofi limpa serta kerusakan jaringan limfoid akibat hiperinflamasi.¹⁸

Neutrofilia lebih banyak terjadi pada pasien yang dirawat di ICU.⁴⁵ Pasien dengan ARDS mengalami peningkatan neutrofil yang lebih tinggi. Aktivasi neutrofil yang meningkat sebagai respon imun untuk melawan virus dan berkontribusi pada badai sitokin dapat mengakibatkan terjadinya neutrofilia.¹⁶

Peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan limfosit pada pasien COVID-19 dapat menyebabkan terjadinya peningkatan RNL. RNL diakui sebagai indikator peradangan.¹⁶ Nilai RNL pada pasien COVID-19 yang parah dan yang tidak *survive* ditemukan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan prognosis yang baik. Peningkatan jumlah neutrofil menunjukkan intensitas responinflamasi, sedangkan penurunan jumlah limfosit menunjukkan kerusakan sistem kekebalan tubuh.¹⁴

Penelitian Huang *et al* menemukan leukopenia pada 25% kasus dan leukositosis pada 30% kasus.⁴⁰ Penelitian Guan *et al* juga menemukan leukopenia terjadi pada 33,7% kasus, dan hanya 5,9% kasus leukositosis.⁴¹ Perubahan jumlah leukosit yang bervariasi di antara pasien kemungkinan mencerminkan dominasi perubahan yang terjadi antara limfopenia dan neutrofilia.⁴⁶

Anemia bukan merupakan temuan laboratorium yang umum pada COVID-19, tetapi hemoglobin menunjukkan kecenderungan menurun. Kasus COVID-19 pertama di AS menunjukkan sedikit penurunan hemoglobin pada hari ke-6 sakit dan pulih saat kondisinya membaik.¹⁶ Hemoglobin berada di bawah kisaran normal pada 51% dari 99 pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 di Rumah Sakit Jin Yin-tan.⁴⁷ Kadar hemoglobin pasien parah lebih rendah, meskipun perbedaannya tidak mencolok.^{16,40} Penurunan hemoglobin, hematokrit, dan eritrosit pada pasien dengan komorbid ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Djakpo *et al*.⁴⁸

Perubahan inflamasi yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 dapat mengganggu eritropoiesis, yang mengakibatkan penurunan hemoglobin. Rendahnya insiden anemia pada COVID-19 mungkin berhubungan dengan masa hidup eritrosit yang panjang dan proliferasi kompensasi eritrosit yang disebabkan oleh hipoksia terkait pneumonia. Penurunan kadar hemoglobin pada COVID-19 mungkin merupakan indikator perkembangan penyakit, dan akan lebih baik untuk fokus pada penurunan kadar hemoglobin, bukan pada anemia.¹⁶

Trombositopenia lebih jarang terjadi pada pasien COVID-19. Trombositopenia ringan dengan trombosit $100-150 \times 10^9/L$ ditemukan pada 20-30% kasus.¹⁸ Kasus trombositopenia berat ada dilaporkan oleh Nham *et al*, yang

terjadi pada 16 pasien dari 194 pasien dan hitung trombositnya pada 3 dari 16 pasien tersebut $<50 \times 10^9/L$.⁴⁹ Jumlah trombosit yang lebih rendah dikaitkandengan resiko COVID-19 berat dan kematian yang meningkat.¹⁸

Trombositopenia dapat terjadi dengan beberapa mekanisme, antara lain infeksi sel sumsum tulang secara langsung oleh virus dan kerusakan dari sel-sel progenitor di sumsum tulang karena badai sitokin sehingga menyebabkan penurunan produksi trombosit. Penghancuran trombosit oleh sistem kekebalan tubuh seperti auto antibodi dan kompleks imun juga dapat terjadi dan menyebabkan trombositopenia. Agregasi trombosit di paru-paru dapat terjadi pada COVID-19, yang menghasilkan mikrotrombus dan konsumsi trombosit.^{18,50} Badai sitokin pada COVID-19 parah dapat menyebabkan limfositosis hemofagositik sekunder.¹⁸

PT dan D-dimer lebih tinggi pada pasien ICU.⁴⁰ Guan *et al* menemukan D-dimer meningkat pada 46,4% kasus.⁴¹ D-dimer sangat meningkat pada pasien COVID-19 yang kondisinya memburuk, dan disertai gangguan koagulasi berulang serta pembentukan mikrotrombi di pembuluh darah perifer.^{25,40}

D-dimer adalah produk degradasi fibrin, terbentuk selama proses degradasi bekuan darah oleh fibrinolisis. Peningkatan D-dimer menjadi penanda kecurigaan trombosis. Pasien COVID-19 berat sering menunjukkan peningkatan D-dimer. Peningkatan D-dimer juga menjadi prediktor terjadinya ARDS, keperluan perawatan intensif, dan kematian pada pasien COVID-19.⁴³ Zhou *et al.* dalam studinya menunjukkan bahwa peningkatan D-dimer $>1.0 \mu l/mL$ menjadi prediktor mortalitas terkuat pada pasien COVID-19.⁵¹ Studi Cui *et al* menunjukkan bahwa

untuk memprediksi tromboemboli vena pada pasien COVID-19 dapat digunakan D-dimer $>1.5 \mu\text{l/ mL}$ dengan sensitivitas 85% dan spesifisitas 88.5%.⁴³

Pemanjangan PT >3 detik atau APTT >5 detik menjadi prediktor komplikasi trombotik dan penanda koagulopati pada pasien COVID-19. Peningkatan fibrinogen pada COVID-19 sering ditemukan dan berkorelasi dengan inflamasi dan kadar IL-6, tetapi penurunan kadar fibrinogen juga dapat terjadi pada kasus berat, sebagai akibat dari perburukan koagulopati.⁴³

2) Kimia klinik

SARS-CoV-2 diketahui menyerang sistem respiratorik sebagai target utama, tetapi telah berhasil diidentifikasi dan dilaporkan bahwa virus ini juga menyerang sistem renal, neurologis, imun, kardiovaskuler, pencernaan, hepatobilier, endokrin, dan lainnya. Pemeriksaan kimia klinik dapat dilakukan untuk menilai fungsi organ seperti ginjal, hepar, jantung, dan lainnya, untuk mengetahui organ yang terlibat dan mengalami kerusakan pada COVID-19.^{14,18}

Gangguan ginjal pada COVID-19 dapat bermanifestasi sebagai AKI, hematuria, atau proteinuria. Gangguan ginjal dapat terjadi akibat virus yang menyerang ginjal secara langsung melalui reseptor ACE2, ketidakseimbangan RAAS, peningkatan sitokin pro-inflamasi dan trombosis mikrovaskular. Disfungsi ginjal dapat dialami oleh pasien COVID-19 dengan berbagai derajat gejala, yang ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin dan ureum serum, penurunan produksi urin, serta didapatkan hematuria dan proteinuria pada urinalisis. Peningkatan kadar kreatinin dan *blood urea nitrogen* (BUN) mengikuti peningkatan usia.^{14,18}

Evaluasi fungsi hepar pada 148 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa lebih dari 1/3 pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit fungsi heparnya menjadi abnormal, dan pasien ini dirawat di rumah sakit untuk waktu yang lebih lama.^{31,45} Kelainan fungsi hepar terutama dimanifestasikan dengan kadar ALT atau AST yang tidak normal, dan sedikit peningkatan kadar bilirubin.⁵² Penelitian oleh Guan *et al* menemukan peningkatan AST pada 22,2% kasus dan ALT pada 21,3% kasus.⁴¹ Huang *et al* melaporkan peningkatan AST pada 37% kasus.⁴⁰

Kerusakan hepar pada COVID-19 dapat disebabkan oleh virus yang secara langsung menginfeksi sel hepar, melalui pengikatan dengan reseptor ACE2 di sel hepar dan sel-sel saluran empedu (kolangiosit) yang berperan penting dalam regenerasi hati dan respon imun. Selain itu, badai sitokin yang terjadi juga dapat menjadi salah satu penyebab kerusakan hepar.^{52,53} Efek samping obat selama perawatan, miositis yang dipicu COVID-19 cenderung meningkatkan kadar enzim hepar di sirkulasi, kongesti hepatis yang diakibatkan tingginya *positive end expiratory pressure* (PEEP) selama ventilasi mekanik, dan perburukan kerusakan hepar pada pasien yang memiliki riwayat penyakit hepatitis viral diduga juga sebagai penyebab kerusakan hepar pada COVID-19.⁵⁴

COVID-19 dapat menyebabkan komplikasi kardiovaskular dengan resiko lebih tinggi pada pasien tua atau memiliki komorbid kardiovaskular. Komplikasi yang dapat terjadi yaitu jejas miokardium, miokarditis, infark miokard akut (IMA), gagal jantung akut, tromboemboli, dan aritmia. Jejas miokardium ditandai dengan meningkatnya biomarker jantung (troponin).^{18,55} Penelitian Huang *et al* pada pasien usia 25-64 tahun, ditemukan *hypersensitive* troponin I meningkat

secara substansial pada 5 pasien (12,2%).⁴⁰ Shi *et al* melaporkan sebanyak 82 dari 416 pasien (19,7%) yang terkonfirmasi positif COVID-19 mengalami jejas miokardium yang ditandai dengan meningkatnya *kadar high sensitivity cardiac troponin I* (hsTnI) di atas persentil 99 nilai batas atas.^{18,55}

Penelitian Huang *et al* pada menemukan LDH meningkat pada 73% kasus.⁴⁰ Guan *et al* menemukan LDH meningkat pada 41% kasus.⁴¹ LDH adalah enzim yang terlibat dalam konversi laktat menjadi piruvat di sel-sel sebagian besar jaringan tubuh dan meningkat jika terjadi kerusakan jaringan.⁵⁶ Sekresi LDH disebabkan karena nekrosis membran sel yang mungkin menandakan infeksi virus atau kerusakan paru meskipun tidak spesifik disebabkan karena COVID-19. Penelitian Guan *et al* terhadap 1099 pasien menunjukkan bahwa peningkatan LDH berhubungan dengan derajat kerusakan jaringan. LDH adalah parameter yang berpotensi berguna pada tindak lanjut pneumonia COVID-19, yang mungkin membantu dalam mengenali perkembangan penyakit.⁵⁶

3) Sero-immunologi

Penelitian Guan *et al* menemukan CRP meningkat pada 60,7% kasus.^{25,41} CRP merupakan protein fase akut yang di sintesis oleh sel hepatosit hati, sehingga kadarnya akan meningkat jika terjadi inflamasi. Kadar CRP meningkat >10 mg/L pada infeksi virus seperti COVID-19. Peningkatan CRP berkorelasi dengan kerusakan di paru pada pasien COVID-19, sehingga CRP dapat menjadi indikator untuk memprediksi keparahan dan kematian pasien COVID-19.⁵⁷

Peningkatan prokalsitonin ditemukan pada pasien yang bergejala berat. Kadar prokalsitonin biasanya normal pada pasien dengan infeksi virus (atau sepsis

virus), sedangkan peningkatan bertahap mungkin mencerminkan superinfeksi bakteri.¹³ Prokalsitonin tidak meningkat secara signifikan pada COVID-19 tidak seperti CRP, sehingga dapat digunakan untuk penilaian klinis menyingkirkan kemungkinan infeksi bakteri pada pasien COVID-19, dan untuk memandu inisiasi dan penghentian antibiotik. Prokalsitonin adalah prekursor dari hormon kalsitonin yang disintesis dan dilepaskan oleh *thyroid parafollicular C cells*. Banyak jaringan ekstratiroid yang juga dapat mensintesis prokalsitonin selama terjadi infeksi bakteri yang dimediasi dengan peningkatan IL-6 dan TNF- α .⁵⁸

Penelitian Ji *et al* menemukan konsentrasi feritin umumnya dalam kisaran normal (30–400 g/L) pada pasien bergejala ringan. Hiperferitinemia (feritin >400 g/L) ditemukan pada pasien parah saat masuk rumah sakit dengan konsentrasi rata-rata >800 g/L. Menurut Lino *et al*, feritin dapat memprediksi kematian pasiendi rumah sakit dengan sensitivitas 68,4% dan spesifisitas 79,3%. Ferritin merupakan protein fase akut, penanda inflamasi akut dan kronis serta meningkat secara non spesifik pada inflamasi. Feritin berguna sebagai parameter untuk memprediksi keparahan penyakit dan tingkat badai sitokin.^{59,60}

c. Gambaran radiologi

Temuan radiologi yang paling umum pada COVID-19 adalah *opasitas ground-glass* di paru-paru dengan atau tanpa abnormalitas. CT toraks mengalami distribusi perifer, abnormalitas bilateral, dan dapat melibatkan lobus bawah. Penebalan pleural, efusi pleura, dan limfadenopati jarang didapatkan.^{31,61}

6. Diagnosis

Diagnosis COVID-19 biasanya dibuat menggunakan *polymerase chain reaction testing* melalui swab hidung,¹ tetapi karena meningkatnya hasil tes negatif palsu tes SARS-CoV-2 PCR swab hidung, gambaran klinis, laboratorium, dan radiologis juga dapat digunakan untuk membuat diagnosis dugaan.^{24,28,33} Pemeriksaan fisik dapat dilakukan untuk menentukan derajat keparahan penyakit, dan dilakukan pemeriksaan penunjang lain sesuai dengan derajat morbiditas.¹

Foto toraks dilakukan pada pasien pneumonia dan dapat dilanjutkan dengan CT *scan* toraks dengan kontras. Gambaran yang tampak pada foto toraks pasien pneumonia akibat COVID-19 yaitu mulai dari tampak normal hingga terlihat *ground glass opacity*, serta konsolidasi. Kelainan lebih detail, seperti gambaran *ground glass opacity*, efusi pleura, konsolidasi, dan gambaran lainnya, dapat dilihat dengan melakukan CT *scan* toraks.²⁸ Pemeriksaan laboratorium juga dapat dilakukan untuk membantu mengetahui infeksi virus.²⁸

B. Gambaran Laboratorium COVID-19 pada Anak

Gambaran laboratorium yang khas pada anak dengan COVID-19 belum dapat disimpulkan. Gambaran laboratorium bervariasi sesuai dengan keparahan. Jumlah limfosit sedikit meningkat dan jumlah leukosit normal atau menurun pada waktu awal setelah timbulnya penyakit. Jumlah neutrofil normal pada mayoritas pasien. Kasus berat ditandai dengan peningkatan penanda inflamasi seperti D- dimer, prokalsitonin, kreatin kinase, dan IL-6 dan limfosit semakin menurun.¹⁸

Gambaran laboratorium pada anak-anak berbeda dengan orang dewasa. Kelainan laboratorium pada orang dewasa dengan COVID-19 tampak hasilnya

lebih konsisten, tetapi kelainan laboratorium pada anak-anak tampak lebih sedikit,¹⁹ dan tidak ada perubahan laboratorium yang spesifik.⁷ Beberapa peneliti telah meneliti temuan laboratorium pada anak-anak dengan COVID-19, tampaknya anak-anak dengan COVID-19 ringan hanya memiliki sedikit dan tidak ada perubahan laboratorium hematologi yang spesifik.¹⁷

Bourkhissi *et al* melaporkan jumlah leukosit normal pada 94% anak, 4,4% mengalami leukopenia dan 1,6% mengalami leukositosis. Neutropenia ditemukan pada 7% anak dan hanya 3% anak yang mengalami limfopenia. Hanya satu anak yang mengalami trombositopenia (25.000 U/L). Ada 6% anak yang mengalami anemia mikrositik hipokromik (kisaran, 7,7-15,8 g/dl) saat masuk rumah sakit.¹⁷

Penelitian Song *et al* melaporkan jumlah leukosit normal pada 88% anak, 12,5% anak mengalami leukopenia dan hanya 6,3% yang mengalami limfopenia.¹⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Cui *et al* mendapatkan leukosit normal pada 74,7% kasus, leukositosis 8,8% kasus, leukopenia 21% kasus, dan limfopenia hanya pada 9,8% kasus.¹¹

Rangkuman temuan laboratorium COVID-19 anak di Cina yang dilaporkan Henry *et al* menemukan jumlah leukosit normal pada 69,6% anak, 15,2% anak mengalami leukositosis dan 15,2% mengalami leukopenia. Mayoritas pasien anak memiliki jumlah neutrofil normal, dengan hanya 6% anak yang kadar neutrofilnya di bawah kisaran normal dan 3% anak yang kadar neutrofilnya di atas kisaran normal. Hanya 3% anak yang mengalami limfopenia.¹²

Penelitian Anam, dkk. menemukan parameter hematologi lebih banyak yang berubah. Penelitian terhadap 41 pasien anak yang dicurigai COVID-19 dengan 5 anak (12%) yang terkonfirmasi positif, didapatkan ada 58,5% anak yang jumlah leukositnya normal, 29,2% mengalami leukositosis, dan 12,1% mengalami leukopenia. Limfopenia ditemukan pada 22% anak, dan limfositosis ditemukan pada 4,8% anak. Anemia ditemukan pada 34,1% anak, trombotosis ditemukan pada 22% anak, dan trombotopenia ditemukan pada 24,4% anak.⁷

Data yang tersedia hingga saat ini dalam literatur menunjukkan perubahan indeks leukosit, limfosit, dan neutrofil tampaknya sebagian besar tidak konsisten pada anak-anak, tidak seperti kasus orang dewasa dengan COVID-19 yang mana bahwa penurunan jumlah limfosit dan peningkatan jumlah leukosit dan neutrofil umum terjadi pada pasien dengan COVID-19.¹⁹

Bourkhissi *et al* melaporkan penanda inflamasi normal pada hampir semua subjek penelitian.¹⁷ Sama halnya dengan hasil penelitian Song *et al*, yang melaporkan kadar CRP sebagian besar normal, hanya 1 pasien (6,2%) mengalami peningkatan. Henry *et al* melaporkan bahwa CRP dan prokalsitonin meningkat masing-masing pada 13,6% dan 10,6% kasus.¹⁰ Penelitian Cui *et al*, melaporkan CRP meningkat pada 54 kasus (54/287, 18,8%) prokalsitonin meningkat pada 111 kasus (111/272, 40,8%).¹¹ CRP dan prokalsitonin pada orang dewasa, telah diamati meningkat dalam kasus-kasus berat.¹³ Meta-analisis pasien COVID-19 dewasa yang dilakukan oleh Lippi *et al*, menemukan peningkatan prokalsitonin hampir 5 kali lipat pada risiko infeksi yang berat.⁶²

Penelitian Song *et al*, melaporkan parameter fungsi hati, ginjal, isoenzim miokard, indeks koagulasi, elektrolit, glukosa darah, dan kadar prokalsitonin semuanya dalam kisaran normal untuk setiap anak. Namun, LDH dilaporkan meningkat pada 3 pasien (18,8%).¹⁰ Cui *et al* melaporkan ALT meningkat pada 42 kasus (42/376, 11,2%) dan AST meningkat pada 43 kasus (43/249, 17,3%). Kreatinin darah meningkat pada 2 kasus (2/91, 2,2%) dan nitrogen urea meningkat dalam 1 kasus (1/66, 1,5%). LDH meningkat pada 20 kasus (20/98, 20,4%). Kreatin kinase meningkat pada 5 kasus (5/47, 10,6%) dan isoenzim CK- MB meningkat pada 53 kasus (53/196, 27,0%). D-dimer meningkat pada 33 kasus (33/272, 12,1%). Salah satu penelitian di atas menunjukkan bahwa pada 115 pasien anak, peningkatan ALT dan CK-MB menunjukkan bahwa anak-anak yang lebih muda lebih cenderung menunjukkan tingkat ALT dan CK-MB yang lebih tinggi.¹¹

Henry *et al* melaporkan bahwa dari 8 pasien yang dilaporkan dengan pemeriksaan LDH, ada 6 pasien (75%) yang mengalami peningkatan LDH.¹⁰ Laporan Henry *et al*, juga menemukan CK-MB meningkat pada sepertiga kasus pediatrik COVID-19 yang ringan, yang menyerupai kasus orang dewasa dengan COVID-19, di mana cedera jantung akut, ditunjukkan dengan biomarker jantung yang meningkat. Peningkatan kadar CK-MB dapat menunjukkan infiltrasi virus pada jaringan jantung, yang merupakan salah satu organ yang diketahui mengekspresikan reseptor virus atau iskemia jantung karena seringnya koagulopati intravaskular terlihat dengan penyakit misterius ini.¹⁹

BAB III

LANDASAN TEORI

COVID-19 disebabkan oleh SARS-CoV-2 dan dapat menyerang seluruh kalangan usia, termasuk anak-anak.⁶ SARS-CoV-2 menggunakan reseptor ACE2 untuk masuk ke dalam sel *host*. ACE2 terdapat di hampir semua jaringan manusia.³² Setelah berhasil memasuki sel *host* terutama epitel mukosa bagian atas saluran pernapasan, virus akan bereplikasi dan menghasilkan partikel virus baru yang siap untuk menyerang sel lainnya yang berdekatan.^{34,37}

Virus dapat memicu respon imun, baik respon imun bawaan maupun respon imun adaptif.^{32,38} Respon imun bawaan yang berperan pertama yaitu sel dendritik dan makrofag untuk melawan virus sebelum imunitas adaptif terlibat.³⁶ Virus akan menginfeksi makrofag dan menginduksi ekspresi sitokin proinflamasi masif (IL-1, IL-6, TNF- α).³² Sel dendritik dan makrofag akan menuju nodus limfatikus untuk mempresentasikan antigen virus ke limfosit T. Limfosit T yang berperan penting yaitu CD8+ yang dapat membunuh sel terinfeksi, dan CD4+ yang mengaktifkan sel B untuk meningkatkan produksi antibodi spesifik terhadap virus.³⁶

Makrofag yang tidak terinfeksi akan menginvasi area tersebut dan menghasilkan interferon tipe I dan sitokin proinflamasi, yang selanjutnya berkontribusi pada inflamasi dan kerusakan jaringan, serta munculnya efektor anti viral seperti sel CD8+, dan NK.³² Sel epitel paru yang terinfeksi juga dapat

memproduksi IL-8 yang dikenal sebagai *chemoattractant* untuk neutrofil dan sel T sehingga dapat memicu infiltrasi sel inflamasi.³⁶

Overaktivasi limfosit T akibat pelepasan sitokin dapat menimbulkan terjadinya limfopenia. Aktivasi neutrofil yang juga meningkat untuk menghasilkan respon imun untuk melawan virus dan berkontribusi pada badai sitokin dapat mengakibatkan terjadinya neutrofilia. Peningkatan jumlah neutrofil disertai penurunan limfosit dapat meningkatkan RNL.^{16,44} Jumlah leukosit dapat normal, meningkat, ataupun menurun yang kemungkinan mencerminkan dominasi perubahan yang terjadi antara limfopenia dan neutrofilia.^{41,46}

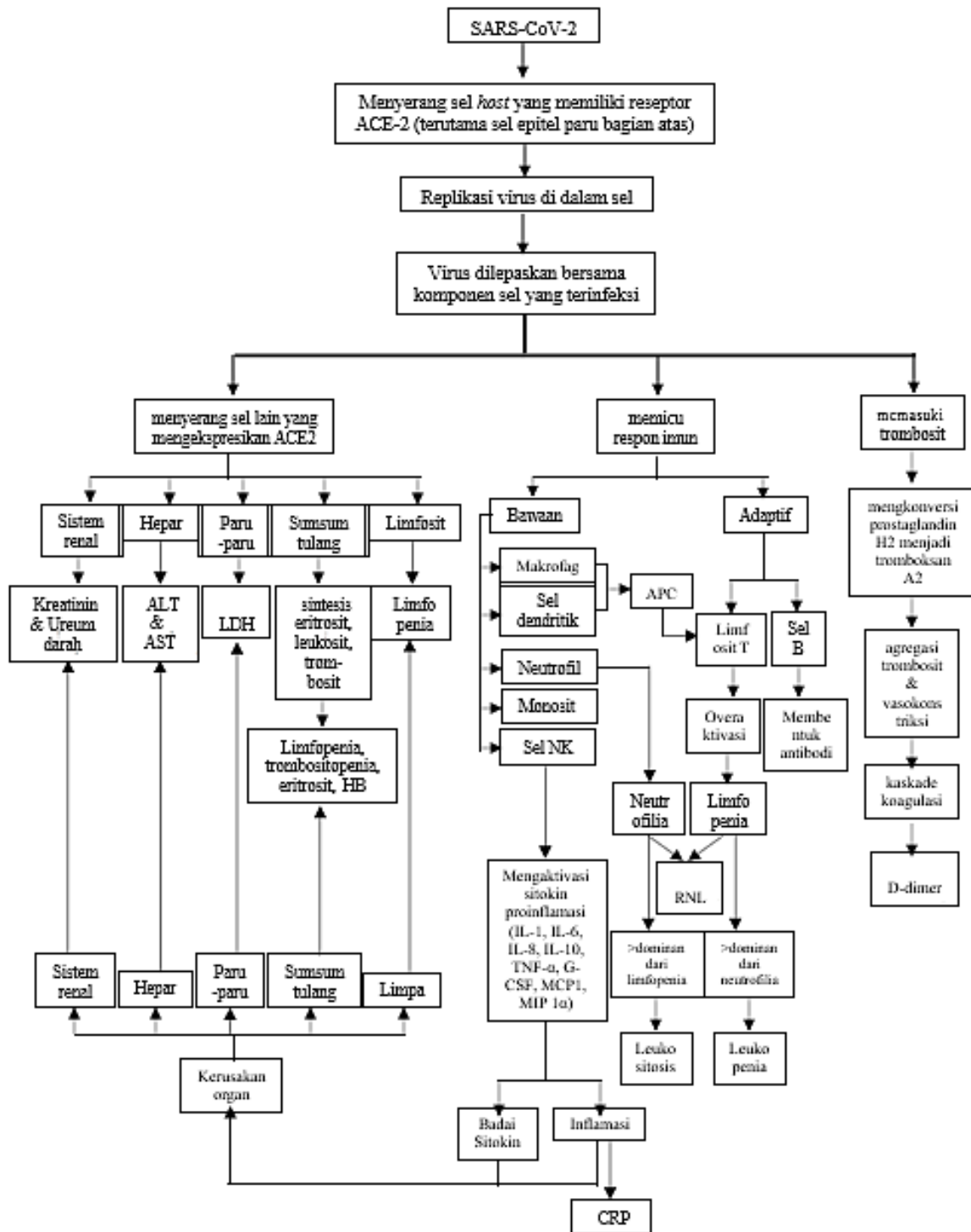
Infeksi dari virus mampu memicu reaksi imun yang berlebihan, sehingga dapat mengakibatkan terjadinya badai sitokin. Badai sitokin adalah reaksi inflamasi berlebihan dimana terjadi produksi yang cepat dan dalam jumlah banyak sebagai respon dari suatu infeksi.^{25,44} Peningkatan sitokin proinflamasi yang cepat ini dapat memicu infiltrasi inflamasi terjadi pada jaringan yang diserangnya yang dapat menyebabkan kerusakan.^{25,44} Inflamasi dapat ditandai dengan peningkatan kadar CRP di dalam darah.⁵⁷

Inflamasi dan badai sitokin dapat menyebabkan terjadinya kerusakan organ seperti ginjal, hepar, paru-paru, sumsum tulang, dan limpa. Kerusakan organ juga dapat terjadi akibat serangan langsung virus dengan diperantarai ikatan dengan ACE2. Jika terjadi kerusakan pada organ tersebut, maka akan tampak tanda-tanda kerusakan organ pada gambaran laboratoriumnya.¹³ Disfungsi ginjal dapat ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin dan ureum serum. Kelainan fungsi hepar dapat dimanifestasikan dengan kadar ALT atau AST yang tidak normal.¹⁸

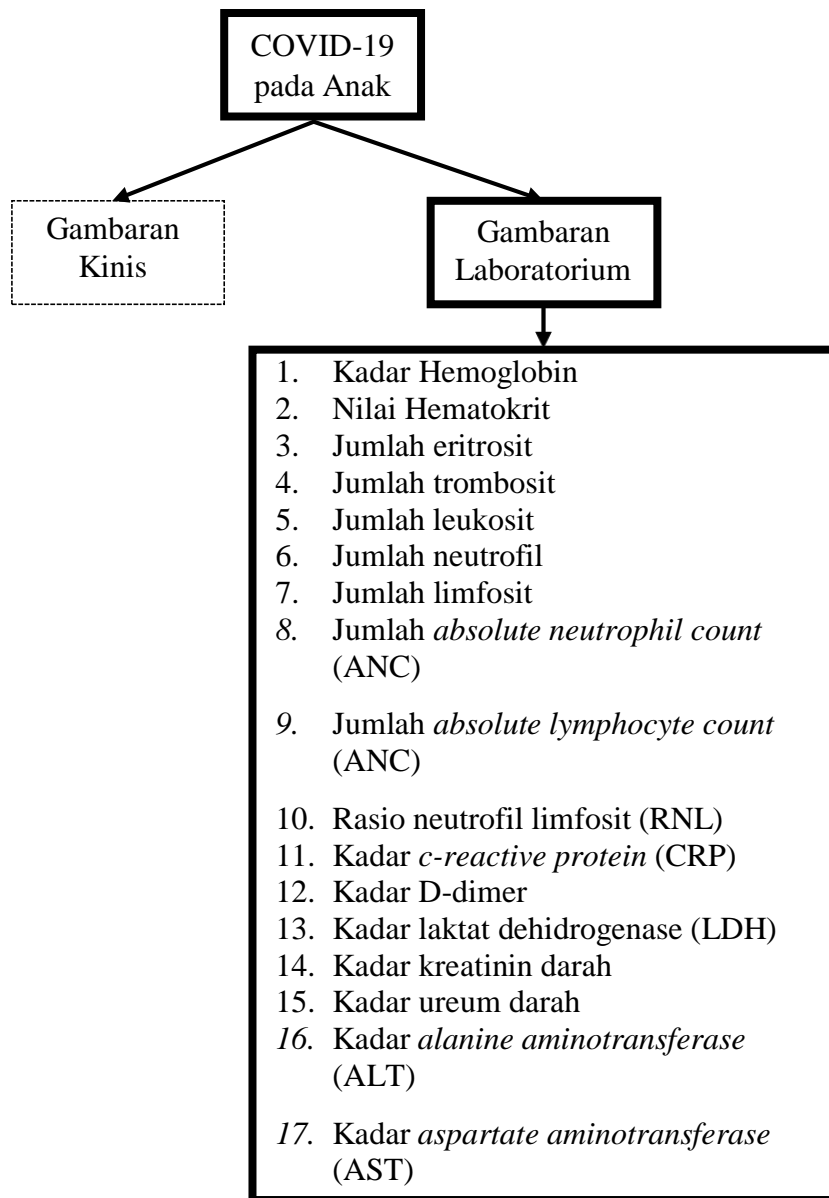
Kerusakan sumsum tulang dapat menyebabkan penurunan sintesis eritrosit, leukosit, dan trombosit, sehingga kadarnya di dalam darah dapat menurun.^{48,50} Trombositopenia diduga juga bisa diakibatkan karena penghancuran trombosit oleh sistem imun, dan akibat agregasi trombosit di paru-paru, menghasilkan mikrotrombus dan konsumsi trombosit.⁵⁰ Kerusakan organ yang luas atau jejas di paru-paru dapat ditandai dengan peningkatan LDH.¹³ Limpa juga dapat mengalami distrofi dan kerusakan jaringan limfoid akibat hiperinflamasi yang dapat menurunkan jumlah limfosit. Penurunan jumlah limfosit juga dapat terjadi akibat penyerangan langsung virus terhadap limfosit dengan berikatan dengan ACE2.^{13,18}

SARS-CoV-2 juga dapat masuk ke dalam trombosit mengakibatkan prostaglandin H2 dikonversi menjadi tromboksan A2 yang dapat mengakibatkan terjadinya agregasi trombosit dan vasokonstriksi. Tromboksan dan sitokin yang ada dapat menyebabkan kaskade koagulasi dan dapat terjadi pembentukan fibrin. Fibrin dapat terdegradasi dan menghasilkan D-dimer, sehingga kadarnya dapat meningkat di dalam darah.^{13,18}

Berdasarkan landasan teori tersebut, maka kerangka teori dan kerangka konsep dapat dilihat pada gambar 3.1 dan gambar 3.2.



Gambar 3.1 Kerangka Teori Penelitian Gambaran Laboratorium COVID-19 pada Anak di RSUD Ulin Banjarmasin



Keterangan:



: Diteliti



: Tidak Diteliti

Gambar 3.2 Kerangka konsep Penelitian Gambaran Laboratorium COVID-19 pada Anak di RSUD Ulin Banjarmasin

BAB IV

METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian deskriptif agar dapat memberikan gambaran mengenai hasil laboratorium yang tampak pada pasien COVID-19 anak yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin.

B. Populasi dan Sampel

1. Populasi penelitian

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah seluruh pasien anak yang dikonfirmasi positif COVID-19 yang tercatat dalam rekam medis periode April 2020-April 2021 yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin.

2. Sampel penelitian

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *total sampling*. Sampel dalam penelitian ini menggunakan seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi penelitian ini yaitu:

- a. Pasien anak berusia 0-18 tahun yang dikonfirmasi positif COVID-19
- b. Pasien telah dilakukan pemeriksaan laboratorium khususnya pemeriksaan hematologi lengkap, CRP, D-dimer, LDH, ureum, kreatinin, ALT, dan AST

C. Instrumen Penelitian

Instrumen pada penelitian ini adalah formulir pengumpulan data yang diisi oleh peneliti (dapat dilihat pada lampiran 1.) untuk mencatat data-data penelitian yang diperoleh dari data rekam medis dan hasil laboratorium pasien COVID-19 anak yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin periode April 2020-April 2021.

D. Variabel Penelitian

Variabel pada penelitian ini adalah gambaran laboratorium pasien COVID-19 anak yang meliputi kadar hemoglobin, nilai hematokrit, jumlah eritrosit, trombosit, leukosit, neutrofil, limfosit, ANC, ALC, RNL, kadar CRP, D-dimer, LDH, kreatinin, ureum, ALT dan AST.

E. Definisi Operasional

1. Pasien COVID-19 anak

Pasien COVID-19 anak adalah pasien yang berusia 0-18 tahun, yang dikonfirmasi positif terinfeksi SARS-CoV-2 dengan pemeriksaan RT-PCR dan dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin pada periode April 2020-April 2021.

2. Gambaran laboratorium

Gambaran laboratorium adalah gambaran hasil pemeriksaan laboratorium pasien COVID-19 anak yang didapatkan dari hasil pemeriksaan pertama saat pasien dirawat di RS meliputi kadar hemoglobin, nilai hematokrit, jumlah eritrosit, trombosit, leukosit, neutrofil, limfosit, ANC, ALC, RNL, kadar CRP, D-dimer, LDH, kreatinin, ureum, ALT dan AST. Pemeriksaan hematologi (kadar hemoglobin, nilai hematokrit, jumlah eritrosit, trombosit, leukosit, neutrofil,

limfosit, ANC, ALC, RNL) dan kadar CRP dapat digunakan untuk diagnosis COVID-19. Pemeriksaan D-dimer, LDH, kreatinin, ureum, ALT dan AST, serta pemeriksaan hematologi dapat digunakan untuk memantau keparahan penyakit.

a. Kadar hemoglobin

Kadar hemoglobin adalah kadar hemoglobin pasien COVID-19 anak dalam satuan gr/dL. Kadar hemoglobin normal pada anak dapat dilihat pada tabel 4.1.

Tabel 4.1 Kadar Hemoglobin Normal pada Anak⁶³

Usia	Kadar Hemoglobin (gr/dL)	
	Laki-laki	Perempuan
0-30 hari	15-22	15-22
1 bulan	10,5-14	10,5-14
2-6 bulan	9,5-13,5	9,5-13,5
7 bulan-2 tahun	10,5-14	10,5-14
3-6 tahun	11,5-14,5	11,5-14,5
7-12 tahun	11,5-15,5	11,5-15,5
13-18 tahun	13-16	12-16

b. Nilai hematokrit

Nilai hematokrit adalah perbandingan jumlah eritrosit dengan volume darah keseluruhan pasien COVID-19 anak dalam satuan %. Nilai hematokrit normal pada anak dapat dilihat pada tabel 4.2.

Tabel 4.2 Nilai Hematokrit Normal pada Anak⁶³

Usia	Nilai Hematokrit (%)	
	Laki-laki	Perempuan
0-30 hari	44-70	44-70
1 bulan	32-42	32-42
2-6 bulan	29-41	29-41
7 bulan-2 tahun	33-39	33-39
3-6 tahun	34-40	34-40
7-12 tahun	35-45	35-45
13-18 tahun	37-49	36-45

c. Jumlah eritrosit

Jumlah eritrosit adalah jumlah eritrosit pasien COVID-19 anak dalam satuan sel/ μ L. Jumlah eritrosit normal pada anak dapat dilihat pada tabel 4.3.

Tabel 4.3 Jumlah Eritrosit Normal pada Anak⁶³

Usia	Jumlah Eritrosit (sel/ μ L)	
	Laki-laki	Perempuan
0-30 hari	4.100.000-6.700.000	4.100.000-6.700.000
1 bulan	3.000.000-5.400.000	3.000.000-5.400.000
2-6 bulan	2.700.000-4.500.000	2.700.000-4.500.000
7 bulan-2 tahun	3.700.000-5.300.000	3.700.000-5.300.000
3-6 tahun	3.900.000-5.300.000	3.900.000-5.300.000
7-12 tahun	4.000.000-5.200.000	4.000.000-5.200.000
13-18 tahun	4.500.000-5.300.000	4.100.000-5.100.000

d. Jumlah trombosit

Jumlah trombosit adalah jumlah trombosit pasien COVID-19 anak dalam satuan sel/ μ L. Jumlah trombosit normal pada anak adalah 150.000-450.000 sel/ μ L.⁶³

e. Jumlah leukosit

Jumlah leukosit adalah jumlah leukosit pasien COVID-19 anak dalam satuan sel/ μ L. Jumlah leukosit normal pada anak dapat dilihat pada tabel 4.4.

Tabel 4.4 Jumlah Leukosit Normal pada Anak⁶³

Usia	Jumlah Leukosit (sel/ μ L)
0-30 hari	9.100-34.000
1 bulan	5.000-19.500
2-11 bulan	6.000-17.500
1-12 tahun	5.000-14.500
13-18 tahun	4.500-13.500

f. Neutrofil

Neutrofil adalah jumlah neutrofil pasien COVID-19 anak dalam satuan %. Jumlah neutrofil normal pada anak dapat dilihat pada tabel 4.5.

Tabel 4.5 Jumlah Neutrofil Normal pada Anak⁶³

Usia	Jumlah Neutrofil (%)	
	Segmen	Batang
0-30 hari	32-67	0-8
1 bulan	20-46	0-4,5
2-11 bulan	20-48	0-3,8
1-6 tahun	37-71	0-1
7-18 tahun	33-76	0-1

g. Limfosit

Limfosit adalah jumlah limfosit pasien COVID-19 anak dalam satuan %.

Jumlah limfosit normal pada anak dapat dilihat pada tabel 4.6.

Tabel 4.6 Jumlah Limfosit Normal pada Anak⁶³

Usia	Jumlah Limfosit (%)
0-30 hari	25-37
1 bulan	28-84
2-11 bulan	34-88
1-6 tahun	17-67
7-12 tahun	15-61
13-18 tahun	15-55

h. *Absolute neutrophil count* (ANC)

Absolute neutrophil count adalah jumlah neutrofil absolut pasien COVID-19 anak dalam satuan sel/ μ L. Jumlah ANC normal pada anak dapat dilihat pada tabel 4.7.

Tabel 4.7 Jumlah ANC Normal pada Anak⁶³

Usia	ANC (sel/ μ L)
0-30 hari	6.000-23.500
1 bulan	1.000-9.000
2-11 bulan	1.000-8.500
1-12 tahun	1.500-8.000
13-18 tahun	1.800-8.000

i. *Absolute lymphocytes count (ALC)*

Absolute lymphocytes count adalah jumlah limfosit absolut pasien COVID-19 anak dalam satuan sel/ μ L. Jumlah ALC <1.500 sel/ μ L darah beresiko tinggi COVID-19.⁶⁴

j. Rasio neutrofil limfosit (RNL)

Rasio neutrofil limfosit adalah perbandingan nilai neutrofil dengan limfosit pasien COVID-19 anak. RNL $\geq 3,13$ memiliki resiko tinggi pada COVID-19.^{64,65}

k. *C-reactive protein (CRP)*

C-reactive protein adalah kadar CRP pasien COVID-19 anak dalam satuan mg/L. Kadar CRP >10 mg/L dapat berfungsi untuk skrining dan diagnosis COVID-19.^{64,66}

l. D-dimer

D-dimer adalah kadar D-dimer pasien COVID-19 anak dalam satuan mg/L. Kadar D-dimer normal yaitu $<0,5$ mg/L.⁴¹

m. Laktat dehidrogenase (LDH)

Laktat dehidrogenase adalah kadar LDH pasien COVID-19 anak dalam satuan U/L. Kadar LDH normal pada bayi baru lahir adalah 300-1500 IU/L, sedangkan pada anak-anak yaitu 110-295 U/L.⁶⁷

n. Kreatinin

Kreatinin adalah kadar kreatinin pasien COVID-19 anak dalam satuan mg/dL. Kadar kreatinin normal pada anak dapat dilihat pada tabel 4.8.

Tabel 4.8 Kadar Kreatinin Normal pada Anak⁶³

Usia	Kadar Kreatinin (mg/dL)	
	Laki-Laki	Perempuan
0-14 hari	0,3-0,9	0,3-0,9
15 hari-1 tahun	0,1-0,4	0,1-0,4
2-4 tahun	0,2-0,4	0,2-0,4
5-11 tahun	0,3-0,6	0,3-0,6
12-14 tahun	0,5-0,8	0,5-0,8
15-18 tahun	0,6-1	0,5-0,8

o. Ureum

Ureum adalah kadar ureum pasien COVID-19 anak yang dalam satuan mg/dL. Kadar ureum normal pada anak dapat dilihat pada tabel 4.9.

Tabel 4.9 Kadar Ureum Normal pada Anak⁶³

Usia	Ureum (mg/dL)
0-15 tahun	2-23
16-18 tahun	4-18

p. *Alanine aminotransferase* (ALT)

ALT adalah kadar enzim yang utama banyak ditemukan pada sel hepar pasien COVID-19 anak dalam satuan U/L. Kadar ALT normal pada anak adalah 10-35 U/L, sedangkan pada bayi yaitu dua kali lipat nilai normal anak.⁶⁷

q. *Aspartate aminotransferase* (AST)

AST adalah enzim yang sebagian besar ditemukan dalam otot, jantung, dan hepar pasien COVID-19 anak dalam satuan U/L. Kadar AST normal pada anak adalah 8-38 U/L, sedangkan pada bayi baru lahir yaitu empat kali lipat nilai normal anak.⁶⁷

F. Prosedur Penelitian

1. *Ethical clearance* dan perizinan

Peneliti mengajukan *ethical clearance* ke Ketua Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat lalu mengajukan surat permohonan izin penelitian ke Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat melalui Blok Skripsi PSKPS untuk disetujui. Surat tersebut kemudian diserahkan kepada Bagian Tata Usaha dan Pendidikan dan Penelitian (Diklit) RSUD Ulin Banjarmasin untuk diproses dan kemudian diteruskan ke bagian SMF IKA dan Instalasi Rekam Medis RSUD Ulin Banjarmasin untuk mendapatkan izin penelitian.

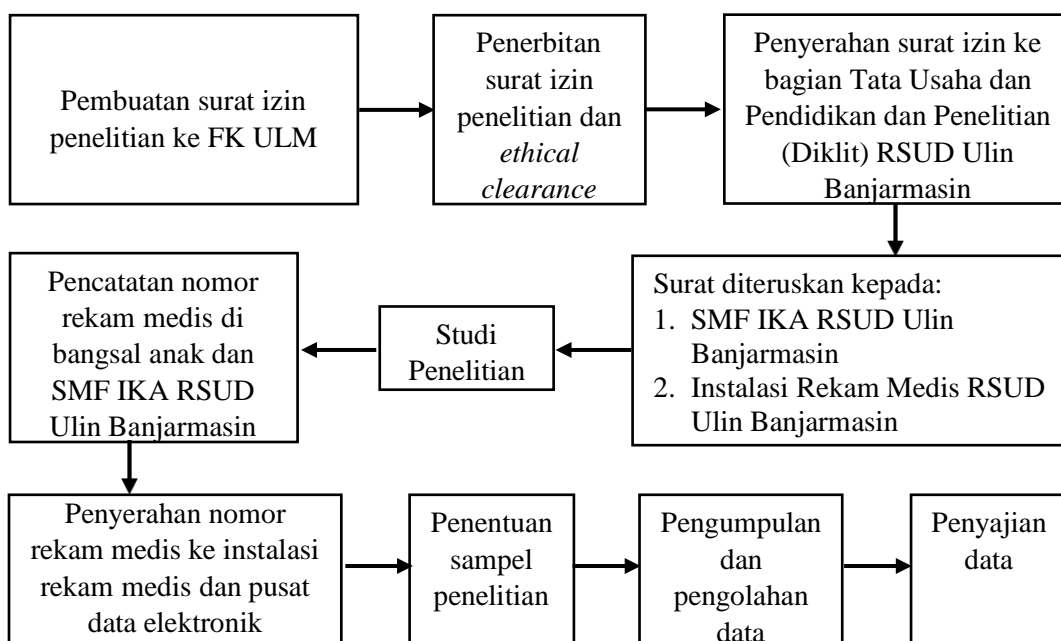
2. Penelitian

Penelitian dilakukan dengan cara mengakses buku register pasien anak dengan COVID-19 di bangsal dan SMF anak RSUD Ulin Banjarmasin untuk mencatat nomor rekam medis pasien. Kemudian nomor rekam medis pasien tersebut dibawa ke bagian rekam medis dan pusat data elektronik untuk mendapatkan data rekam medis pasien. Setelah itu, data rekam medik pasien diidentifikasi untuk memastikan kelengkapan data sesuai yang dibutuhkan dalam penelitian ini berupa data umum dan pemeriksaan laboraorium pasien, serta dilakukan pemeriksaan apakah pasien masuk ke dalam kriteria inklusi atau tidak. Setelah semua kriteria terpenuhi, data yang didapatkan akan ditulis peneliti dalam formulir pengumpulan data.

3. Pelaporan

Data yang sudah didapatkan akan ditabulasi dan diolah dengan program komputer, kemudian disajikan dalam tabel dan dideskripsikan.

Berdasarkan langkah-langkah di atas, maka skema prosedur penelitian dapat dilihat pada gambar 4.1.



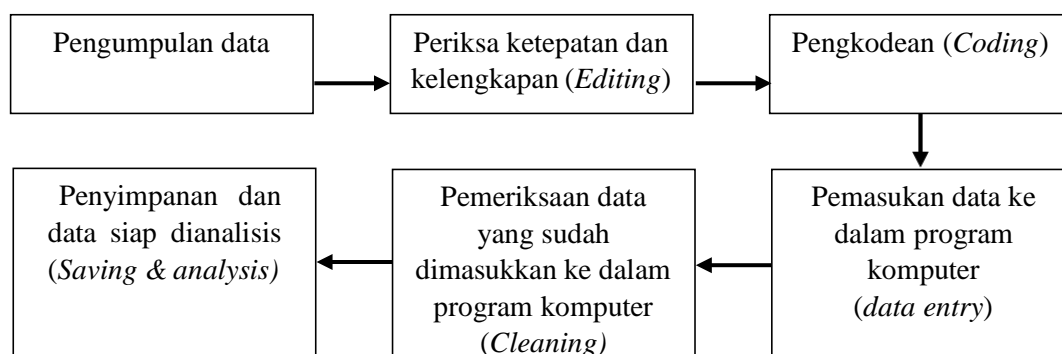
Gambar 4.1 Skema Prosedur Penelitian Gambaran Laboratorium COVID-19 pada Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

G. Teknik Pengumpulan dan Pengolahan Data

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah data sekunder berupa rekam medik pasien anak yang dikonfirmasi positif COVID-19 dengan pemeriksaan RT-PCR yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin periode April 2020-April 2021 dan hasil pemeriksaan laboratorium. Data yang dicatat terdiri dari nomor rekam medis pasien, identitas pasien (inisial nama, usia, dan jenis kelamin), dan hasil pemeriksaan laboratorium pasien meliputi kadar hemoglobin,

nilai hematokrit, jumlah eritrosit, trombosit, leukosit, neutrofil, limfosit, ANC, ALC, RNL, kadar CRP, D-dimer, LDH, kreatinin, ureum, ALT dan AST.

Data yang telah terkumpul diperiksa ketepatan dan kelengkapannya melalui proses *editing*. Kemudian dilakukan pengkodean/*coding* yaitu data yang sudah diperiksa diberikan kode tertentu oleh peneliti untuk mempermudah ketika dilakukan tabulasi data. Selanjutnya dilakukan *data entry* atau memasukkan data ke dalam program komputer, kemudian data yang telah dimasukkan ke dalam komputer diperiksa untuk menghindari terjadinya kesalahan dalam pemasukan data. Langkah terakhir, data disimpan dan siap untuk dianalisis. Semua data yang diperoleh disajikan di dalam tabel. Berdasarkan langkah-langkah di atas, skema teknik pengumpulan dan pengolahan data dapat dilihat pada gambar 4.2.



Gambar 4.2 Skema Teknik Pengumpulan dan Pengolahan Data Penelitian Gambaran Laboratorium COVID-19 pada Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

H. Cara Analisis Data

Analisis data yang digunakan adalah analisis deskriptif, untuk mendeskripsikan tiap data variabel penelitian yang didapatkan. Data yang dianalisis antara lain data umum (usia, jenis kelamin, komorbid), dan data laboratorium (kadar hemoglobin, nilai hematokrit, jumlah eritrosit, trombosit,

leukosit, neutrofil, limfosit, ANC, ALC, RNL, kadar CRP, D-dimer, LDH, kreatinin, ureum, ALT dan AST).

I. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian telah dilakukan di RSUD Ulin Banjarmasin pada bulan November 2021.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian mengenai gambaran laboratorium COVID-19 pada anak di RSUD Ulin Banjarmasin periode April 2020-April 2021 telah dilaksanakan pada bulan November 2021. Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan deskriptifretrospektif dengan mengambil data sekunder dari rekam medis pasien COVID-19 anak yang dirawat inap pada periode tersebut. Sampel yang diperoleh berdasarkan kriteria inklusi penelitian sebanyak 32 sampel. Karakteristik sampel dapat dilihat pada tabel 5.1.

Tabel 5.1 Karakteristik Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

Karakteristik (n=32)	Jumlah (n)	%
Usia pasien (tahun)		
0-5	14	43,8
>5-11	5	15,6
>11-18	13	40,6
Jenis kelamin		
Laki-laki	14	43,8
Perempuan	18	56,2
Tingkat keparahan		
Asimptomatik	2	6,3
Abnormal radiografi thoraks	1	3,13
Ringan	13	40,6
Sedang	11	34,4
Berat	3	9,4
Kritis	3	9,4

Penderita COVID-19 pada anak yang dirawat inap di RSUD Ulin Banjarmasin periode April 2020-April 2021 paling banyak ditemukan pada kelompok usia 0-5 tahun sebanyak 14 orang (43,8%) dengan 9 orang diantaranya

berusia <1 tahun. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Lu *et al* yang menemukan bahwa kelompok usia 0-5 tahun merupakan kelompok usia paling banyak menderita COVID-19 yaitu sekitar 41,5%.²⁰ Penelitian oleh Zheng *et al* menemukan persentase kasus COVID-19 juga lebih banyak terjadi pada anak-anak yang lebih muda (0-6 tahun), yaitu ada sekitar 64,0% anak dan didominasi usia <3 tahun.²¹

Anak-anak khususnya balita masih harus bergantung pada pengasuhan orang tua dan keluarganya, sehingga anak-anak memiliki kontak dekat dengan orang tua dan keluarganya yang kemungkinan dapat menjadi rute penularan COVID-19.¹⁰ Penelitian oleh Wei *et al* melaporkan 9 kasus bayi yang terinfeksi setelah anggota keluarganya terinfeksi SARS-CoV-2.⁶⁸ Kurangnya masker medis yang cocok dan rendahnya kepatuhan pemakaian masker pada anak-anak serta tidak realistisnya penggunaan masker bagi bayi atau balita juga dapat menjadi penyebab tingginya COVID-19 pada anak khususnya yang lebih muda.^{10,21}

Pengelompokan menurut jenis kelamin menunjukkan bahwa COVID-19 lebih banyak dialami anak perempuan yaitu ada 18 anak (56,2%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Bourkhissi *et al*, Jieho *et al* dan Kari *et al* yang juga menemukan COVID-19 lebih banyak pada anak perempuan, tetapi perbedaannya tidak terlalu signifikan.^{17,22,69} Penelitian Dong *et al* dan Zheng *et al* menemukan lebih banyak anak laki-laki yang menderita COVID-19 dibandingkan perempuan, tetapi juga tidak ada perbedaan yang signifikan.^{21,26}

Berdasarkan tingkat keparahannya, pasien COVID-19 pada anak paling banyak ditemukan dengan tingkat keparahan ringan yaitu sebanyak 40,6%. Hasil

penelitian ini sejalan dengan penelitian Dong *et al* yang mendapatkan sekitar 43,1% anak dengan tingkat keparahan ringan. Respons imun bawaan yang lebih aktif yang dimiliki oleh anak-anak, saluran pernapasan yang lebih sehat karena belum terpapar banyak asap rokok dan polusi udara seperti pada orang dewasa, dan tidak banyaknya penyakit lain yang dimiliki anak-anak dapat menjadi penjelasan banyaknya COVID-19 yang ringan pada anak-anak.⁷⁰

Penjelasan lain yang mendasari lebih banyaknya gejala ringan pada anak dengan COVID-19 adalah tingginya ekspresi ACE2 di epitel hidung dan paru-paru semasa kanak-kanak yang akan menurun dengan bertambahnya usia.⁷¹ Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa ACE2 terlibat dalam mekanisme perlindungan paru-paru, yaitu dapat melindungi terhadap cedera paru-paru parah yang disebabkan oleh infeksi virus pernapasan.^{70,71}

Faktor-faktor komorbid yang dimiliki pasien COVID-19 anak yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin periode April 2020-April 2021 dapat dilihat pada tabel 5.2. Pasien COVID-19 anak lebih banyak yang memiliki komorbid dibandingkan dengan yang tidak ada komorbid, yaitu hanya 11 anak (34,4%) yang tidak memiliki komorbid. Ada 6 orang anak yang memiliki komorbid lebih dari 1, sehingga jumlah keseluruhan komorbid lebih banyak dari jumlah pasien. Adapun anak yang memiliki komorbid lebih dari 1 antara lain ada 1 anak dengan komorbid sindrom nefrotik, *Chronic Kidney Disease* (CKD), dan hipertensi, 2 anak (6,3%) dengan asfiksia neonatorum dan anemia neonatorum, 1 anak (3,1%) menderita demam berdarah dengue (DBD) dan *vertiginous migraine*, 1 anak (3,1%) menderita *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL) dan phlebitis, serta ada 1

anak (3,1%) dengan hipertensi dan kehamilan. Hanya 2 orang anak yang memiliki komorbid lebih dari 1 yang bergejala sedang dan kritis.

Tabel 5.2 Faktor-Faktor Komorbid Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

Faktor komorbid (n=32)	Jumlah (n)	%
Gangguan hematologi-onkologi	11	34,4
Thalasemia B	4	12,5
Anemia neonatorum	3	9,4
Anemia defisiensi besi	1	3,1
<i>Non Hodgkin Lymphoma</i>	1	3,1
<i>Myelodysplastic Syndrome</i>	1	3,1
<i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>	1	3,1
Gangguan Neurologis	3	9,4
Kejang demam kompleks	2	6,3
<i>Vertiginous migraine</i>	1	3,1
Penyakit kongenital	2	6,3
Hernia diafragmatika	1	3,1
<i>Hematometrocolpos</i>	1	3,1
Penyakit Infeksi	3	9,4
Demam berdarah dengue	1	3,1
Amebiasis	1	3,1
Artritis tuberkulosis	1	3,1
Asfiksia Neonatorum	2	6,3
Hipertensi	2	6,3
Lainnya	5	15,6
Sindrom nefrotik	1	3,1
<i>Chronic kidney disease</i>	1	3,1
Hamil	1	3,1
Gastritis	1	3,1
Phlebitis	1	3,1
Tidak ada	11	34,4

Hasil laboratorium pasien COVID-19 anak yang dirawat di RSUD Ulin Banjarmasin pada periode April 2020-April 2021 dapat dilihat pada tabel 5.3.

Tabel 5.3 Hasil Laboratorium Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin
Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

Parameter	Usia	JK	Nilai rujukan	Rerata ± SB	Rentang nilai	
Hemoglobin (g/dL)	0-30 hari		15,0 - 22,0 ⁶³	13,98 ± 2,86	10,9 - 17,8	
	1 bulan		10,5 - 14,0 ⁶³	-	-	
	2-6 bulan		9,5 - 13,5 ⁶³	10,3	10,3	
	7 bulan-2 tahun		10,5 - 14,0 ⁶³	11,32 ± 1,25	9,6 - 13,1	
	3-6 tahun		11,5 - 14,5 ⁶³	11,00 ± 2,23	9,0 - 13,4	
	7-12 tahun		11,5 - 15,5 ⁶³	9,87 ± 3,24	6,4 - 14,1	
	13-18 tahun	L	13,0 - 16,0 ⁶³	13,15 ± 2,61	11,3 - 15,0	
	13-18 tahun	P	12,0 - 16,0 ⁶³	12,02 ± 2,68	7,5 - 15,0	
	Hematokrit (%)	0-30 hari		44 - 70 ⁶³	42,48 ± 9,35	32,40 - 55,00
		1 bulan		32 - 42 ⁶³	-	-
2-6 bulan			29 - 41 ⁶³	30,8	30,8	
7 bulan-2 tahun			33 - 39 ⁶³	34,15 ± 3,42	29,50 - 39,40	
3-6 tahun			34 - 40 ⁶³	34,70 ± 4,89	30,20 - 39,90	
7-12 tahun			35 - 45 ⁶³	29,25 ± 9,12	19,60 - 41,00	
13-18 tahun		L	37 - 49 ⁶³	39,65 ± 7,28	34,50 - 44,80	
13-18 tahun		P	36 - 45 ⁶³	36,04 ± 7,69	23,60 - 44,70	
Eritrosit (juta/ μ L)		0-30 hari		4,10 - 6,70 ⁶³	4,03 ± 0,74	3,29 - 5,04
		1 bulan		3,00 - 5,40 ⁶³	-	-
	2-6 bulan		2,70 - 4,50 ⁶³	3,50	3,50	
	7 bulan-2 tahun		3,70 - 5,30 ⁶³	4,33 ± 0,34	3,87 - 4,76	
	3-6 tahun		3,90 - 5,30 ⁶³	4,90 ± 0,20	4,67 - 5,05	
	7-12 tahun		4,00 - 5,20 ⁶³	3,68 ± 1,03	2,54 - 5,00	
	13-18 tahun	L	4,50 - 5,30 ⁶³	5,18 ± 0,45	4,86 - 5,49	
	13-18 tahun	P	4,10 - 5,10 ⁶³	4,56 ± 0,80	3,49 - 6,09	
	Trombosit (ribu/ μ L)			150 - 450 ⁶³	302,26 ± 177,76	12 - 900
	Leukosit (ribu/ μ L)	0-30 hari		9,1 - 34,0 ⁶³	21,93 ± 5,98	18,3 - 30,8
1 bulan			5,0 - 19,5 ⁶³	-	-	
2-11 bulan			6,0 - 17,5 ⁶³	8,66 ± 2,95	5,0 - 13,2	
1-12 tahun			5,0 - 14,5 ⁶³	8,72 ± 5,17	2,2 - 21,2	
13-18 tahun			4,5 - 13,5 ⁶³	6,66 ± 4,38	0,6 - 17,5	

Tabel 5.3 lanjutan

Parameter	Usia	JK	Nilai rujukan	Rerata ± SB	Rentang nilai
	0-30 hari		32,0 - 75,0 ⁶³	60,55 ± 15,88	37,5 – 73,2
	1 bulan		20,0 - 50,5 ⁶³	-	-
Neutrofil (%)	2-11 bulan		20,0 - 51,8 ⁶³	40,38 ± 10,81	30,8 – 58,7
	1-6 tahun		37,0 - 72,0 ⁶³	39,76 ± 19,87	15,4 – 68,0
	7-18 tahun		33,0 - 77,0 ⁶³	57,47 ± 17,20	33,0 – 100,0
	0-30 hari		25,0 - 37,0 ⁶³	28,30 ± 14,50	13,70 – 45,20
	1 bulan		28,0 - 84,0 ⁶³	-	-
Limfosit (%)	2-11 bulan		34,0 - 88,0 ⁶³	47,74 ± 9,36	31,00 – 52,10
	1-6 tahun		17,0 - 67,0 ⁶³	47,06 ± 22,85	19,00 – 77,20
	7-12 tahun		15,0 - 61,0 ⁶³	40,50 ± 10,87	23,40 – 54,10
	13-18 tahun		15,0 - 55,0 ⁶³	30,50 ± 15,70	0,00 – 55,50
	0-30 hari		6,00-23,50 ⁶³	12,16 ± 1,03	11,10 – 13,43
	1 bulan		1,00 - 9,00 ⁶³	-	-
ANC (ribu/ μ L)	2-11 bulan		1,00 - 8,50 ⁶³	3,21 ± 1,77	0,75 – 5,03
	1-12 tahun		1,50 - 8,00 ⁶³	4,11 ± 3,72	0,93 – 14,40
	13-18 tahun		1,80 - 8,00 ⁶³	4,04 ± 3,21	0,60 – 12,40
ALC (ribu/ μ L)			$\geq 1,50$ ⁶⁴	3,54 ± 2,74	0,00 - 13,90
RNL			$< 3,13$ ^{64,65}	1,69 ± 1,40	0,16 – 5,35
CRP (mg/L)			≤ 10 ^{64,66}	17,40 ± 58,63	0,20 – 310,90
D-dimer (mg/L)			$< 0,5$ ⁴¹	5,19 ± 12,91	0,19 – 49,11
LDH (U/L)	0-28 hari		300 - 1500 ⁶⁷	1671,67±746,31	1112 – 2519
	1 bulan-18 tahun		110 - 295 ⁶⁷	390,43 ± 279,04	129 - 1146
	0-14 hari		0,30 - 0,90 ⁶³	-	-
	15 hari-1 tahun		0,10 - 0,40 ⁶³	0,45 ± 0,34	0,21 – 1,14
	2-4 tahun		0,20 - 0,40 ⁶³	0,42 ± 0,05	0,38 – 0,47
Kreatinin (mg/dL)	5-11 tahun		0,30 - 0,60 ⁶³	0,51 ± 0,20	0,29 – 0,77
	12-14 tahun		0,50 - 0,80 ⁶³	0,52 ± 0,08	0,45 – 0,63
	15-18 tahun	L	0,60 - 1,00 ⁶³	0,78 ± 0,11	0,70 – 0,86
		P	0,50 - 0,80 ⁶³	0,54 ± 0,20	0,28 – 0,81
Ureum (mg/dL)	0-15 tahun		2 - 23 ⁶³	23,11 ± 20,97	4 – 79
	16-18 tahun		4 - 18 ⁶³	20,00 ± 9,55	13 – 39
ALT (U/L)	0 – 28 hari		20 - 70 ⁶⁷	85	85
	1 bulan-18 tahun		10 - 36 ⁶⁷	49,19 ± 55,53	8 – 283
AST (U/L)	0-28 hari		32 - 152 ⁶⁷	68	68
	1 bulan-18 tahun		8 - 32 ⁶⁷	56,38 ± 54,45	17 – 284

Nilai rerata hemoglobin, hematokrit, dan eritrosit berada di bawah nilai rujukan pada kelompok usia 0-30 hari dan 7-12 tahun. Nilai rerata hemoglobin juga berada di bawah nilai rujukan pada kelompok usia 3-6 tahun. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Spoulou *et al* yang juga menemukan penurunan rerata kadar hemoglobin pada pasien COVID-19 yang berusia 0-30 hari dengan hasil 13,03 g/dL.⁷²

Tiga dari 4 orang anak dengan COVID-19 pada kelompok usia 0-30 hari memiliki komorbid anemia neonatorum, yang diketahui juga memiliki gambaran laboratorium penurunan hemoglobin, hematokrit, dan eritrosit.⁷³ Satu dari 2 anak yang berusia 3-6 tahun juga memiliki komorbid anemia defisiensi besi (ADB) yang juga diketahui memiliki gambaran laboratorium penurunan hemoglobin⁷⁴. Empat dari 6 anak pada kelompok usia 7-12 tahun juga memiliki komorbid yang dapat bermanifestasi penurunan kadar hemoglobin hematokrit, dan eritrosit seperti thalasemia B, *Non Hodgkin Lymphoma* (NHL), dan *Myelodysplastic Syndrome* (MDS).⁷⁵⁻⁷⁷ Penurunan kadar hemoglobin, hematokrit, dan eritrosit yang ditemukan pada anak dengan COVID-19 pada penelitian ini tidak dapat dipastikan apakah merupakan gambaran laboratorium yang dapat ditemukan pada anak dengan COVID-19 karena gambaran tersebut juga dapat disebabkan karena komorbid yang menyertai anak-anak tersebut.

Nilai rerata pemeriksaan CRP, D-dimer, LDH, ureum, dan ALT pada semua kelompok usia berada di atas nilai rujukan, sementara itu nilai rerata AST juga berada di atas nilai rujukan pada kelompok usia 1 bulan-18 tahun. Nilai rerata kreatinin berada di atas normal pada kelompok usia 15 hari-1 tahun dan 2-4 tahun.

Nilai rerata trombosit, leukosit, neutrofil, limfosit, ANC, ALC, dan RNL normal pada semua kelompok usia.

Tabel 5.4 Distribusi Kadar Hemoglobin Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

Usia	Kadar hemoglobin (n=31)	
	Anemia	Normal
0-30 hari	3	1
1 bulan	0	0
2-6 bulan	0	1
7 bulan-2 tahun	2	4
3-6 tahun	2	1
7-12 tahun	4	2
13-18 tahun	5	6
Jumlah (%)	16 (51,6%)	15 (48,4%)

Berdasarkan tabel 5.4 terlihat bahwa dari 31 pasien COVID-19 anak yang dilakukan pemeriksaan hemoglobin ditemukan lebih banyak anak yang mengalami anemia, yaitu ada 16 orang anak (51,6%). Anemia banyak ditemukan pada pasien dengan tingkat keparahan ringan dan sedang, dan 3 orang dengan tingkat keparahan kritis. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Bourkhissi *et al* yang menemukan kadar hemoglobin normal pada hampir seluruh anak (94,1%)¹⁷ dan begitu pula dengan penelitian yang dilakukan oleh Xu *et al* yang menemukan kadar hemoglobin normal pada seluruh anak.⁷⁸ Meskipun demikian, penelitian oleh Ozenen *et al* menemukan rata-rata hemoglobin anak dengan COVID-19 berkurang secara signifikan dan anak-anak dengan COVID-19 berat memiliki kadar hemoglobin yang lebih rendah dibandingkan dengan COVID-19 ringan.⁷⁹

Penurunan hemoglobin pada COVID-19 diduga terkait kemampuan SARS-CoV-2 yang dapat merusak jaringan ginjal yang memiliki banyak reseptor ACE2,

sehingga dapat menurunkan produksi eritrosit dan meningkatkan efek destruktif yang pada akhirnya menyebabkan anemia. Hemoglobin dapat berkurang dibandingkan dengan orang tanpa COVID-19, terutama pada pasien dengan penyakit berat, dan mungkin terkait dengan badai sitokin dan metabolisme besi.⁸⁰ Masa hidup eritrosit yang panjang dan proliferasi kompensasi eritrosit yang disebabkan oleh hipoksia akibat pneumonia dapat menyebabkan rendahnya kejadian anemia pada COVID-19.¹⁶

Penurunan kadar hemoglobin pada anak dengan COVID-19 dalam penelitian ini juga mungkin berkaitan dengan komorbid yang menyertai pasien yang dapat menyebabkan penurunan hemoglobin pada pasien, sehingga anemia yang ditemukan pada pasien anak dengan COVID-19 pada penelitian ini tidak dapat dipastikan merupakan temuan laboratorium yang dapat ditemukan pada pasien COVID-19 anak. Adapun komorbid yang ditemukan yaitu dari 16 orang anak yang mengalami anemia, 4 orang diantaranya menderita thalassemia B, 1 orang dengan NHL, 1 orang dengan MDS, 1 orang dengan ALL, 1 orang dengan ADB, 1 orang dengan kehamilan, dan 3 orang dengan anemia neonatorum.

Tabel 5.5 Distribusi Nilai Hematokrit Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

Usia	Nilai hematokrit (n=31)		
	Kurang	Normal	Meningkat
0-30 hari	3	1	0
1 bulan	0	0	0
2-6 bulan	0	1	0
7 bulan-2 tahun	2	3	1
3-6 tahun	1	2	0
7-12 tahun	4	2	0
13-18 tahun	5	6	0
Jumlah (%)	15 (48,4%)	15 (48,4%)	1 (3,2%)

Berdasarkan tabel 5.5 dari 31 pasien COVID-19 anak yang dilakukan pemeriksaan hematokrit, didapatkan jumlah anak dengan penurunan hematokrit sama dengan jumlah anak dengan hematokrit normal, yaitu sebanyak 15 orang anak (48,4%). Nilai hematokrit adalah volume eritrosit yang ditemukan dalam 100 ml darah. Nilai hematokrit dapat mengalami penurunan karena banyak hal, di antaranya dapat disebabkan karena penurunan jumlah eritrosit dalam darah atau pada anemia.⁶⁷ Adanya ketidakmampuan dari sumsum tulang untuk memproduksi eritrosit yang cukup untuk membawa oksigen ke seluruh tubuh pada pasien COVID-19 dapat menjadi penyebab turunnya nilai hematokrit pada pasien COVID-19.⁴⁸

Penurunan hematokrit dalam penelitian ini sama halnya dengan penurunan kadar hemoglobin yang mungkin juga berkaitan dengan komorbid yang menyertai pasien. Anak yang mengalami penurunan hematokrit pada penelitian ini memiliki komorbid yang sama persis dengan anak yang mengalami anemia.

Tabel 5.6 Distribusi Jumlah Eritrosit Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

Usia	Jumlah eritrosit (n=31)		
	Kurang	Normal	Meningkat
0-30 hari	3	1	0
1 bulan	0	0	0
2-6 bulan	0	1	0
7 bulan-2 tahun	0	6	0
3-6 tahun	0	3	0
7-12 tahun	3	3	0
13-18 tahun	2	6	3
Jumlah (%)	8 (25,8%)	20 (64,5%)	3 (9,7%)

Berdasarkan tabel 5.6 dari 31 pasien COVID-19 anak yang dilakukan pemeriksaan eritrosit, ditemukan paling banyak anak dengan jumlah eritrosit

normal, yaitu ada 20 orang anak (64,5%). Anak dengan penurunan eritrosit ditemukan lebih banyak daripada yang mengalami peningkatan, yaitu ada 8 anak (25,8%). Penyebab terjadinya penurunan jumlah eritrosit pada pasien COVID-19 yaitu adanya ketidakmampuan dari sumsum tulang untuk memproduksi eritrosit yang cukup untuk membawa oksigen ke seluruh tubuh.⁴⁸

Tabel 5.7 Distribusi Jumlah Trombosit Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

Jumlah Trombosit (n=31)	Jumlah (n)	%
Trombositopenia	5	16,1
Normal	22	71,0
Trombositosis	4	12,9
Total	31	100

Berdasarkan tabel 5.7 terlihat bahwa dari 31 pasien COVID-19 anak yang dilakukan pemeriksaan trombosit ditemukan lebih banyak anak yang memiliki jumlah trombosit normal, yaitu ada 22 orang anak (71,0%), 5 orang anak (16,13%) lainnya mengalami trombositopenia, dan 4 orang anak (12,90%) mengalami trombositosis. Dari 5 orang anak dengan trombositopenia didominasi dengan tingkat keparahan ringan, tetapi juga ditemukan ada 1 orang anak dengan derajat keparahan kritis dan meninggal dunia. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ozenen *et al* yang menemukan trombositopenia terjadi pada 4,4% anak.⁷⁹ Penelitian oleh Elghoudi *et al* menemukan lebih banyak anak yang mengalami trombositopenia, yaitu sekitar 72,2%.⁸¹ Jumlah trombosit yang lebih rendah dikaitkan dengan resiko COVID-19 berat dan kematian yang meningkat.¹⁸ Hal ini didukung dengan penelitian oleh Davies *et al* yang menunjukkan bahwa trombosit anak-anak dengan COVID-19 berat secara signifikan kurang dari 150 ribu/uL pada hari pertama masuk.⁸²

Trombositopenia pada pasien dengan COVID-19 menurut Chen *et al* dan Qian *et al* adalah terkait dengan penghambatan hematopoiesis di sumsum tulang oleh SARS-CoV-2 dan peningkatan kadar auto-antibodi dan kompleks imun yang menyebabkan sistem kekebalan khusus menghancurkan trombosit.^{83,84} Selain itu, agregasi trombosit dan trombosis juga dapat meningkatkan konsumsi trombosit. Infeksi SARS-CoV-2 juga dapat menyebabkan trombositopenia secara langsung, badai sitokin yang merusak sumsum tulang, cedera paru yang menyebabkan destruksi trombosit secara tidak langsung, dan kompleks imun yang merusak trombosit.⁸⁵

Penurunan jumlah trombosit pada anak dengan COVID-19 dalam penelitian ini juga mungkin berkaitan atau dipengaruhi dengan komorbid yang menyertai pasien, yaitu dari 5 orang anak yang mengalami trombositopenia, 1 orang diantaranya menderita MDS, 1 orang dengan DBD dan 1 orang dengan ALL. Komorbid yang menyertai pasien ini dapat menyebabkan penurunan trombosit pada pasien, sehingga trombositopenia yang ditemukan pada pasien anak dengan COVID-19 pada penelitian ini tidak dapat dipastikan merupakan temuan laboratorium yang dapat ditemukan pada pasien COVID-19 anak.⁸⁶⁻⁸⁸

Jumlah trombotosis yang ditemukan pada penelitian ini tidak jauh berbeda dengan jumlah trombositopenia. Trombotosis biasanya ditemukan pada fase lanjut dan menggambarkan keparahan penyakit. Mekanisme trombotosis pada COVID-19 berkaitan dengan adanya sitokin proinflamasi. Badai sitokin dapat merangsang produksi megakariosit. Interleukin 6 juga dapat secara langsung merangsang trombopoiesis, sehingga terjadi peningkatan sintesis trombosit.

Produksi trombosit juga dapat meningkat akibat adanya cedera endotel yang selanjutnya memicu pelepasan *von Willebrand factor* (vWF) yang kemudian dapat berinteraksi dengan megakariosit melalui pensinyalan GPIb-vWF sehingga terjadi peningkatan produksi trombosit. Pelepasan trombopoietin dapat merangsang megakariosit untuk memproduksi trombosit.⁸⁹

Tabel 5.8 Distribusi Jumlah Leukosit Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

Usia	Jumlah leukosit (n=31)		
	Kurang	Normal	Meningkat
0-30 hari	0	4	0
1 bulan	0	0	0
2-11 bulan	1	4	0
1-12 tahun	2	8	1
13-18 tahun	3	7	1
Jumlah (%)	6 (19,4%)	23 (74,2%)	2 (6,4%)

Berdasarkan tabel 5.8 terlihat bahwa dari 31 pasien COVID-19 anak yang dilakukan pemeriksaan leukosit ditemukan paling banyak anak memiliki leukosit normal, yaitu ada 23 orang anak (74,2%). Leukositosis yang ditemukan pada penelitian ini didominasi usia 13-18 tahun. Baik pada anak yang mengalami leukopenia maupun leukositosis ditemukan dominasi tingkat keparahan asimptomatik dan ringan. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Bourkhissi *et al* yang menemukan jumlah leukosit normal pada 94,0% anak, 4,4% anak mengalami leukopenia dan 1,6% mengalami leukositosis,¹⁷ begitu pula dengan penelitian oleh Cui *et al* yang mendapatkan leukosit normal pada 74,7% kasus, leukopenia pada 21% kasus, dan leukositosis pada 8,8% kasus.¹¹

Penurunan leukosit dan limfosit pada anak-anak dengan COVID-19 jarang terjadi, dan sebagian besar terjadi pada tahap awal penyakit, dan beberapa anak

mungkin memiliki jumlah leukosit masih dalam kisaran normal.⁹⁰ Penelitian oleh Qiu *et al* juga menemukan bahwa jumlah leukosit pada anak-anak tidak signifikan secara statistik terhadap tingkat keparahan penyakit.⁹¹ Perubahan jumlah leukosit yang bervariasi di antara pasien kemungkinan mencerminkan dominasi perubahan yang terjadi antara limfopenia dan neutrofilia.⁴⁶

Tabel 5.9 Distribusi Jumlah Neutrofil Pasien COVID-19 berdasarkan Usia Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

Usia	Jumlah neutrofil (n=31)		
	Kurang	Normal	Meningkat
0-30 hari	0	4	0
1 bulan	0	0	0
2-11 bulan	0	4	1
1-6 tahun	2	3	0
7-18 tahun	0	15	2
Jumlah (%)	2 (6,4%)	26 (83,9%)	3 (9,7%)

Berdasarkan tabel 5.9 terlihat bahwa dari 31 pasien COVID-19 anak yang dilakukan pemeriksaan jumlah neutrofil relatif ditemukan 26 orang anak (83,9%) memiliki jumlah neutrofil normal, 2 orang anak (6,4%) mengalami neutropenia, dan 3 orang anak (9,7%) mengalami neutrofilia.

Tabel 5.10 Distribusi ANC Pasien COVID-19 berdasarkan Usia Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

Usia	ANC (n=31)		
	Kurang	Normal	Meningkat
0-30 hari	0	4	0
1 bulan	0	0	0
2-11 bulan	1	4	0
1-12 tahun	1	9	1
13-18 tahun	2	8	1
Jumlah (%)	4 (12,9%)	25 (80,6%)	2 (6,5%)

Berdasarkan tabel 5.10 terlihat bahwa dari 31 pasien COVID-19 anak yang dilakukan pemeriksaan jumlah neutrofil absolut (ANC) ditemukan lebih banyak

anak yang memiliki ANC normal, yaitu 25 orang anak (80,6%), 4 orang anak lainnya (12,9%) mengalami neutropenia, dan 2 orang anak (6,5%) mengalami neutrofilia. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan hasil pemeriksaan jumlah neutrofil relatif. Hasil pemeriksaan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bourkhissi *et al* menemukan neutropenia pada 7% anak,¹⁷ begitu pula dengan penelitian oleh Alkan *et al* yang menemukan mayoritas pasien anak memiliki jumlah neutrofil normal, dengan hanya 7,6% anak yang mengalami neutropenia dan 2,6% anak yang mengalami neutrofilia.⁹²

Ketika SARS-CoV-2 menyerang tubuh manusia, virus ini dapat menghancurkan sel target, dan menyebabkan peradangan, yang secara kemotaktik merangsang agregasi neutrofil dan melepaskan sejumlah besar mediator inflamasi dan sitokin, seperti IL-1, IL-8, dan lainnya. Oleh karena itu, jumlah neutrofil pada pasien COVID-19 yang parah dapat meningkat.⁸⁰ Penelitian Shahin *et al* menunjukkan bahwa ANC berkorelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit dan lama rawat di rumah sakit, dan jumlah neutrofil anak-anak dengan penyakit parah meningkat secara signifikan. Anak-anak yang terinfeksi SARS-CoV-2 dengan gejala ringan, jumlah neutrofil dapat menurun, tetapi pada anak-anak dengan COVID-19 yang berat neutrofil meningkat secara signifikan.⁹³

Tabel 5.11 Distribusi Jumlah Limfosit Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

Usia	Jumlah limfosit		
	Kurang	Normal	Meningkat
0-30 hari	2	1	1
1 bulan	0	0	0
2-11 bulan	1	4	0
1-6 tahun	0	4	1
7-12 tahun	0	6	0
13-18 tahun	2	8	1
Jumlah (%)	5 (16,1%)	23 (74,2%)	3 (9,7%)

Berdasarkan tabel 5.11 dari 31 pasien COVID-19 anak yang dilakukan pemeriksaan jumlah limfosit relatif didapatkan sebanyak 23 orang anak (74,2%) dengan persentase jumlah limfosit normal, 5 orang anak (16,1%) mengalami limfopenia, dan 3 orang anak (9,7%) mengalami limfositosis.

Tabel 5.12 Distribusi ALC Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

ALC (n=31)	Jumlah (n)	%
Limfopenia	5	16,1
normal	26	83,9
Total	31	100

Berdasarkan tabel 5.12 dari 31 pasien COVID-19 anak yang dilakukan pemeriksaan jumlah limfosit absolut (ALC), didapatkan sebanyak 26 orang anak (83,9%) dengan jumlah limfosit absolut normal dan 5 orang anak (16,1%) dengan ALC di bawah normal atau mengalami limfopenia. Hasil pemeriksaan ini hampir sama dengan hasil pemeriksaan persentase jumlah limfosit. Hasil pemeriksaan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lu *et al* yang juga menemukan sebagian besar anak memiliki jumlah limfosit normal.²⁰

Mekanisme terjadinya limfopenia disebabkan karena adanya ekspresi reseptor ACE2 di permukaan limfosit, sehingga SARS-CoV-2 dapat langsung

menginfeksi limfosit melalui reseptor ini. Selain itu, pada infeksi yang berat atau kritis, terjadi peningkatan sitokin dan mediator inflamasi sistemik yang signifikan, yang dapat mengakibatkan terjadinya apoptosis limfosit, selain itu beberapa sitokin juga dapat menginduksi defisiensi limfosit. Oleh karena itu, pada kasus yang berat lebih cenderung memiliki jumlah limfosit yang lebih rendah, dan penurunan jumlah sel T CD4+ lebih menonjol daripada limfosit T lainnya. Sel T CD8+ juga dapat melakukan penyerangan terhadap virus tersebut, namun karena berkurangnya sel T CD4+, kemampuannya menjadi lemah.^{80,85}

Limfopenia tampaknya terkait dengan tingkat keparahan COVID-19 pada orang dewasa, sehingga tidak adanya limfopenia yang signifikan pada anak-anak dapat dijelaskan karena lebih banyaknya penyakit yang ringan pada populasi ini.¹² Jumlah sel NK yang lebih tinggi di dalam darah anak-anak dibandingkan pada orang dewasa, sistem kekebalan bawaan yang efektif dan maturitas ACE2 pada anak-anak juga diduga menjadi penyebab anak yang menderita COVID-19 bergejala lebih ringan dibandingkan orang dewasa.⁸⁰

Tabel 5.13 Distribusi RNL Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

RNL (n=31)	Jumlah (n)	%
normal	25	80,6
>normal	6	19,4
Total	31	100

Berdasarkan tabel 5.13 dari 31 pasien COVID-19 anak yang dilakukan pemeriksaan rasio neutrofil limfosit (RNL), didapatkan lebih banyak anak dengan RNL normal, yaitu ada 25 orang anak (80,6%) dan hanya ada 6 orang anak (19,4%) dengan RNL di atas normal. RNL merupakan penanda inflamasi di dalam darah perifer dan sudah menjadi salah satu indikator efektif inflamasi sistemik

yang diakui. Pada tahap awal COVID-19, jumlah limfosit T menurun, tetapi jumlah neutrofil normal atau sedikit menurun. Saat ini, RNL relatif meningkat. Namun, pada stadium lanjut penyakit, saat infeksi semakin memburuk dan mungkin jika terjadi tambahan infeksi bakteri lainnya, jumlah neutrofil meningkat secara signifikan, sementara jumlah limfosit masih menurun sehingga dapat menyebabkan RNL meningkat secara signifikan. Artinya, semakin parah pasien, RNL semakin tinggi, ini juga menunjukkan prognosis yang buruk.⁸⁰

Penelitian oleh Gracia *et al* menemukan bahwa tidak ada perubahan signifikan dalam pemeriksaan laboratorium pasien dalam kasus biasa, tetapi RNL meningkat secara signifikan pada anak-anak yang parah, yang konsisten dengan data orang dewasa.⁹⁴ Penelitian lain yang dilakukan oleh Sintoro dkk yang menemukan lebih banyak anak dengan peningkatan RNL dibandingkan dengan RNL yang normal, yaitu ada 65,6% anak dengan RNL di atas normal.⁹⁵

Tabel 5.14 Distribusi CRP Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

CRP (n=28)	Jumlah (n)	%
normal	23	82,1
>normal	5	17,9
Total	28	100

Berdasarkan tabel 5.14 dari 28 pasien COVID-19 anak yang dilakukan pemeriksaan CRP, didapatkan CRP normal pada 23 orang anak (82,1%) dan meningkat pada 5 orang anak (17,9%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yayla *et al* yang menemukan peningkatan CRP pada 17,8% anak, begitu pula dengan penelitian Alkan *et al* yang menemukan CRP meningkat pada 20,7% anak.^{92,96} Song *et al* juga melaporkan lebih banyak

CRP normal dibandingkan dengan CRP yang meningkat yang hanya ditemukan pada 6,2% anak.¹⁰

CRP merupakan protein fase akut yang disintesis oleh sel hepatosit hati, sehingga kadarnya akan meningkat jika terjadi inflamasi. Peningkatan CRP berkorelasi dengan kerusakan di paru-paru pada pasien COVID-19, sehingga CRP dapat menjadi indikator untuk memprediksi keparahan dan kematian pasien COVID-19 dewasa.⁵⁷ Anak-anak dengan COVID-19 parah juga menunjukkan tren peningkatan CRP yang agak konsisten, mirip dengan yang dilaporkan pada pasien dewasa dengan COVID-19. Hal ini juga didukung oleh penelitian oleh Yayla *et al* yang menemukan kadar CRP normal pada sebagian besar anak dan terjadi peningkatan CRP pada sebagian besar pasien yang kritis.⁹⁶

Tabel 5.15 Distribusi D-dimer Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

D-dimer (n=22)	Jumlah (n)	%
normal	9	40,9
>normal	13	59,1
Total	22	100

Berdasarkan tabel 5.15 dari 22 pasien COVID-19 anak yang dilakukan pemeriksaan D-dimer, didapatkan lebih banyak anak yang mengalami peningkatan D-dimer dibandingkan dengan anak dengan nilai D-dimer yang normal yaitu ada 13 orang anak (59,1%) dengan D-dimer di atas normal.

D-dimer adalah produk degradasi fibrin yang terbentuk selama proses degradasi bekuan darah oleh fibrinolisis. Peningkatan D-dimer menjadi penanda kecurigaan trombosis. Pasien COVID-19 berat sering menunjukkan peningkatan D-dimer. Peningkatan D-dimer juga menjadi prediktor terjadinya ARDS,

keperluan perawatan intensif, dan kematian pada pasien COVID-19.⁴³ Penelitian oleh Bourkhissi *et al* pada pasien anak dengan COVID-19 tanpa adanya pasien berat dan kritis menemukan D-dimer normal pada semua anak,¹⁷ sedangkan penelitian lain yang dilakukan oleh Mitchell *et al* pada pasien yang berat menemukan 93% anak dengan nilai D-dimer di atas normal.⁹⁷

Tabel 5.16 Distribusi LDH Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

Usia	LDH (n=26)		
	Kurang	Normal	Meningkat
0-28 hari	0	2	1
1 bulan-18 tahun	0	11	12
Jumlah (%)	(0,0%)	13 (50,0%)	13 (50,0%)

Berdasarkan tabel 5.16 dari 26 pasien COVID-19 anak yang dilakukan pemeriksaan LDH, didapatkan jumlah anak yang mengalami peningkatan LDH sama dengan jumlah anak dengan LDH normal yaitu 50%. Hasil penelitian oleh Yayla *et al* juga menemukan adanya peningkatan LDH pada anak dengan COVID-19, yaitu ada 27,8% anak yang mengalami peningkatan LDH.⁹⁶

LDH adalah enzim yang terlibat dalam konversi laktat menjadi piruvat di sel sebagian besar jaringan tubuh dan meningkat jika terjadi kerusakan jaringan. Sekresi LDH disebabkan karena nekrosis membran sel yang mungkin menandakan infeksi virus atau kerusakan paru meskipun tidak spesifik disebabkan karena COVID-19.⁵⁶ Anak-anak dengan COVID-19 parah menunjukkan tren peningkatan LDH yang agak konsisten, mirip dengan yang dilaporkan pada pasien dewasa dengan COVID-19.¹⁹

Tabel 5.17 Distribusi Kreatinin Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

Usia	Kreatinin (n=24)		
	Kurang	Normal	Meningkat
0-14 hari	0	0	0
15 hari-1 tahun	0	5	1
2-4 tahun	0	2	1
5-11 tahun	1	2	1
12-14 tahun	1	3	0
15-18 tahun	2	4	1
Jumlah (%)	4 (16,7%)	16 (66,7%)	4 (16,7%)

Berdasarkan tabel 5.17 dari 24 pasien COVID-19 anak yang dilakukan pemeriksaan kreatinin, didapatkan sebanyak 4 orang anak (16,7%) dengan kreatinin di bawah normal, 16 orang anak (66,7%) dengan kreatinin normal, dan 4 orang anak (16,7%) dengan kreatinin di atas normal. Pemeriksaan kreatinin adalah salah satu pemeriksaan untuk mengetahui fungsi ginjal. Kreatinin serum akan meningkat jika terjadi disfungsi pada ginjal.⁹⁸

ACE2 yang merupakan reseptor untuk masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel target tidak hanya diekspresikan di jaringan paru, tetapi juga dapat ditemukan di ginjal terutama pada tubulus proksimal, arteriol aferen, *collecting duct*, dan *thick ascending limb of Henle*. SARS-CoV-2 dapat menyerang ginjal secara langsung melalui reseptor ACE2 yang terdapat di ginjal, sehingga dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal.⁹⁸ Selain itu, ketidakseimbangan RAAS, peningkatan sitokin pro-inflamasi dan trombosis mikrovaskular juga dapat menjadi penyebab terjadinya disfungsi ginjal.^{14,18}

Disfungsi ginjal yang terjadi akibat infeksi SARS-CoV-2 ini dapat terlihat pada gambaran laboratorium pasien yaitu ditemukannya peningkatan kadar kreatinin serum. Kadar kreatinin serum ditemukan lebih tinggi pada pasien

COVID-19 yang dirawat di ICU. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Stewart *et al* yang menemukan 46% anak dengan COVID-19 mengalami peningkatan kreatinin serum.⁹⁹

Tabel 5.18 Distribusi Ureum Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

Usia	Ureum (n=24)		
	Kurang	Normal	Meningkat
0-15 tahun	0	11	7
16-18 tahun	0	4	2
Jumlah (%)	0 (0,0%)	15 (62,5%)	9 (37,5%)

Berdasarkan tabel 5.18 dari 24 pasien COVID-19 anak yang dilakukan pemeriksaan ureum, didapatkan lebih banyak anak yang memiliki kadar ureum normal, yaitu sebanyak 15 orang anak (62,5%). Sama halnya dengan kreatinin serum, ureum juga dapat menjadi parameter fungsi ginjal, sehingga jika ada kerusakan pada ginjal akibat infeksi SARS-CoV-2, kadarnya juga dapat mengalami peningkatan. Persentase pasien anak yang mengalami peningkatan kadar ureum pada penelitian ini lebih tinggi daripada penelitian sebelumnya oleh Cui *et al* yang mendapatkan 1,5% anak yang mengalami peningkatan ureum.¹¹

Tabel 5.19 Distribusi ALT Pasien COVID-19 Anak berdasarkan Usia di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

Usia	ALT (n=27)		
	Kurang	Normal	Meningkat
0-28 hari	0	0	1
1 bulan-18 tahun	2	15	9
Jumlah (%)	2 (7,4%)	15 (55,6%)	10 (37,0%)

Berdasarkan tabel 5.19 dari 27 pasien COVID-19 anak yang dilakukan pemeriksaan ALT, didapatkan sebanyak 2 orang anak (7,41%) dengan ALT di bawah normal, 15 orang anak (55,56%) dengan ALT normal, dan 10 orang anak

(37,04%) dengan ALT di atas normal. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Lu *et al* yang menemukan ALT meningkat pada 12,3% anak.²⁰

Kerusakan hepar pada COVID-19 dapat disebabkan oleh virus yang secara langsung menginfeksi sel hepar melalui pengikatan dengan reseptor ACE2 di sel hepar dan sel-sel saluran empedu (kolangiosit) yang berperan penting dalam regenerasi hati dan respon imun. Selain itu, badai sitokin yang terjadi juga dapat menjadi salah satu penyebab kerusakan hepar.^{52,53} Efek samping obat selama perawatan, miositis yang dipicu COVID-19 cenderung meningkatkan kadar enzim hepar di sirkulasi, kongesti hepatis yang diakibatkan tingginya *positive end expiratory pressure* (PEEP) selama ventilasi mekanik, dan perburukan kerusakan hepar pada pasien yang memiliki riwayat penyakit hepatitis viral diduga juga sebagai penyebab kerusakan hepar pada COVID-19.⁵⁴ Kelainan fungsi hepar terutama dimanifestasikan dengan kadar ALT atau AST yang tidak normal.⁵²

Tabel 5.20 Distribusi AST Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

Usia	AST (n-27)		
	Kurang	Normal	Meningkat
0-28 hari	0	1	0
1 bulan-18 tahun	0	13	13
Jumlah (%)	0 (0,0%)	14 (51,8%)	13 (48,2%)

Berdasarkan tabel 5.20 dari 27 pasien COVID-19 anak yang dilakukan pemeriksaan AST, didapatkan sebanyak 14 orang anak (51,85%) dengan AST normal, dan 13 orang anak (48,15%) dengan AST di atas normal. Sama halnya dengan ALT, AST dapat meningkat jika terdapat kelainan fungsi di hepar. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Lu *et al* yang menemukan peningkatan AST pada 14,6% anak.²⁰

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain:

1. Tidak dieksklusinya pasien COVID-19 anak yang memiliki komorbid sehingga tidak dapat dipastikan apakah gambaran laboratorium yang tampak memang disebabkan karena COVID-19 atau karena komorbid yang menyertainya.
2. Tidak semua pasien anak dengan COVID-19 dilakukan pemeriksaan laboratorium yang berulang selama dirawat, sehingga tidak dapat melihat perubahan gambaran laboratorium pasien selama dirawat.
3. Beberapa data rekam medis pasien anak dengan COVID-19 tidak tersedia di Instalasi Rekam Medis RSUD Ulin Banjarmasin.

BAB VI

PENUTUP

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan penelitian mengenai gambaran laboratorium COVID-19 pada anak di RSUD Ulin Banjarmasin periode April 2020-April 2021, dapat ditarik beberapa kesimpulan yaitu:

1. Rerata kadar hemoglobin pasien COVID-19 anak adalah 11,6 g/dL dengan 16 anak (51,6%) mengalami anemia.
2. Rerata nilai hematokrit pasien COVID-19 anak adalah 35,1% dengan 15 anak (48,4%) mengalami penurunan hematokrit dan 1 orang mengalami peningkatan hematokrit (3,2%).
3. Rerata jumlah eritrosit pasien COVID-19 anak adalah 4,31 juta/ μ L dengan 8 anak (25,8%) mengalami penurunan eritrosit dan 3 orang anak (9,7%) mengalami peningkatan eritrosit.
4. Rerata jumlah trombosit pasien COVID-19 anak adalah 302,2 ribu/ μ L dengan 5 orang anak (16,13%) mengalami trombositopenia, dan 4 orang anak (12,90%) mengalami trombositosis.
5. Rerata jumlah leukosit absolut pasien COVID-19 anak adalah 9,7 ribu/ μ L dengan 6 anak (19,4%) mengalami leukopenia dan 2 anak (6,4%) mengalami leukositosis.
6. Rerata neutrofil relatif pasien COVID-19 anak adalah 52,2% dengan 2 anak (6,4%) mengalami neutropenia dan 3 anak (9,7%) mengalami neutrofilia.

7. Rerata jumlah neutrofil absolut pasien COVID-19 anak adalah 5,0 ribu/ μ L dengan 4 anak (12,9%) mengalami neutropenia dan 2 anak (6,5%) mengalami neutrofilia.
8. Rerata limfosit relatif pasien COVID-19 anak adalah 37,6% dengan 5 anak (16,1%) mengalami limfopenia dan 3 anak (9,7%) mengalami limfositosis.
9. Rerata jumlah limfosit absolut pasien COVID-19 anak adalah 3,54 ribu/ μ L dengan 5 anak (16,1%) mengalami limfopenia.
10. Rerata RNL pasien COVID-19 anak adalah 1,69 dengan 6 anak (19,4%) mengalami peningkatan RNL.
11. Rerata CRP pasien COVID-19 anak adalah 17,4 mg/L dengan 5 anak (17,9%) mengalami peningkatan CRP.
12. Rerata D-dimer pasien COVID-19 anak adalah 5,19 mg/L dengan 13 anak (59,2%) mengalami peningkatan D-dimer.
13. Rerata LDH pasien COVID-19 anak adalah 538,3 U/L dengan 13 anak (50%) mengalami peningkatan LDH.
14. Rerata kreatinin pasien COVID-19 anak adalah 0,5 mg/dl dengan 4 anak (16,7%) mengalami penurunan kreatinin dan 4 anak (16,7%) mengalami peningkatan kreatinin.
15. Rerata ureum pasien COVID-19 anak adalah 22,3 mg/dl dengan 9 anak (37,5%) mengalami peningkatan ureum.
16. Rerata ALT pasien COVID-19 anak adalah 50,5 U/L dengan 2 anak (7,41%) dengan ALT di bawah normal dan 10 orang anak (37,04%) dengan ALT di atas normal.

17. Rerata AST pasien COVID-19 anak adalah 56,8 U/L dengan 13 anak (48,15%) dengan AST di atas normal.

B. Saran

Berdasarkan hasil dan pembahasan dari penelitian ini, disarankan:

1. Penelitian mengenai gambaran laboratorium COVID-19 pada anak yang akan datang bisa dilakukan dengan periode yang lebih lama dan tempat yang berbeda sehingga jumlah sampel penelitian lebih banyak.
2. Penelitian yang akan datang disarankan dapat meneliti lebih lanjut mengenai hubungan antara gambaran laboratorium dengan tingkat keparahan COVID-19 pada anak.
3. Dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai perbedaan gambaran laboratorium pasien COVID-19 anak dengan komorbid dan tanpa komorbid.

DAFTAR PUSTAKA

1. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones.* 2020;7(1):45.
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 11 Maret 2020. 2020. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>
3. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157–60.
4. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report: weekly epidemiological update – 27 Juni 2021. *World Heal Organ* [Internet]. 2021;1–3. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly_epidemiological_update_22.pdf
5. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Analisis data COVID-19 Indonesia update per 27 Juni 2021 [Internet]. 1 Juli 2021. 2021 [cited 2021 Jul 4]. Available from: <https://covid19.go.id/p/berita/analisis-data-covid-19-indonesia-update-27-juni-2021>
6. Felicia FV. Manifestasi Klinis Infeksi COVID-19 pada Anak. *CDK.* 2020;47(6):421–3.
7. Anam MS, Wistiani, Sahyuni R, Hapsari MMDEAH. Profil Klinis, Laboratorium, Radiologis dan Luaran Pasien COVID-19 pada Anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang. *J Clin Med.* 2020;7(1A):130–6.
8. Khoshnevisasl P, Sadeghzadeh M, Sadeghzadeh S. A Review of COVID-19 in Children. *J Compr Ped.* 2020;11(3):1–7.
9. Dwianto A. Satgas COVID-19 IDAI: 11,3 pasien corona di Indonesia adalah anak-anak. 2020.
10. Song W, Li J, Zou N, Guan W, Pan J, Xu W. Clinical features of pediatric patients with coronavirus disease (COVID-19). *J Clin Virol.* 2020;127:1–14.

11. Cui X, Zhang T, Zheng J, Zhang J, Si P, Xu Y, et al. Children with coronavirus disease 2019: A review of demographic, clinical, laboratory, and imaging features in pediatric patients. *J Med Virol.* 2020;92(9):1501–10.
12. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1135–8.
13. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1131–4.
14. Mus R, Abbas M, Sunaidi Y, Studi P, Teknologi D, Medis L, et al. Studi Literatur : Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID - 19. 2020;5(4).
15. Christensen B, Favalaro EJ, Lippi G, Van Cott EM. Hematology Laboratory Abnormalities in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(7):845–9.
16. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1421–8.
17. Bourkhissi L, Fakiri K EL, Nassih H, Qadiry R EL, Bourrahouat A, Ait Sab I, et al. Laboratory abnormalities in children with novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Med Insights Pediatr.* 2020;14:117955652095517.
18. Sutrisno, Romdhoni AC, Andrianto, Machin A. Manifestasi Klinis Multiorgan COVID-19. Surabaya: Airlangga University Press; 2021.
19. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, Ballout RA, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem.* 2020;81:1–8.
20. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663–5.
21. Zheng F, Liao C, Fan Q, Chen H, Zhao X, Xie Z, et al. Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci [Internet].* 2020 Apr 24;40(2):275–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11596-020-2172-6>
22. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: Clinical and epidemiological

- features. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1547–51.
23. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. Vol. 83, *Journal of the Chinese Medical Association*. Wolters Kluwer Health; 2020. p. 217–20.
 24. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(8):782–93.
 25. Fitriani NI. Tinjauan pustaka COVID-19: virologi, patogenesis, dan manifestasi klinis. *J Med Malahayati*. 2020;4(3):194–201.
 26. Dong Y, Mo X, Hu Y. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *J Emerg Med*. 2020;58(4):712–3.
 27. Peeri NC, Shrestha N, Siddikur Rahman M, Zaki R, Tan Z, Bibi S, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol*. 2021;49(3):717–26.
 28. Handayani D, Hadi D rendra, Isbaniah F, Burhan E, Agustin H. Penyakit Virus Corona 2019. *J Respirologi Indones*. 2020;40(2):119–29.
 29. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371:1–6.
 30. Abebe EC, Dejenie TA, Shiferaw MY, Malik T. The newly emerged COVID-19 disease: A systemic review. *Virol J*. 2020;17(1):1–8.
 31. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta*. 2020;508:254–66.
 32. Felsenstein S, Hedrich CM. SARS-CoV-2 infections in children and young people. *Clin Immunol*. 2020;220:1–18.
 33. Anantyo DT, Kusumaningrum AA, Rini AE, Radityo AN, Rahardjani KB, Sarosa GI. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pada Anak (Studi Literatur). *Medica Hosp J Clin Med*. 2020;7(1A):344–60.

34. Ikawaty R. Dinamika Interaksi Reseptor ACE2 dan SARS-CoV-2 Terhadap Manifestasi Klinis COVID-19. *J Kesehat dan Kedokt.* 2020;1(2):70–6.
35. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–90.
36. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215(December 2019):1–16.
37. Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn.* 2020;1–10.
38. Frenkel LD, Gomez F, Bellanti JA. COVID-19 in children: Pathogenesis and current status. *Allergy Asthma Proc.* 2021;42(1):8–15.
39. Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *Indian J Pediatr.* 2020;87(7):537–46.
40. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
41. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
42. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514–23.
43. Willim HA, Hardigaloh AT, Supit AI. Koagulopati pada Coronavirus Disease -2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka. 2020;11(3):749–56.
44. Allegra A, Di Gioacchino M, Tonacci A, Musolino C, Gangemi S. Immunopathology of SARS-CoV-2 infection: Immune cells and mediators, prognostic factors, and immune-therapeutic implications. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):1–19.
45. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020;95(6):E131–4.

46. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta*. 2020;510:475–82.
47. 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: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
48. Djakpo DK, Wang Z, Zhang R, Chen X, Chen P, Ketisha Antoine MML. Blood routine test in mild and common 2019 coronavirus (COVID-19) patients. *Biosci Rep*. 2020;40(8):1–9.
49. Nham E, Ko JH, Jeong BH, Huh K, Cho SY, Kang CI, et al. Severe thrombocytopenia in a patient with COVID-19. *Infect Chemother*. 2020;52(3):410–4.
50. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1205–8.
51. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
52. Wu J, Song S, Cao HC, Li LJ. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(19):2286–93.
53. Salsabila T, Waleleng BJ, Pandelaki K. Gangguan Fungsi Hati pada Coronavirus Disease 2019. 2021;2(2):53–8.
54. Tian D, Ye Q. Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. *J Med Virol*. 2020;92(10):1818–24.
55. Willim HA, Ketaren I, Supit AI. Dampak Coronavirus Disease 2019 terhadap Sistem Kardiovaskular. 2020;8(28):237–45.
56. Wu MY, Yao L, Wang Y, Zhu XY, Wang XF, Tang PJ, et al. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Respir Res*. 2020;21(1):1– 6.
57. Tjahyadi RM, Astuti T, Listyoko AS. COVID-19 :Correlation Between CRP and LDH to Disease Severity and Mortality In Hospitalized COVID-19 Patients. *Medica Hosp J Clin Med*. 2020;7(1A):144–9.

58. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):6–11.
59. Carubbi F, Salvati L, Alunno A, Maggi F, Borghi E, Mariani R, et al. Ferritin is associated with the severity of lung involvement but not with worse prognosis in patients with COVID-19: data from two Italian COVID-19 units. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83831-8>
60. Lino K, Guimarães GMC, Alves LS, Oliveira AC, Faustino R, Fernandes CS, et al. Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality. *Brazilian J Infect Dis*. 2021;25(2):1–11.
61. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207.
62. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;505:190–1.
63. Andropoulos, D.B. Pediatric Normal Laboratory Values. 2012;(August 2011):1300–14.
64. Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium Indonesia (PDS PatKLIIn). Usulan Panduan Pemeriksaan Laboratorium COVID-19. 2020;1–3.
65. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020;18(1).
66. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(11):2409–11.
67. Kee JL. *Pedoman Pemeriksaan Laboratorium & Diagnostik*. 6th ed. Jakarta: EGC; 2017.
68. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(13):1313–4.
69. Kari JA, Shalaby MA, Albanna AS, Alahmadi TS, Sukkar SA, MohamedNur HAH, et al. Coronavirus disease in children: A multicentre study from the

- Kingdom of Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. 2021;14(4):543–9.
70. Lee P, Hu Y, Chen P, Huang Y, Hsueh P. Are children less susceptible to COVID-19? *J microbiology, Immunol Infect*. 2020;53(3):371–2.
 71. Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age- - related difference in severity of SARS- - CoV-2 infections. 2021;429–39.
 72. Spoulou V, Noni M, Koukou D, Kossyvakis A, Michos A. Clinical characteristics of COVID-19 in neonates and young infants. *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):3041–5.
 73. Setiyadi SK, Radityo AN. Hubungan Anemia Pada Bayi Prematur Dengan Status Pertumbuhan Usia 0-6 Bulan. *Diponegoro Med J (Jurnal Kedokt Diponegoro)*. 2017;6(4):1572–80.
 74. Amalia A, Tjiptaningrum A. Diagnosis dan Tatalaksana Anemia Defisiensi Besi Diagnosis and Management of Iron Deficiency Anemia. *Majority*. 2016;5:166–9.
 75. Oktariani S, Handaya AY, Purwanto I. Peningkatan profil klinik-hematologi pada pasien sindrom mielodisplasia multiline paska splenektomi total. *J Penyakit Dalam Udayana*. 2020;4(1):4–7.
 76. Ray H. Penatalaksanaan Pada Pasien Talasemia. *Medula* [Internet]. 2013;1(1):10–8. Available from: <https://joke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/medula/article/view/68>
 77. Tarigan ADT, Ariawati K, Widnyana P. Prevalens dan karakteristik anak dengan leukemia limfoblastik akut tahun 2011-2015 di RSUP Sanglah Denpasar. *Medicina (B Aires)*. 2019;50(2):391–5.
 78. Xu H, Liu E, Xie J, Smyth RL, Zhou Q, Zhao R, et al. A follow-up study of children infected with SARS-CoV-2 from western China. 2020;8(10):2–18.
 79. Ozenen GG, Bal ZS, Umit Z, Bilen NM. Demographic , clinical , and laboratory features of COVID - 19 in children : The role of mean platelet volume in predicting hospitalization and severity. 2021;i:1–18.
 80. Liu L, She J, Bai Y, Liu W. SARS-CoV-2 Infection : Differences in Hematological Parameters Between Adults and Children. 2021;3035–47.

81. Elghoudi A, Aldhanhani H, Ghatasheh G, Sharif E, Narchi H. Covid-19 in Children and Young Adolescents in Al Ain , United Arab Emirates- a Retrospective Cross-Sectional Study. 2021;000:1–14.
82. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2020;4(9):669–77.
83. Qian GQ, Yang NB, Ding F, Ma AHY, Wang ZY, Shen YF, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series. *Qjm.* 2020;113(7):474–81.
84. 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: a descriptive study. *Lancet [Internet].* 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
85. Cheung CKM, Law MF, Lui GCY, Wong SH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Haematologist’s Perspective. *Acta Haematol.* 2021;144(1):10–23.
86. Masihor JJG, Mantik MFJ, Memah M, Mongan AE. Hubungan Jumlah Trombosit Dan Jumlah Leukosit Pada Pasien Anak Demam Berdarah Dengue. *J e-Biomedik.* 2013;1(1).
87. Basood M, Oster HS, Mittelman M. Thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndromes: Still an unsolved problem. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018;10(1):1–10.
88. Angkasa YK, Suryawan N, Prihatni D. Clinical and Laboratory Manifestation of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia as an Assessment of Severity: A Study in Dr. Hasan Sadikin General Hospital. *Althea Med J.* 2019;6(2):65–70.
89. Hasma R, Yulia D. Analisis jumlah trombosit pada pasien terinfeksi severe acuterespiratory syndrome coronavirus 2(SARS-COV-2). 2021;44(5):316–24.
90. Zare-Zardini H, Soltaninejad H, Ferdosian F, Hamidieh AA, Memarpoor-Yazdi M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: Prevalence,

diagnosis, clinical symptoms, and treatment. *Int J Gen Med.* 2020;13:477–82.

91. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):689–96.
92. Alkan G, Sert A, Emiroglu M, Tuter Oz SK, Vatansev H. Evaluation of hematological parameters and inflammatory markers in children with COVID-19. *Ir J Med Sci [Internet].* 2021; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02762-5>
93. Shahin W, Rabie W, Alyossof O, Alasiri M, Alfaki M, Mahmoud E, et al. COVID-19 in children ranging from asymptomatic to a multi-system inflammatory disease A single-center study. *Saudi Med J.* 2021;42(3):299–305.
94. Storch-de-Gracia P, Leoz-Gordillo I, Andina D, Flores P, Villalobos E, Escalada-Pellitero S, et al. Clinical spectrum and risk factors for complicated disease course in children admitted with SARS-CoV-2 infection. *An Pediatr (English Ed.)* 2020;93(5):323–33.
95. Kurniawan Sintoro D, Sintoro F, Artanti D. Hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan derajat klinis COVID-19 pada pasien anak di RSUD Tarakan provinsi Kalimantan Utara. *Intisari Sains Medis | Intisari Sains Medis [Internet].* 2021;12(2):449–52. Available from: <http://isainsmedis.id/>
96. Cura Yayla BC, Ozsurekci Y, Aykac K, Derin P, Lacinel Gürlevik S, Ilbay SG, et al. Characteristics and Management of Children With COVID-19 in Turkey. *Balkan Med J.* 2020;37(6):341–7.
97. Mitchell WB, Davila J, Keenan J, Jackson J, Tal A, Morrone KA, et al. Children and young adults hospitalized for severe COVID-19 exhibit thrombotic coagulopathy. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(7):1–12.
98. Fadillah R, Nasrul E, Prihandani T. Gambaran pemeriksaan kadar SGOT , SGPT , ureum dan kreatinin pasien COVID-19 dengan dan tanpa komorbid. *J Kesehatan Andalas.* 2021;10(2):107–13.
99. Stewart DJ, Hartley JC, Johnson M, Marks SD, du Pré P, Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2020;4(8):e28–9.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Formulir Pengumpulan Data Penelitian

FORMULIR PENGUMPULAN DATA PENELITIAN GAMBARAN COVID-19 ANAK DI RSUD ULIN BANJARMASIN PERIODE APRIL 2020-APRIL 2021	
A. Nomor rekam medis	:
B. Identitas pasien	
1. Inisial nama	:
2. Usia	:
3. Jenis Kelamin	: Laki-laki/perempuan
4. Tanggal masuk ke RS	:
5. Tanggal keluar dari RS	:
6. Komorbid	:
C. Tingkat Keparahan	:
D. Pemeriksaan laboratorium	
1. Hemoglobin	: g/dL
2. Hematokrit	: %
3. Eritrosit	: juta/ μ L
4. Trombosit	: $10^3/\mu$ L
5. Leukosit	: $10^3/\mu$ L
6. Neutrofil	: %
7. Limfosit	: %
8. ANC	: $10^3/\mu$ L
9. ALC	: $10^3/\mu$ L
10. RNL	:
11. CRP	: mg/L
12. D-dimer	: μ g/L
13. LDH	: U/L
14. Kreatinin	: mg/dL
15. Ureum	: mg/dL
16. ALT	: U/L
17. AST	: U/L

Lampiran 2. Tabulasi Data Hasil Penelitian

Tabel I. Data Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

No	Inisial	No RM	Usia		JK	Tanggal Masuk	Tanggal Keluar	TK	Komorbid
			Tahun	Bulan					
1	S	1458585	17	0	P	16/04/20	19/04/20	R	Thalasemia B
2	IIM	1459163	11	0	P	04/05/20	12/05/20	R	Gastritis
3	BN IY	1460059	0	0	P	09/06/20	24/06/20	S	Asfiksia lahir, anemia neonatorum
4	AM	0865691	11	9	L	11/06/20	08/07/20	S	Thalasemia B
5	SAW	1459068	9	5	L	17/06/20	02/07/20	A	NHL
6	MAH	1434525	9	3	L	26/06/20	25/07/20	R	SN, CKD, hipertensi
7	MPAR	1440008	15	5	L	26/06/20	29/07/20	S	Thalasemia B
8	CNRS	1152925	13	4	P	13/07/20	18/07/20	A	
9	HAF	1460951	1	5	L	13/07/20	17/07/20	S	
10	MB	1460997	0	10	L	15/07/20	16/07/20	K	
11	MA	1411478	11	11	L	16/07/20	29/07/20	R	MDS
12	MZ	1458592	9	7	L	17/07/20	30/07/20	S	Thalasemia B
13	MHM	1449387	0	8	L	18/07/20	29/07/20	B	Kejang demam kompleks
14	BN M	1461317	0	0	P	25/07/20	11/08/20	K	Asfiksia lahir, anemia neonatorum
15	ZP	1462110	17	2	P	24/08/20	10/09/20	S	
16	NI	1462253	14	3	P	01/09/20	18/09/20	R	<i>Hematometrocolpos</i>
17	CTA	1462629	15	9	P	05/09/20	20/09/20	R	
18	JV	1462881	16	11	P	12/09/20	24/09/20	R	<i>Vertigenous migrain, DBD</i>
19	AAS	1445643	3	1	L	21/10/20	31/10/20	S	Kejang demam kompleks
20	MFA	1465160	3	6	L	07/11/20	19/11/20	R	ADB
21	GLH	1466037	0	9	P	24/11/20	08/12/20	S	
22	HP	1466643	7	0	L	08/12/20	23/12/20	R	
23	SA	1467631	2	0	P	02/01/21	11/01/21	R	
24	FH	1447014	2	8	P	07/01/21	11/01/21	R	Artritis tuberkulosis
25	DAA	1468328	0	3	P	21/01/21	01/02/21	S	Amebiasis
26	AA	1470672	0	11	P	16/03/21	13/04/21	B	Hernia diafragmatika
27	NNA	1470907	14	9	P	19/03/21	30/03/21	S	

No	Inisial	No RM	Usia		JK	Tanggal Masuk	Tanggal Keluar	TK	Komorbid
			Tahun	Bulan					
28	BN NPS	1472484	0	0	L	21/04/21	28/04/21	K	Anemia neonatorum
29	SAS	1468328	16	11	P	23/04/21	11/05/21	R	ALL, phlebitis
30	YS	1472774	16	0	P	27/04/21	04/05/21	R	Hipertensi, hamil
31	BN YS	1472777	0	0	P	27/04/21	02/05/21	B	
32	MAF	0884098	16	8	L	30/04/21	11/05/21	S	

Keterangan:

RM : Rekam Medis

JK : Jenis Kelamin

L : Laki-Laki

P : Perempuan

TK : Tingkat Keparahan

A : Asimptomatik

R : Ringan

S : Sedang

B : Berat

K : Kritis

Tabel II. Data Hasil Laboratorium Pasien COVID-19 Anak di RSUD Ulin Banjarmasin Periode April 2020-April 2021

No	Inisial	No RM	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8	L9	L10	L11	L12	L13	L14	L15	L16	L17
1	S	1458585	7,5	23,6	4,28	287	9,4	54,9	34,2	5,14	3,20	1,61	6,0			0,42	16	38	38
2	IIM	1459163	14,1	41,0	5,00	451	7,6	48,5	39,7	3,71	3,03	1,22							
3	BN IY	1460059	13,9	40,7	3,78	247	18,4	73,2	13,7	13,43	2,52	5,33	1,2						
4	AM	0865691	6,4	20,0	2,73	123	9,0	38,5	54,1	3,48	4,88	0,71	24,8	0,58	1038	0,45	19	33	91
5	SAW	1459068	11,3	33,5	4,11	283	2,2	41,8	43,2	0,93	0,96	0,97	3,5	0,44	317	0,45	11	238	112
6	MAH	1434525											1,3	0,19	230	0,77	79	78	26
7	MPAR	1440008	11,3	34,5	4,86	282	5,2	53,9	34,4	2,83	1,80	1,57	1,1	0,8	338	0,7	30	26	39
8	CNRS	1152925	15,0	43,6	4,80	348	8,3	64	27,3	5,34	2,28	2,34	0,2	0,19	157	0,63	11	12	18
9	HAF	1460951	11,7	33,9	4,34	286	11,8	15,4	77,2	1,82	9,10	0,2	0,7		822	0,33	26	160	107
10	MB	1460997	10,2	31,8	4,09	129	8,6	58,7	31	5,03	2,66	1,89			1146	1,14	73	30	92
11	MA	1411478	8,1	24,5	3,09	32	4,5	41,8	48,5	1,90	2,20	0,86	0,9	0,92	289	0,5	28	26	23
12	MZ	1458592	6,7	19,6	2,54	441	5,7	56,9	34,1	3,25	1,95	1,67	0,7	4,83	153	0,29	26	55	31
13	MHM	1449387	13,1	39,4	4,76	219	8,7	30,8	51,8	2,68	4,51	0,59	0,7	3,05	697	0,21	6	32	51
14	BN M	1461317	10,9	32,4	3,29	276	20,2	63,4	35,2	11,10	7,10	1,56	0,2	1,88	1112				
15	ZP	1462110	13,0	38,6	4,45	193	4,9	66,4	26,6	3,24	1,30	2,49	3,4		410	0,59	19	13	28
16	NI	1462253	10,9	32,9	3,70	280	7,0	78,4	14,6	5,51	1,03	5,35	3,2	0,2	174	0,49	21	9	18
17	CTA	1462629	14,6	44,3	6,09	410	6,1	42,6	48,2	2,60	2,94	0,88	1,9	0,19	175	0,81	15	23	17
18	JV	1462881	14,9	44,7	5,29	26	3,3	64,7	35,3	2,10	1,20	1,75	4,4	2,72		0,62	13	161	284

Tabel II. lanjutan

No	Inisial	No RM	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8	L9	L10	L11	L12	L13	L14	L15	L16	L17
19	AAS	1445643	13,4	39,9	5,05	374	21,2	68	19	14,40	4,00	3,6	7,2		503	0,4	4	55	77
20	MFA	1465160	9,0	30,2	4,99	283	6,3	40,9	39,2	2,50	2,50	1	0,5	0,2	294	0,47	6	20	50
21	GLH	1466037	9,6	29,5	3,87	227	5,0	40,5	51,7	0,75	2,60	0,29	6,6	1,49	436	0,38	11	42	76
22	HP	1466643	12,6	36,9	4,59	372	6,7	73,4	23,4	4,94	1,58	3,13	0,5	0,22	253	0,52	16	15	30
23	SA	1467631	11,8	34,2	4,25	316	7,7	27,9	62,5	2,15	4,81	0,45	0,2	0,4	289				
24	FH	1447014	10,6	34,0	4,67	485	13,2	46,6	37,4	6,13	4,92	1,25	27,5		340	0,38	24	22	46
25	DAA	1468328	10,3	30,8	3,50	269	7,8	35,2	52,1	2,75	4,07	0,68		49,11		0,36	6	31	50
26	AA	1470672	11,5	36,1	4,67	660	13,2	36,7	52,1	4,84	6,89	0,7				0,26	19	26	57
27	NNA	1470907	12,8	38,4	4,77	335	7,5	47,2	41,2	3,55	3,10	1,15	27,5		340			13	24
28	BN NPS	1472484	13,3	41,8	4,01	900	30,8	37,5	45,2	11,60	13,90	0,83	1,3	0,46	2519			85	68
29	SAS	1468328	10,1	28,6	3,49	12	0,6	100	0	0,60	0,00	0,16	310,9	2,52	129	0,28	39	87	18
30	YS	1472774	9,4	29,7	4,13	421	17,5	71	18,2	12,40	3,17	3,91	47,9	2,34	304			8	25
31	BN YS	1472777	17,8	55,0	5,04	177	18,3	68,1	19,1	12,50	3,50	3,57	2,1	40,2	1384				
32	MAF	0884098	15,0	44,8	5,49	226	3,5	33	55,5	1,15	1,93	0,6	0,9	1,21	146	0,86	18	26	38

Keterangan:

- L1 : Hemoglobin (g/dL)
- L2 : Hematokrit (%)
- L3 : Eritrosit (juta/ μ L)
- L4 : Trombosit ($10^3/\mu$ L)
- L5 : Leukosit ($10^3/\mu$ L)
- L6 : Neutrofil (%)
- L7 : Limfosit (%)
- L8 : *Absolute Neutrophil Count* ($10^3/\mu$ L)
- L9 : *Absolute Lymphocytes Count* ($10^3/\mu$ L)
- L10 : Rasio Neutrofil Limfosit
- L11 : *C-Reactive Protein* (mg/L)
- L12 : D-dimer (μ g/L)
- L13 : Laktat Dehidrogenase (U/L)
- L14 : Kreatinin (mg/dL)
- L15 : Ureum (mg/dL)
- L16 : *Alanine Aminotransferase* (U/L)
- L17 : *Aspartate Aminotransferase* (U/L)