



## BAB II

## TINJAUAN PUSTAKA

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 COVID-19

##### 2.1.1 Definisi

*Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) telah menyebar dengan sangat cepat dan ditetapkan sebagai pandemic global sejak 10 Maret 2020 oleh *World Health Organization* (WHO). COVID-19 merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *severe acute respiratori syndrome coronavirus* (SARS-CoV-2) yang menginfeksi saluran respirasi dan menimbulkan gejala yang beragam seperti demam, batuk, sesak, fatigue, anosmia, dispnea, rasa tidak nyaman di tenggorokan, mual, muntah, pusing, kehilangan kemampuan mengecap dan membau serta dapat pula tidak menimbulkan gejala atau asimptomatik (Alkautsar, 2021).

Sampai saat ini situasi penularan COVID-19 di tingkat global maupun nasional masih sangat tinggi. Ancaman varian baru virus SARS-CoV-2 membutuhkan respon yang cepat untuk mencegah penularan berkelanjutan. Oleh karenanya diperlukan langkah-langkah strategis untuk mempercepat dan meningkatkan kapasitas pemeriksaa, pelacakan, karantina dan isolasi kasus COVID-19 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021).

##### 2.1.2 Etiologi

Secara umum, corona virus banyak terdapat pada burung dan mamalia dan merupakan keluarga besar *non-segmented*, virus RNA rantai tunggal.

Di antara host alami virus merupakan kelelawar. Kelelawar diyakini sebagai rumah (host alami) bagi berbagai genotype coronavirus yaitu alpha coronavirus ( $\alpha$ -coronavirus ( $\alpha$ -COV)), beta coronavirus ( $\beta$ -coronavirus ( $\beta$ -COV)), delta coronavirus ( $\delta$ -coronavirus ( $\delta$ -COV) dan gamma coronavirus ( $\gamma$ -coronavirus). Terdapat 4 genus yaitu alpha coronavirus, beta coronavirus, gamma coronavirus dan delta coronavirus. Sebelum adanya COVID-19, ada 6 jenis coronavirus yang dapat menginfeksi manusia, yaitu HCoV-229E (alpha coronavirus), HCoV-OC43 (beta coronavirus), HCoV-NL63 (alpha coronavirus) HCoV-HKU1 (beta coronavirus), SARSCoV (betacoronavirus), dan MERS-CoV (betacoronavirus) (Kemenkes, 2020). Coronavirus yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus betacoronavirus. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan coronavirus yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Illness* (SARS) pada 2002-2004 silam, yaitu Sarbecovirus. Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-2 (Susilo A, 2020).

Etiologi COVID-19 ialah virus RNA strain tunggal positif yang berkapsul dan tidak bersegmen. Virus ini memiliki 4 struktur protein utama yaitu protein N (nukleoplasmid), glikoprotein M (membran), glikoprotein spike S (spike), serta protein E (selubung) yang tergolong ordo Nidovirales, family Coronaviridae (Kemenkes, 2020). Transmisi SARS-CoV-2 saat ini terjadi antar manusia sehingga penyebaran virus ini menjadi lebih agresif (Susilo A, 2020). Virus ini menyebar melalui droplet yakni partikel air dengan diameter >5-10 mikrometer. Penyebaran ini dapat terjadi ketika

berbicara dalam jarak dekat, batuk, dan bersin. Selain itu, dapat juga melalui kontak permukaan benda yang terpapar (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021).

### 2.1.3 Epidimiologi

Diawali dengan penemuan kasus pertama di Wuhan China yang melaporkan kasus pertamanya lalu makin menyebar ke daerah lain bahkan keseluruh penjuru dunia. Kasus COVID-19 diibaratkan sebagai bola salju yang makin hari mengalami peningkatan angka positif dari hampir seluruh negara, hingga artikel ini dibuat terdapat lebih dari 205 juta kasus positif dengan 4,33 juta korban meninggal dunia (WHO, 2021). Kasus pertama COVID-19 di Indonesia dilaporkan terjadi di Depok pada tanggal 2 Maret 2020, hingga saat ini kasus positif di Indonesia mencapai 3,75 juta dan 112.000 korban meninggal (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021). Pada Kota Gresik sebaran COVID-19 didapatkan kasus aktif sebanyak 2.136 pada tanggal 6 Agustus 2020 (Ghufron, 2021). Pada data satgas COVID-19 di Gresik tercatat pada 26 Januari 2022, kasus konfirmasi COVID-19 bertambah 6 orang dengan total kasus berjumlah konfirmasi 13.547. Kasus aktif bertambah 4 orang dengan total jumlah 28 kasus aktif (“SATGAS COVID-19 KABUPATEN GRESIK – SATGAS INFORMASI DAN KOMUNIKASI,” n.d.).

### 2.1.4 Patogenesis dan Patofisiologi

Patogenesis SARS-CoV-2 pada manusia menginfeksi melalui sel sel respiratori dan akan berikatan dengan reseptor. Pada envelope spike virus terdapat glikoprotein yang akan berikatan dengan *angiotensin-converting*

*enzyme-2* (ACE-2) yang terdapat pada epitel alveolar, serta kornea dan konjungtiva. Kemudian, akan terjadi duplikasi materi genetik dan sintesis protein yang diperlukan untuk menghasilkan virion baru. Paparan virus SARS-CoV-2 menimbulkan respon imun dengan mekanisme saat virus masuk maka antigen dipresentasikan oleh APC yang selanjutnya menstimulasi respon imunitas humoral dan selular yang dimediasi oleh sel T serta sel B. Respon imun humoral akan membentuk IgM yang bertahan hingga minggu ke 12 dan IgG bertahan jangka panjang. Namun, virus juga mampu untuk menghindari respon imun penjamu dengan bereplikasi pada vesikel membran ganda yang tidak memiliki *pattern recognition receptors* (PRRs), akibatnya virus tidak dapat dikenali. Maka, virus dan penjamu berperan dalam terjadinya suatu infeksi, dimana keparahan infeksi ditentukan oleh efek sitopatik virus serta kemampuannya mengalahkan respon imun. Suatu respon imun yang lemah pada individu menyebabkan replikasi virus dan merusak suatu jaringan. Akibatnya, klinis yang muncul pada infeksi COVID-19 dapat tanpa gejala (asimptomatik), gejala ringan, berat, bahkan menyebabkan kematian (Susilo et al., 2020).

Manifestasi klinis COVID-19 sangat heterogen, gejala tersering yang dilaporkan ialah demam, batuk, lelah, produksi sputum, serta sesak nafas serta disorientasi rasa dan aroma (Giacomelli A, 2020). Pada gejala ringan, respon imun pasien didapatkan peningkatan sel T CD38+HLA-DR+ (sel T teraktivasi) terutama pada hari 7-9 serta terdapat kenaikan kemokin dan sitokin proinflamasi meskipun saat bergejala. Sedangkan, respon imun pada pasien dengan gejala berat ditemukan hitung limfosit yang lebih

rendah, leukosit dan rasio neutrofil-limfosit lebih tinggi, dan monosit, eosinofil, serta basofil yang lebih rendah. Kemudian, ditemukan juga sitokin proinflamasi, prokalsitonin ferritin, dan *C-reactive protein* yang mengalami peningkatan pada pasien gejal berat. *Acute respiratory distress syndrome* (ARDS) ialah penyebab kematian pada pasien COVID-19 karena terjadi badai sitokin yaitu respon inflamasi sistemik yang dilepaskan dalam jumlah besar dan tidak terkendali. Pada SARS-CoV, Protein S dilaporkan sebagai determinan yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu. Telah diketahui bahwa masuknya SARS-CoV ke dalam sel dimulai dengan fusi antara membran virus dengan plasma membran dari sel. Pada proses ini, protein S2' berperan penting dalam proses pembelahan proteolitik yang memediasi terjadinya proses fusi membran. Selain fusi membran, terdapat juga clathrin-dependent dan clathrin-independent endocytosis yang memediasi masuknya SARS-CoV ke dalam sel pejamu (Susilo A, 2020).

SARS-CoV-2 diduga tidak jauh berbeda dengan SARS-CoV yang sudah lebih banyak diketahui. Pada manusia virus ini dapat melewati membran mukosa, terutama mukosa nasal dan laring, kemudian memasuki paru-paru melalui traktus respiratorius. Selanjutnya, virus akan menyerang organ target yang mengekspresikan Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2), seperti paru-paru, jantung, sistem renal dan traktus gastrointestinal (Nabila, 2021).

Penyakit peradangan karena infeksi di paru-paru yang disebabkan oleh COVID-19 adalah Pneumonia. Seperti diterangkan sebelumnya, virus menempel di rongga hidung, lalu turun ke bawah sampai ujung paru-paru yang berupa kantong udara di paru-paru (alveolus). Alveolus akan meradang dan

membengkak, diikuti jaringan sekitarnya. Peradangan itu akan menyebabkan adanya cairan dan protein yang menumpuk dan pembengkakan dinding sel alveolus dan jaringan sekitarnya itu yang disebut pneumonia. Keberadaan cairan protein akibat peradangan akan menghambat proses pernapasan ini dan menimbulkan gejala sesak napas (Nabila, 2021).

Berdasarkan studi epidemiologi dan virologi saat ini membuktikan bahwa COVID-19 utamanya ditularkan dari orang yang bergejala (simptomatik) ke orang lain yang berada jarak dekat melalui droplet. Droplet merupakan partikel berisi air dengan diameter  $>5-10 \mu\text{m}$ . Penularan droplet terjadi ketika seseorang berada pada jarak dekat (dalam 1 meter) dengan seseorang yang memiliki gejala pernapasan (misalnya, batuk atau bersin) sehingga droplet berisiko mengenai mukosa (mulut dan hidung) atau konjungtiva (mata). Penularan juga dapat terjadi melalui benda dan permukaan yang terkontaminasi droplet di sekitar orang yang terinfeksi. Oleh karena itu, penularan virus COVID-19 dapat terjadi melalui kontak langsung dengan orang yang terinfeksi dan kontak tidak langsung dengan permukaan atau benda yang digunakan pada orang yang terinfeksi (misalnya, bersalaman, stetoskop atau termometer) (Nabila, 2021).

SARS-CoV-2 hidup dan sangat menular melalui droplet yang keluar melalui mulut dan hidung orang yang terinfeksi. Virus Corona dapat bertahan hidup di udara bebas selama tiga jam dan dapat hidup lebih lama jika menempel pada permukaan - permukaan benda di sekitar. Hal ini yang menyebabkan kemungkinan terjadinya penyebaran infeksi baru secara tidak langsung. Namun, perlu diingat penularan melalui udara bebas atau aerosol hanya terjadi

pada situasi tindakan medis, seperti pemasangan intubasi atau nebulasi yang memungkinkan partikel-partikel droplet yang lebih kecil (aerosol) menyebar lebih dari 1-2 meter (Nabila, 2021).

Respons imun yang tidak adekuat menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Infeksi dari virus mampu memproduksi reaksi imun yang berlebihan pada inang. Pada beberapa kasus, terjadi reaksi yang secara keseluruhan disebut “badai sitokin”. Badai sitokin merupakan peristiwa reaksi inflamasi berlebihan dimana terjadi produksi sitokin yang cepat dan dalam jumlah yang banyak sebagai respon dari suatu infeksi (Nabila, 2021).

Masa inkubasi COVID-19 rata-rata 5-6 hari, dengan range antara 1 dan 14 hari namun dapat mencapai 14 hari. Ditandai dengan kadar leukosit dan limfosit yang masih normal atau sedikit menurun, serta pasien belum merasakan gejala. Selanjutnya, virus mulai menyebar melalui aliran darah, terutama menuju ke organ seperti paru-paru, arteri, ginjal, usus. Empat sampai tujuh hari dari gejala awal, kondisi pasien mulai memburuk dengan ditandai oleh timbulnya sesak, menurunnya limfosit, dan perburukan lesi di paru (Nabila, 2021).

Jika fase ini tidak teratasi, dapat terjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis, dan komplikasi lain. Tingkat keparahan klinis berhubungan dengan usia (di atas 70 tahun), seperti diabetes, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), hipertensi, dan obesitas. Biasanya pada pasien-pasien dengan resiko kesehatan tersebut, penyakitnya berkembang pesat menjadi

sindrom distres pernafasan akut, syok septic, asidosis metabolik, disfungsi koagulasi, bahkan menyebabkan kematian (Nabila, 2021).

### 2.1.5 Klasifikasi COVID-19

Kasus COVID-19 diklasifikasikan menjadi kasus suspek, kasus probabel, dan kasus konfirmasi. Klasifikasi kasus COVID-19 dilakukan berdasarkan penilaian kriteria klinis, kriteria epidemiologis, dan kriteria pemeriksaan penunjang. Berikut adalah klasifikasi menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021:

#### 1. Kasus Suspek

Yang dimaksud dengan kasus suspek adalah orang yang memenuhi salah satu kriteria berikut:

##### a. Orang yang memenuhi salah satu kriteria klinis:

- 1) Demam akut dan batuk; atau
- 2) Minimal 3 gejala berikut: demam, batuk, lemas, sakit kepala, nyeri otot, nyeri tenggorokan, pilek/hidung tersumbat, sesak napas, anoreksia/mual/muntah, diare, atau penurunan kesadaran; atau
- 3) Pasien dengan ISPA (Infeksi Saluran Pernapasan Akut) berat dengan riwayat demam/demam ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) dan batuk yang terjadi dalam 10 hari terakhir, serta membutuhkan perawatan rumah sakit; atau
- 4) Anosmia (kehilangan penciuman) akut tanpa penyebab lain yang teridentifikasi; atau

5) Ageusia (kehilangan pengecap) akut tanpa penyebab lain yang teridentifikasi.

b. Seseorang yang memiliki riwayat kontak dengan kasus probable/konfirmasi COVID-19/kluster COVID-19 dan memenuhi kriteria klinis pada huruf a.

c. Seseorang dengan hasil pemeriksaan Rapid Diagnostic Test Antigen (RDT-Ag) positif sesuai dengan penggunaan RDT-Ag pada kriteria wilayah A dan B, dan tidak memiliki gejala serta bukan merupakan kontak erat (Penggunaan RDT-Ag mengikuti ketentuan yang berlaku).

## 2. Kasus Probable

Yang dimaksud dengan Kasus Probable adalah kasus suspek yang meninggal dengan gambaran klinis meyakinkan COVID-19 dan memiliki salah satu kriteria sebagai berikut:

a. Tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium Nucleic Acid Amplification Test (NAAT) atau RDT-Ag; atau

b. Hasil pemeriksaan laboratorium NAAT/RDT-Ag tidak memenuhi kriteria kasus konfirmasi maupun bukan COVID-19 (discarded).

3. Kasus Terkonfirmasi Yang dimaksud dengan Kasus Terkonfirmasi adalah orang yang memenuhi salah satu kriteria berikut:

a. Seseorang dengan pemeriksaan laboratorium NAAT positif.

b. Memenuhi kriteria kasus suspek atau kontak erat dan hasil pemeriksaan RDT-Ag positif di wilayah sesuai penggunaan RDTAg pada kriteria wilayah B dan C.

c. Seseorang dengan hasil pemeriksaan RDT-Ag positif sesuai dengan penggunaan RDT-Ag pada kriteria wilayah C.

Yang dimaksud dengan Bukan COVID-19 (Discarded) adalah orang yang memenuhi salah satu kriteria berikut:

a. Seseorang dengan status kasus suspek atau kontak erat DAN hasil pemeriksaan laboratorium NAAT 2 kali negatif.

b. Seseorang dengan status kasus suspek atau kontak erat DAN hasil pemeriksaan laboratorium RDT-Ag negatif diikuti NAAT 1 kali negatif sesuai penggunaan RDT-Ag pada kriteria B.

c. Seseorang dengan status kasus suspek atau kontak erat DAN hasil pemeriksaan laboratorium RDT-Ag 2 kali negatif sesuai penggunaan RDT-Ag pada kriteria C.

d. Orang tidak bergejala (asimtomatik) DAN bukan kontak erat DAN hasil pemeriksaan RDT-Ag positif diikuti NAAT 1x negatif sesuai penggunaan RDT-Ag pada kriteria A dan B.

e. Orang tidak bergejala (asimtomatik) DAN bukan kontak erat DAN hasil pemeriksaan RDT-Ag negatif.

(Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021).

## **2.1.6 Manifestasi Klinis dan Derajat Gejala COVID-19**

### **2.1.6.1 Manifestasi Klinis COVID-19**

Gambaran klinis yang berbeda pada pasien COVID-19 dipengaruhi oleh imunitas pasien serta kemampuan virus untuk menginfeksi. Pasien COVID-19

dapat bermanifestasi klinis berupa asimtomatik, gejala ringan, serta gejala berat. Gejala ringan dapat berupa infeksi saluran respirasi akut tanpa komplikasi berupa demam, batuk, anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, serta sakit kepala. Sedangkan pasien dengan komorbid pneumonia berat mengalami gejala demam dan respirasi rate lebih dari 30x/menit, atau distres pernafasan berat, atau saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen (Alkautsar, 2021).

Gejala akan timbul dalam 2-14 hari setelah terpapar COVID-19. Tingkat keparahan dipengaruhi oleh usia serta komorbid (penyakit yang telah ada sebelumnya) seperti hipertensi, diabetes melitus, asma, dan lain sebagainya (Kemenkes PAPDI, 2020). Hipertensi, diabetes melitus, dan asma memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian COVID-19 di puskesmas. Komorbid tersering yang ditemukan pada pasien COVID-19 ialah diabetes melitus, hipertensi, serta obesitas. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Aqmarina dkk (2021), menunjukkan hubungan antara Indeks Masa Tubuh (IMT) dan nilai resiko yang mengakibatkan keparahan pasien COVID-19. Penelitian ini menyatakan semakin tinggi IMT maka risiko keparahan pada pasien COVID-19 semakin tinggi pula. Keparahannya yang dimaksud dalam hal ini ialah keadaan dimana pasien memerlukan alat bantu pernafasan, penurunan PaO<sub>2</sub> dan SaO<sub>2</sub>, serta penggunaan ruang rawat semi ICU maupun ICU. Obesitas menjadi faktor resiko keparahan pada kasus COVID-19, semakin tinggi IMT maka resiko keparahan akan semakin tinggi pula. Pada penelitian yang dilakukan di tempat dan waktu yang berbeda, menunjukkan bahwa peningkatan IMT berbanding lurus dengan keparahan COVID-19 pada pasien Rumah Sakit Universitas Lyon Perancis. Data ini menampilkan jumlah

pasien COVID-19 yang menjalani perawatan di ICU didominasi sebesar 81,8% IMT >35 dan 59,5% IMT 30-35 dari total 291 pasien (Alkautsar, 2021).

#### 2.1.6.2 Derajat Gejala COVID-19

Berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 dibedakan atas beberapa kelompok yaitu tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis. Kelompok tanpa gejala merupakan kondisi teringan dan pada pasien tidak ditemukan gejala. Kelompok ringan atau tidak berkomplikasi merupakan pasien dengan infeksi saluran napas oleh virus tidak berkomplikasi dengan gejala tidak spesifik seperti demam, lemah, batuk (dengan atau tanpa produksi sputum), anoreksia, malaise, nyeri otot, sakit tenggorokan, sesak ringan, kongesti hidung, sakit kepala. Jarang ditemukan pasien dengan keluhan diare, mual atau muntah. Pasien pada usia tua dan *immunocompromised* gejala atipikal. Kelompok sedang atau moderat pada pasien remaja atau dewasa dengan pneumonia tetapi tidak ada tanda pneumonia berat dan tidak membutuhkan suplementasi oksigen. Pada anak-anak dengan pneumonia tidak berat dengan keluhan batuk atau sulit bernapas disertai napas cepat. Kelompok berat atau pneumonia berat pada pasien remaja atau dewasa dengan demam atau dalam pengawasan infeksi saluran napas/pneumonia, ditambah satu dari frekuensi napas  $\geq 30$  x/menit, distress pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO<sub>2</sub>) <93% pada udara kamar atau rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300. Atau pada pasien anak dengan batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dari berikut yaitu sianosis sentral atau SpO<sub>2</sub> <90%, distress pernapasan berat (seperti mendengkur, tarikan dinding dada yang berat), tanda pneumonia berat (ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang), tanda lain dari pneumonia yaitu tarikan

dinding dada, takipnea <2 bulan,  $\geq 60$ x/menit; 2–11 bulan,  $\geq 50$ x/menit; 1–5 tahun,  $\geq 40$ x/menit; >5 tahun,  $\geq 30$ x/menit. Untuk kelompok kritis pasien dengan gagal napas, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), syok sepsis dan/atau *multiple organ failure* (Handayani, Hadi, Isbaniah, Burhan, & Agustin, 2020).

Derajat Gejala COVID-19 dapat diklasifikasikan ke dalam tanpa gejala/asintomatis, gejala ringan, gejala sedang, berat/ pneumonia berat dan kritis. Berikut adalah klasifikasi derajat/ severitas berdasarkan panduan gugus tugas kuratif (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021):

#### 2.1.6.2.1 Tanpa gejala/asintomatis

Merupakan kondisi ringan dan tidak ditemukan gejala klinis.

#### 2.1.6.2.2 Gejala Ringan/ Tidak berkomplikasi

Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, fatigue, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, penghidu (anosmia) atau hilang pengecapan (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Pasien usia tua dan immunocompromised gejala atipikal seperti fatigue, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam. Status oksigenasi : SpO<sub>2</sub> > 95% dengan udara ruangan.

#### 2.1.6.2.3 Gejala Sedang

Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tanpa tanda pneumonia berat termasuk  $SpO_2 \geq 93\%$  dengan udara ruangan. Pada anak-anak: pasien dengan tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas + napas cepat dan/atau tarikan dinding dada) dan tidak ada tanda pneumonia berat). Kriteria napas cepat: usia  $<2$  bulan,  $\geq 60$ x/menit; usia 2–11 bulan,  $\geq 50$ x/menit ; usia 1–5 tahun,  $\geq 40$ x/menit ; usia  $>5$  tahun,  $\geq 30$ x/menit.

#### 2.1.6.2.4 Gejala Berat/ Pneumonia Berat

Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas  $> 30$  x/menit, distres pernapasan berat, atau  $SpO_2 < 93\%$  pada udara ruangan. Atau pada pasien anak: pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas), ditambah setidaknya satu dari berikut ini:

- a. sianosis sentral atau  $SpO_2 < 93\%$
- b. distres pernapasan berat (seperti napas cepat, grunting, tarikan dinding dada yang sangat berat)
- c. tanda bahaya umum: ketidakmampuan menyusu atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang.
- d. Napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea: usia  $<2$  bulan,  $\geq 60$ x/menit; usia 2–11 bulan,  $\geq 50$ x/menit; usia 1–5 tahun,  $\geq 40$ x/menit; usia  $>5$  tahun,  $\geq 30$ x/menit.

#### 2.1.6.2.5 Kritis

Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis, atau kondisi lainnya yang membutuhkan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopressor (“Pedoman Tatalaksana COVID-19 edisi 4 - Protokol | Covid19.go.id,” n.d.).

Tabel 2.1.6.2.5 Derajat Penyakit Infeksi COVID-19

Derajat Penyakit	Uraian
<i>Uncomplicated illness</i>	Pasien dengan gejala non-spesifik seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, malaise, sakit kepala dan nyeri otot. Perlu waspada pada usia lanjut dan <i>immunocompromised</i> karena gejala dan tanda tidak khas
Pneumonia ringan	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Pasien dengan pneumonia dan tidak ada tanda pneumonia berat</li> <li>b. Anak dengan pneumonia ringan mengalami batuk atau kesulitan bernapas disertai napas cepat (frekuensi napas pada usia &lt;2bulan <math>\geq 60x</math>/menit; 2-11 bulan <math>\geq 50x</math>/menit; 1-5tahun <math>\geq 40x</math>/menit) dan tidak ada tanda pneumonia berat.</li> </ul>
Pneumonia berat	<p><b>Pasien remaja atau dewasa</b> dengan demam atau dalam pengawasan infeksi saluran napas, ditambah satu dari berikut ini: frekuensi napas <math>&gt;30x</math>/menit, distress pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO<sub>2</sub>) <math>&lt;90\%</math> pada udara kamar.</p> <p><b>Pasien anak</b> dengan batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Sianosis sentral atau SpO<sub>2</sub> <math>&lt;90\%</math>;</li> <li>b. <i>Distress</i> pernapasan berat (seperti mendengkur, tarikan dinding dada yang berat)</li> <li>c. Tanda pneumonia berat: ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang.</li> </ul> <p>Tanda lain dari pneumonia yaitu: tarikan dinding dada, takipnea (pada usia &lt;2bulan <math>\geq 60x</math>/menit; 2-11 bulan <math>\geq 30x</math>/menit).</p> <p>Diagnosa ini berdasarkan klinis; pencitraan dada yang dapat menyingkirkan komplikasi.</p>

*Acute Respiratory  
Distress Syndrome  
(ARDS)*

- a. **Onset:** baru terjadi atau perburukan dalam waktu satu minggu. Pencitraan dada (CT scan toraks, atau ultrasonografi paru): opasitas bilateral, efusi pleura yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, kolaps paru, kolaps lobus dan nodul
- b. **Penyebab edema:** gagal napas yang bukan akibat gagal jantung atau kelebihan cairan. Perlu pemeriksaan objektif (seperti ekokardiografi) untuk menyingkirkan bahwa penyebab edema bukan akibat hidrostatis jika tidak ditemukan faktor risiko.

**Kriteria ARDS pada dewasa:**

- a. ARDS ringan:  $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$  (dengan PEEP atau *continuous positive airway pressure* (CPAP)  $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$  atau yang tidak diventilasi)
- b. ARDS sedang:  $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$  dengan PEEP  $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$ , atau yang tidak diventilasi)
- c. ARDS berat:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$  dengan PEEP  $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$ , atau yang tidak diventilasi)
- d. Kriteria  $\text{PaO}_2$  tidak tersedia,  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$  mengindikasikan ARDS (termasuk pasien yang tidak diventilasi).

**Kriteria ARDS pada anak berdasarkan *Oxygenation Index* dan *Oxygenation Index* menggunakan  $\text{SpO}_2$ :**

- $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$  atau  $\text{SpO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 264$ : Bilevel *noninvasive ventilation* (NIV) atau CPAP  $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$  dengan menggunakan *full face mask*
- ARDS ringan (ventilasi invasif):  $4 \leq \text{Oxygenation index (OI)} < 8$  atau  $5 \leq \text{OSI} < 7,5$
- ARDS sedang (ventilasi invasif):  $8 \leq \text{OI} < 16$  atau  $7,5 \leq \text{OSI} < 12,3$
- ARDS berat (ventilasi invasif):  $\text{OI} \geq 16$  atau  $\text{OSI} \geq 12,3$

Sepsis

**Pasien dewasa:** Disfungsi organ yang mengancam nyawa disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap dugaan atau terbukti infeksi. Tanda disfungsi organ meliputi: perubahan status mental/ kesadaran, sesak napas, saturasi oksigen rendah, urin output menurun, denyut jantung cepat, nadi lemah, ekstremitas

dingin atau tekanan darah rendah, ptekie/ purpura/*mottied skin*, atau hasil laboratorium menunjukkan koagulopati, trombositopenia, asidosis, laktat yang tinggi dan hyperbilirubinemia.

**Pasien anak:** terhadap dugaan atau terbukti infeksi dan kriteria *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS)  $\geq 2$ , dan disertai salah satu dari suhu tubuh abnormal atau jumlah sel darah putih abnormal.

Syok septik

**Pasien dewasa:** hipotensi yang menetap meskipun sudah dilakukan resusitasi cairan dan membutuhkan vasopressor untuk mempertahankan *mean arterial pressure* (MAP)  $\geq 65$  mmHg dan kadar laktat serum  $> 2$  mmol/L.

**Pasien anak:** hipotensi (TDS  $<$  persentil 5 atau  $< 2$  SD dibawah normal usia) atau terdapat 2-3 gejala dan tanda berikut: perubahan status mental/kesadaran; takikardia atau bradikardia (frekuensi nadi  $< 90$  x/menit atau  $> 160$  x/menit pada bayi dan HR  $< 70$  x/menit atau  $> 150$  x/menit pada anak); waktu pengisian kembali kapiler memanjang ( $> 2$  detik) atau vasodilatasi hangat dengan *bounding pulse*, takipnea; *mottied skin* atau ruam ptekie atau purpura; peningkatan laktat; oliguria; hipertemia atau hipotermia.

(Diah Handayani, Dwi Rendra Hadi, Fathiyah Isbaniah, Erlina Burhan, 2020).

### 2.1.7 Komplikasi

Komplikasi utama pada pasien COVID-19 adalah ARDS, tetapi Yang, dkk menunjukkan data dari 52 pasien kritis bahwa komplikasi tidak terbatas ARDS, melainkan juga komplikasi lain seperti gangguan ginjal akut (29%), jejas kardiak (23%), disfungsi hati (29%), dan pneumotoraks (2%). Komplikasi lain yang telah dilaporkan adalah syok sepsis, koagulasi intravaskular diseminata (KID), rabdomiolisis, hingga pneumomediastinum.

#### a. Pankreas

Liu dkk menunjukkan bahwa ekspresi ACE2 di pankreas tinggi dan lebih dominan di sel eksokrin dibandingkan endokrin. Hal ini juga diperkuat data

kejadian pankreatitis yang telah dibuktikan secara laboratorium dan radiologis. Bila ini memang berhubungan, maka perlu perhatian khusus agar tidak berujung pada pankreatitis kronis yang dapat memicu inflamasi sistemik dan kejadian ARDS yang lebih berat. Namun, peneliti belum dapat membuktikan secara langsung apakah SARS-CoV-2 penyebab kerusakan pankreas karena belum ada studi yang menemukan asam nukleat virus di pankreas.

b. Kerusakan Hati

Peningkatan transaminase dan bilirubin sering ditemukan, tetapi kerusakan liver signifikan jarang ditemukan dan pada hasil observasi jarang yang berkembang menjadi hal yang serius. Keadaan ini lebih sering ditemukan pada kasus COVID-19 berat. Elevasi ini umumnya maksimal berkisar 1,5 - 2 kali lipat dari nilai normal. Terdapat beberapa faktor penyebab abnormalitas ini, antara lain kerusakan langsung akibat virus SARS-CoV-2, penggunaan obat hepatotoksik, ventilasi mekanik yang menyebabkan kongesti hati akibat peningkatan tekanan pada paru.

(Susilo A, 2020).

### 2.1.8 Prognosis

Hingga saat ini mortalitas mencapai 2% tetapi jumlah kasus berat mencapai 10%. Prognosis bergantung pada derajat penyakit, ada tidaknya komorbid dan faktor usia. Prognosis COVID-19 dipengaruhi banyak faktor. Studi Yang X, dkk tahun 2020 melaporkan tingkat mortalitas pasien COVID-19 berat mencapai 38% dengan median lama perawatan ICU hingga meninggal sebanyak 7 hari. Peningkatan kasus yang cepat dapat membuat rumah sakit

kewalahan dengan beban pasien yang tinggi. Hal ini meningkatkan laju mortalitas di fasilitas tersebut. Laporan lain menyatakan perbaikan eosinofil pada pasien yang awalnya eosinofil rendah diduga dapat menjadi prediktor kesembuhan (Susilo A, 2020).

Tabel 2.1.8 Prediktor COVID-19 Berat dan Admisi ICU Berdasarkan Meta Analisis dari 7 Studi

Studi	Jenis	Prediktor	Odds ratio (IK 95%)
<b>COVID-19 derajat berat</b>	Meta Analisis 7 studi	PPOK	6.42 (2.44-16.9)
		Diabetes Mellitus	3.12 (1.00-9.75)
Jain V, dkk Shi Y, dkk	Studi retrospektif 487 subjek	Penyakit Kardiovaskular	2.70 (1.52-2.77)
		Hipertensi	1.97 (1.40-2.77)
		Usia $\geq$ 50 tahun	Tidak disajikan
		Laki-laki	
		Hipertensi	
Lippi G, dkk	Meta-analisis studi	9 Trombositopenia	5.13 (1.81-14.5)
Lippi G, dkk	Meta-analisis studi	4 Peningkatan prokalsitonin	4.76 (2.74-8.29)
Lippi G, dkk	Meta-analisis studi	4 Peningkatan troponin I jantung	Tidak disajikan
<b>Admisi ICU</b>	Meta-analisis studi	7 PPOK	17.8 (6.56-48.2)
		Diabetes Mellitus	2.72 (0.70-10.6)
Jain V, dkk		Penyakit Kardiovaskular	4.44 (2.64-7.47)
		Hipertensi	3.65 (2.22-5.99)
<b>Mortalitas</b>	Kohort retrospektif 191 suspek	Usia tua	1.10 (1.03-1.17)
		Skor SOFA lebih tinggi	5.65 (2.61-12.23)
Zhou F, dkk		D-dimer $>$ 1 $\mu$ g/mL	18.42 (2.64-128.5)
Yang X, dkk	Kohort retrospektif 52 subjek dengan COVID-19 kritis	Komorbiditas ARDS Usia $>$ 65 tahun	Tidak disajikan

(Susilo A, 2020).

Reinfeksi pasien yang sudah sembuh masih kontroversial. Studi pada hewan menyatakan kera yang sembuh tidak dapat terkena COVID-19, tetapi telah ada laporan yang menemukan pasien kembali positif rRT-PCR

dalam 5-13 hari setelah negatif dua kali berturut-turut dan dipulangkan dari rumah sakit. Hal ini kemungkinan karena reinfeksi atau hasil negatif palsu pada rRT-PCR saat dipulangkan. Peneliti lain juga melaporkan deteksi SARS-CoV-2 di feses pada pasien yang sudah negatif berdasarkan swab orofaring (Susilo A, 2020).

## 2.2 Komorbid COVID-19

### 2.2.1 Hipertensi

Hipertensi dikenal sebagai *silent killer* dan ditandai dengan tekanan darah sistolik >140mmHg serta tekanan darah diastolik >90mmHg dengan dilakukan pengukuran sebanyak 2 kali dalam rentan waktu 5 menit pada kondisi tenang. Patofisiologi hipertensi dipengaruhi oleh genetik, usia, kebiasaan merokok, pola makan, serta aktivasi sistem saraf simpatik/*sympathetic nervous system* (SNS), vasodilatasi pembuluh darah, serta sistem renin-angiotensin-aldosteron. Ketika jantung memompa beban lebih besar mengakibatkan kontraksi otot jantung lebih kuat sehingga mengakibatkan aliran darah yang besar melalui arteri, maka elastisitas arteri berkurang dan terjadi peningkatan tekanan darah (Gunawan, Prahasanti, Utama, & Airlangga, 2020).

Sistem renin angiotensin (SRA) terdiri atas angiotensinogen, renin, angiotensin II, dan ACE. ACE berperan dalam katalisis konversi angiotensin I menjadi angiotensin II yang berkontribusi dalam vasokonstriksi dan peningkatan tekanan darah. Selain itu, ACE-2 mendegradasi angiotensin II menjadi angiotensin-(1-7) dengan sifat vasodilator dan mengurangi retensi

natrium. Virus SARS-CoV-2 menginfeksi setelah memasuki sel inang melalui reseptor ACE-2 yang terdapat di saluran pernapasan dan juga jantung. Maka, pasien dengan komorbid kardiovaskular lebih rentan terinfeksi COVID-19 serta bermanifestasi klinis lebih berat. Hal ini diduga berkaitan dengan meningkatnya ekspresi ACE-2 pada pasien komorbid hipertensi akibat efek protektif enzim tersebut menjadi hilang atau terjadi down regulation aktivitas ACE-2 (Willim HA, 2020). Terjadi peningkatan ekspresi ACE-2 pada pasien hipertensi, hal ini menyebabkan risiko terinfeksi SARS-CoV-2 semakin tinggi. Maka, terjadi perburukan dan keparahan infeksi COVID-19 akibat peningkatan ikatan virus dengan sel reseptor yang terdapat pada endotelial. Hal ini juga mengakibatkan disfungsi pada sel endotel vaskular sehingga pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi menunjukkan peningkatan keparahan hingga risiko mortalitas akibat infeksi COVID-19. Pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi relatif memiliki jumlah reseptor ACE-2 yang lebih tinggi, akibatnya virus corona lebih mudah untuk terdiseminasi dalam tubuh (Alkautsar, 2021).

Hipertensi merupakan komorbid yg lebih utama dari penyakit lain pada pasien COVID-19. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Hikmawati & Setiyabudi (2020) dalam penelitian “Hipertensi dan Diabetes Melitus Sebagai Penyakit Penyerta Utama COVID-19 di Indonesia” didapatkan kejadian COVID-19 dengan penyakit penyerta terbanyak adalah hipertensi (49,8%), dan diabetes mellitus (35,1%). Hal yang sama juga terdapat dalam penelitian Ali (2020) “Analisis Faktor Risiko Kematian Dengan Penyakit Komorbid COVID-19” didapatkan jenis kelamin laki-laki, usia lanjut dengan komorbid Diabetes

Mellitus (14,62%), Hipertensi (4,34%) merupakan faktor risiko kematian pada COVID-19 (Nabila, 2021).

Pada penelitian Bepouka et al (2020) "*Mortality associated with COVID-19 and hypertension in sub-Saharan Africa*" didapatkan pasien hipertensi cenderung sangat terpengaruh dan lebih mungkin meninggal karena COVID-19. Hubungan antara hipertensi dan kematian lebih kuat dalam penelitian dengan proporsi tinggi pasien pria dengan COVID-19. Hampir semua studi dalam meta-analisis memiliki dominasi laki-laki. Diketahui bahwa laki-laki lebih terpapar COVID-19 yang parah. Ekspresi yang lebih besar dan aktivasi reseptor angiotensin II tipe I (AT1R) telah diamati pada pasien pria hipertensi, kemungkinan besar karena vasokonstriksi, respons proinflamasi, dengan peningkatan stres oksidatif, yang mengarah ke sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). Kondisi ini membantu menjelaskan insiden COVID-19 yang parah yang lebih tinggi pada pria dibandingkan dengan wanita. Estrogen telah dianggap mempengaruhi perempuan untuk "baik" renin-angiotensin-aldosteron sistem (RAS) (Bepouka et al., 2022).

Kemudian studi menunjukkan bahwa komorbid hipertensi meningkatkan risiko mortalitas pada pasien COVID-19. Penelitian yang dilakukan menunjukkan data analisis bivariat dengan p value 0,000 sebanyak 42 pasien atau 15,85% pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi meninggal dunia (Drew C, 2021). Penelitian lain yang mendukung hal ini dilakukan pada 2020 dengan hasil hipertensi menjadi komorbid dengan jumlah kasus terbanyak pada pasien COVID-19 sebesar 52,1% (Alkautsar, 2021).

Transmisi umumnya terjadi melalui kombinasi penyebaran droplet, dan kontak langsung atau tidak langsung, serta masih terdapat kemungkinan bersifat *airborne*. Periode inkubasi virus berkisar antara 2-14 hari, (umumnya 3-7 hari). Virus bersifat menular pada masa laten. SARS-CoV-2 dapat mulai terdeteksi 1-2 hari sebelum awitan gejala saluran napas atas. Kasus ringan umumnya memiliki bersihan virus yang lebih awal dengan 90% kasus menunjukkan hasil negatif pada pemeriksaan *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) pada hari ke-10 pasca awitan pertama. Durasi median dari peluruhan virus adalah 20 hari (rentang interkuartil: 17-24 hari) pada penyintas. Durasi peluruhan virus terlama yang tercatat pada penyintas mencapai 37 hari. Reseptor dari inang yang digunakan sebagai jalur masuk SARS-CoV-2 untuk memicu infeksi adalah ACE-2. ACE-2 merupakan protein multifungsi. Peran fisiologis utamanya antara lain dalam konversi enzimatis angiotensin (Ang) II menjadi Ang-(1-7) dan Ang 1 menjadi Ang (1-9), yang merupakan peptida protektif kardiovaskular. Namun, dalam konteks COVID-19, ACE-2 juga terlibat pada proses infeksi SARS sebagai reseptor virus korona. Ikatan protein tonjolan SARS-CoV-2 kepada ACE-2 memfasilitasi proses masuknya virus kedalam sel epitel alveolus paru, dimana ekspresi ACE-2 sangat tinggi, melalui proses yang melibatkan transmembrane protein serine 2 (TMPRSS2) pada permukaan sel. Di dalam sitoplasma sel inang, RNA genom virus akan dilepaskan dan bereplikasi yang berujung kepada pembentukan genom RNA baru, yang akan diproses menjadi vesikel yang mengandung virion dan berfusi dengan sel membran untuk melepaskan virus. SARS-CoV-2 utamanya disebarkan melalui droplet dari saluran napas, sekresi sistem respirasi dan kontak langsung Keseimbangan

SRA/ACE-2 tampaknya terganggu dengan adanya infeksi SARS-CoV-2, yang diduga kuat berperan dalam proses patogenesis pada cedera paru berat dan gagal nafas pada COVID-19. Selain paru-paru, ACE-2 juga banyak diekspresikan pada jaringan jantung, pembuluh darah dan saluran gastrointestinal manusia (Nabila, 2021).

SARS-CoV-2 berikatan pada protein ACE-2 trans-membran untuk memasuki sel inang, seperti pneumosit tipe 2, makrofag, sel endotel, perisit, dan kardiomiosit yang berujung kepada inflamasi dan kegagalan organ multipel. Infeksi dari sel endotel atau perisit sangat penting karena dapat menyebabkan disfungsi mikrovaskular dan makrovaskular yang berat. Selain itu, over-reaktivitas dari sistem imun dapat mengganggu plak aterosklerotik dan menjadi penyebab dari sindrom koroner akut. Infeksi dari saluran pernapasan, khususnya pneumosit tipe 2, Oleh SARS-CoV-2 dimanifestasikan dalam bentuk progresi dari inflamasi sistemik dan overaktivasi dari sel imun yang menyebabkan peningkatan kadar sitokin. Oleh karenanya, sangat memungkinkan bahwa sel T yang teraktivasi dan makrofag dapat menginfiltrasi miokardium yang terinfeksi sehingga menyebabkan terjadinya miokarditis fulminan dan cedera kardiak berat. Dengan cara yang serupa, invasi virus dapat menyebabkan cedera langsung terhadap kardiomiosit menyebabkan disfungsi miokardial dan terjadinya aritmia. COVID-19 sejatinya merupakan penyakit respiratori, namun banyak pasien yang menunjukkan manifestasi berupa penyakit kardiovaskular meliputi hipertensi, cedera kardiak akut dan miokarditis. Manifestasi tersebut dapat bersifat sekunder akibat konsekuensi dari penyakit paru, karena cedera paru akut sendiri dapat meningkatkan beban kerja jantung dan dapat

menimbulkan masalah khususnya pada pasien dengan penyakit komorbid gagal jantung (Nabila, 2021).

### **2.2.2 Diabetes Mellitus**

Diabetes melitus (DM) ialah suatu penyakit gangguan metabolik yang mengganggu kerja insulin dalam penyerapan glukosa. DM tipe 2 merupakan kondisi hiperglikemi akibat insensitivitas sel terhadap insulin (resistensi insulin) yang dapat terjadi karena malfungsi dari sel beta pankreas akibat pengaruh luar, desensitasi reseptor glukosa pada pankreas, atau kerusakan reseptor insulin pada jaringan perifer (Putri Oktaviani et al., 2021). Virus SARS-CoV-2 menginfeksi setelah terjadi ikatan dengan reseptor ACE-2 kemudian virus ini menstimulasi respon inflamasi melalui cell T helper yang menghasilkan interferon  $\gamma$  yang berujung pada badai sitokin. Pada pasien DM didapatkan terjadi peningkatan ekspresi ACE-2, furin, protease membran tipe 1 yang berperan dalam membantu replikasi virus. Selain itu, terganggunya fungsi sel T, makrofag, dan IL-6 berperan dalam peningkatan keparahan kondisi pasien COVID-19. Penderita DM memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap infeksi COVID-19 karena keadaan hiperglikemia, gangguan imunitas, serta komplikasi vaskular yang juga menyebabkan tingkat keparahan dan mortalitas lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa komorbid DM. Pada pasien COVID-19 dengan komorbid DM dalam kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol memiliki resiko kematian yang lebih tinggi karena hiperglikemi kronik menyebabkan gangguan respon imun akibat penurunan mobilisasi dari leukosit polimorfonuklear, kemotaksis, sekresi sitokin, dan inhibisi TNF alpha pada sel T. Keparahan

yang terjadi disebabkan karena kerentanan pasien DM terserang infeksi COVID-19 akibat peningkatan ACE-2 sehingga virus semakin mudah bereplikasi dan penurunan fungsi sistem imun yang menyebabkan badai sitokin sehingga memperparah dan mengakibatkan kematian pada penderita COVID-19 dengan komorbid DM (Alkautsar, 2021).

Komorbid diabetes melitus berada pada posisi tertinggi kedua pada pasien COVID-19 sejumlah 33,6%. Penelitian lain menyimpulkan pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus tipe 2 terdapat peningkatan keparahan dibandingkan tanpa komorbid DM ( $p=0,04$ ). Pengaruh DM terhadap mortalitas pasien COVID-19 dilaporkan oleh Albiltar dkk (2020), penelitian ini menggunakan total sampel pasien sebanyak 242.875 orang dengan 38.106 pasien COVID-19 komorbid DM tipe 2 dengan hasil pasien COVID-19 dengan DM mengalami resiko mortalitas 1,65 kali lebih tinggi ( $p<0,00001$ ). Pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus (DM) 2,58 kali lebih berisiko mengalami kematian dibandingkan tanpa komorbid diabetes melitus diduga karena penderita diabetes melitus memiliki kerentanan yang lebih tinggi untuk terkena suatu infeksi. Pada pasien rawat inap dengan komorbid DM tiga kali berisiko mengalami kematian akibat COVID-19. Pada penelitian didapatkan hasil 6,1% komorbid hipertensi meninggal dunia dengan p value 0,427

Analisis nasional yang dilakukan pada 1.590 pasien yang dikonfirmasi laboratorium di China memiliki usia rata-rata 49 tahun, dengan 399 (25,1%) pasien memiliki setidaknya satu penyakit komorbid. Hipertensi adalah yang paling dominan (16,9%), diikuti oleh DM (8,2%). Sejumlah kecil pasien, 130

(8,2%), memiliki dua atau lebih komorbiditas. Temuan menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan beberapa komorbiditas memiliki hasil klinis yang lebih buruk dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki kondisi terkait, dan lebih banyak komorbiditas juga dikaitkan dengan hasil klinis yang lebih buruk. Ada kemungkinan lebih tinggi prognosis dan kematian yang buruk untuk pasien COVID-19 dengan diabetes. Dengan tingginya insiden diabetes global, orang-orang ini merupakan bagian penting dari populasi yang rentan terhadap COVID-19. Beberapa faktor terkait dengan risiko kematian yang lebih tinggi akibat COVID-19, termasuk jenis kelamin laki-laki, peningkatan usia, hipertensi, DM, obesitas, CVD, penyakit paru obstruktif kronis, dan kanker. Penyebab utama kematian pada pasien COVID-19 dengan diabetes adalah respons kekebalan yang tidak memadai terhadap infeksi virus. Peningkatan kadar gula darah diperkirakan akan secara substansial mempengaruhi degradasi bakteri intraseluler, kemotaksis neutrofil, dan fagositosis, sehingga meningkatkan afinitas pengikatan virus dan masuk dan mengurangi pembersihan virus. Selain itu, ia memiliki efek signifikan pada protein dengan menginduksi glikosilasi dan mengubah komposisi komplemen dan glikosilasi membuat sel rentan terhadap peradangan dan kerusakan virus. Selain itu, endotelitis mungkin merupakan jalur potensial yang memicu disfungsi organ yang menyebabkan penyakit COVID-19 esensial, diperburuk oleh disfungsi endotel ditambah dengan hiperglikemia kronis (Peric & Stulnig, 2020).

### 2.2.3 Geriatri

Kelompok geriatri sangat rentan untuk terkena penyakit COVID-19 sehingga sangat penting untuk melakukan pencegahan agar terhindar dari COVID-19. Pencegahan dapat dilakukan dengan *social* dan *physical distancing*, penggunaan masker dan upaya lainnya. Dalam pelaksanaannya, perlu diperhatikan pula kesejahteraan dan kesehatan mental dari pasien geriatri tersebut. Penatalaksanaan COVID-19 pada geriatri tidak jauh berbeda dengan dewasa, namun sangat diperlukan kehati-hatian mengenai efek samping dari obat-obatan yang diberikan. Kondisi pasien geriatri juga meningkatkan kemungkinan untuk terjadi badai sitokin saat terkena penyakit COVID-19 karena geriatri memiliki kondisi *immunosenescence* (penurunan imunitas pada usia lanjut). Penatalaksanaan untuk badai sitokin ini ataupun untuk pemberian kortikosteroid membutuhkan kerjasama dan evaluasi tim (Burhan et al., 2020).

Di antara pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2, beberapa kondisi terkait dengan peningkatan kerentanan virus dan peningkatan beban COVID-19. Karena komorbiditas sering meningkat seiring bertambahnya usia, populasi lansia pada gilirannya mungkin mengalami COVID-19 yang lebih parah. Penuaan itu sendiri telah sangat dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk, karena perubahan patofisiologis yang menjadi ciri sistem pernapasan. Berdasarkan data epidemiologis saat ini, pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 berusia > 80 tahun menunjukkan risiko kematian yang lebih besar dibandingkan dengan pasien yang lebih muda. Lansia dapat mewakili kelompok spesifik pasien berisiko tinggi untuk mengembangkan COVID-19 dengan kerusakan klinis yang progresif dengan cepat. Pada individu yang lebih

tua, gangguan imunosensensi dan komorbid lebih mungkin untuk mempromosikan badai sitokin yang diinduksi virus yang mengakibatkan kegagalan pernapasan yang mengancam jiwa dan keterlibatan multisistem. Diagnosis dini dan manajemen terapi individual harus dikembangkan untuk subjek lansia berdasarkan riwayat medis pribadi dan polifaroterapi (Perrotta et al., 2020).

#### 2.2.4 Autoimun

Secara umum diketahui bahwa pasien dengan penyakit autoimun atau artritis inflamasi dengan aktifitas penyakit yang tinggi, lebih berisiko mengalami infeksi apapun (virus, maupun bakteri) karena adanya kondisi disregulasi imun. Terapi yang diterima oleh pasien seperti imunosupresan (termasuk agen biologik) serta kortikosteroid juga berkontribusi terhadap peningkatan risiko infeksi tersebut. Namun hingga saat ini memang belum ada bukti yang menunjukkan peningkatan risiko infeksi COVID-19 pada populasi pasien dengan penyakit autoimun, termasuk yang dalam terapi imunosupresan dan kortikosteroid (Burhan et al., 2020).

Anjuran yang diperlukan untuk pasien autoimun adalah untuk tidak menghentikan pengobatan karena dapat memicu *flare up* kondisi autoimunnya, dan tetap melakukan pencegahan seperti pada populasi umumnya. Terapi pada pasien dengan penyakit autoimun yang terinfeksi COVID-19 juga tidak ada perbedaan dengan populasi pada umumnya. Beberapa pilihan terapi pada pasien penyakit autoimun justru menjadi bagian dari terapi COVID-19, seperti klorokuin atau hidroklorokuin yang diketahui mempunyai efek inhibisi

terhadap SARS CoV2, atau anti IL-6 yang dilaporkan memberikan manfaat pada kondisi *cytokine storm* COVID-19 (Burhan et al., 2020).

Hasil penelitian Attauabi et al (2021) di Denmark menunjukkan bahwa tidak ada peningkatan kerentanan terhadap COVID-19 di antara pasien dengan penyakit inflamasi yang dimediasi imun/ *Immune Mediated Inflammatory Disease* (IMID). Pasien dengan IMID tidak memiliki kerentanan yang meningkat terhadap COVID-19 dibandingkan dengan populasi latar belakang, mereka yang memiliki IMID memiliki risiko lebih besar untuk perjalanan penyakit COVID-19 yang parah, dengan satu dari tiga membutuhkan rawat inap dan satu dari sepuluh orang meninggal karena penyakit tersebut. Hasil ini dikaitkan dengan usia lebih tua dari 65 tahun, kebiasaan merokok, dan adanya komorbiditas. Analisis multivariat menunjukkan bahwa penggunaan steroid sistemik untuk pengobatan IMID dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian terkait COVID-19 secara signifikan (Attauabi et al., 2021)

### **2.2.5 Penyakit Ginjal**

Infeksi COVID-19 yang berat dapat mengakibatkan kerusakan ginjal dan memerlukan perawatan di rumah sakit. Pasien Penyakit Ginjal Kronis (PGK) terutama yang menjalani dialisis atau transplantasi ginjal merupakan kelompok dengan daya tahan tubuh yang rendah oleh karena itu rentan terkena COVID-19. Pasien transplantasi harus sangat hati hati dan disiplin dalam pencegahan infeksi, tetap tinggal di rumah, mengurangi kontak, menggunakan masker dan tetap melanjutkan obat rutinnya. Semua pasien diminta untuk tetap melanjutkan terapi sebelumnya termasuk ACE inhibitor atau ARB kecuali bila dihentikan oleh dokternya (Burhan et al., 2020).

Pasien uremia sangat rentan terhadap infeksi dan memberi variasi klinis yang luas baik gejala maupun infeksinya, sehingga pasien hemodialisa (HD) harus tetap datang ke unit HD secara teratur untuk mendapatkan tindakan hemodialisanya, begitu pula dengan pasien yang menjalani peritoneal dialysis. Fasilitas dialisis harus menetapkan kebijakan dan protokol khusus untuk menurunkan penyebaran infeksi di unit ini. Skrining terhadap pasien, staf dan pengunjung unit dialisis yang memiliki kondisi yang berhubungan dengan infeksi COVID-19 sesuai panduan Kemkes (Burhan et al., 2020).

Sebaiknya HD dilakukan di unit dialisis dengan fasilitas ruang isolasi airborne untuk pasien terkonfirmasi COVID-19 dan PDP, dan isolasi biasa untuk ODP dan OTG. Akan tetapi, bagi unit dialisis dengan fasilitas ruang isolasi penuh atau tidak punya ruang isolasi maka perawatan pasien dialisis dapat dilakukan dengan "*fixed dialysis care system*" dimana pasien melakukan HD di tempat asalnya dengan rutin dan tidak boleh berpindah dengan jadwal dan ditangani oleh staff yang sama. Ruang Isolasi Hepatitis B dapat digunakan bila pasien dugaan/terkonfirmasi COVID-19 dengan HbsAg positif atau ruangan tersebut belum pernah digunakan untuk pasien Hepatitis B. Jika dalam keadaan ruangan isolasi tidak ada, maka tindakan HD dapat dilakukan diluar jadwal rutin HD agar meminimalisir paparan pada pasien lain, kecuali dalam kondisi gawat darurat. Pasien dengan COVID-19 juga harus diberikan jarak minimal 6 kaki (1,8 meter) dari mesin pasien terdekat disemua arah. Hal ini juga berlaku apabila dilakukan HD di ruang ICU, maka sebaiknya HD dilakukan diruang isolasi ICU. Tindakan HD harus menggunakan dialiser

single use, apabila tidak bisa maka dapat dipakai ulang dengan catatan proses sterilisasi dialiser tersebut harus terpisah (Burhan et al., 2020).

Pasien dengan dialisis peritoneal sebaiknya meminimalkan kunjungan ke unit CAPD, kunjungan hanya dilakukan bila didapatkan tanda-tanda peritonitis, infeksi *exit site* yang berat dan *training* penggantian cairan dan pemeliharaan CAPD untuk pasien baru. Tindakan lain seperti pemeriksaan PET dan adekuasi ditunda dahulu. Bila pasien CAPD terkena infeksi COVID-19 berat dan memerlukan perawatan, pada kondisi gagal organ *multiple* maka CAPD dapat dipindahkan sementara ke *automated peritoneal dialysis* atau dialisis berupa *continuous renal replacement therapy* (CRRT) atau *prolonged intermittent renal replacement therapy* (PIRRT). Bila pasien masih dalam CAPD diusahakan dalam kondisi "kering" dengan meningkatkan ultrafiltrasi. Pembuangan cairan dialisis harus diperhatikan pula ada beberapa pendapat mulai dari tidak menambahkan sesuatu sampai dengan pemberian larutan klorin 500 mg/liter sebelum dibuang ke toilet dan menghindari percikan saat pembuangan cairan tersebut (Burhan et al., 2020).

Pada penelitian Izcovich et al (2020), Untuk menilai nilai prognostik pada kematian, menggunakan skenario klinis pasien yang terinfeksi COVID-19 dengan penyakit parah tetapi tidak kritis (yaitu pasien dengan kegagalan pernapasan tetapi bukan ventilasi mekanis invasif dan/ atau persyaratan dukungan hemodinamik). Mengidentifikasi satu penelitian yang menginformasikan prognosis dalam subkelompok khusus ini dengan risiko kematian 9%. Dan mengevaluasi faktor prognostik untuk hasil yang buruk pada pasien dengan penyakit menular covid-19. Faktor prognostik yang

diidentifikasi termasuk karakteristik sosio-demografis (usia, jenis kelamin laki-laki dan merokok) penyakit medis dan informasi riwayat pasien (komorbiditas termasuk kondisi pernapasan kronis, jantung dan endokrinologis), temuan pemeriksaan fisik (gejala terkait kegagalan pernapasan serta kerusakan kondisi klinis umum), laboratorium (beberapa biomarker dan perubahan dalam tes laboratorium dasar) dan temuan radiologis (pola konsolidasi dan efusi pleura). Secara keseluruhan risiko penyakit COVID-19 yang parah atau kematian mengakibatkan lebih tinggi pada pasien yang lebih tua dan mereka yang memiliki kondisi medis sebelumnya termasuk PPOK dan penyakit kardiovaskular sebagai beberapa prediktor yang paling relevan. Selain itu, pasien yang menunjukkan tanda dan gejala klinis yang menunjukkan kegagalan pernapasan atau biomarker laboratorium yang menunjukkan peradangan atau kerusakan organ juga berada pada peningkatan risiko penyakit COVID-19 yang parah atau kematian (Izcovich et al., 2020).

### **2.2.6 Gagal Jantung**

Pasien dengan komorbid kardiovaskular mengalami peningkatan risiko tampilan gejala yang lebih berat dan risiko komplikasi COVID-19. Prevalensi hipertensi dan penyakit kardioserebrovaskular pada populasi COVID-19 mencapai 17,1%, dan 16,4% yang dirawat di rumah sakit, dan berisiko 2-3 kali lipat lebih tinggi mengalami manifestasi COVID-19 derajat berat. Gagal jantung akut dapat mempersulit perjalanan klinis COVID-19, khususnya pada kasus yang berat. Adapun mekanisme yang mendasari gagal jantung akut pada COVID-19 dapat meliputi iskemia miokard akut, infark atau peradangan (miokarditis), sindroma distres napas akut, cedera ginjal akut dan

hipervolemia, kardiomiopati yang diinduksi stres (Takotsubo kardiomiopati), miokarditis, dan takiaritmia. Pneumonia COVID-19 itu sendiri dapat menyebabkan status hemodinamik yang memburuk karena hipoksemia, dehidrasi, dan hipoperfusi.

Level BNP / NT-proBNP yang meningkat secara signifikan juga menunjukkan gagal jantung akut. Penggunaan *bedside point of care* (POC) *transthoracic echocardiography* (TTE) dapat dipertimbangkan, dengan perhatian untuk mencegah kontaminasi dari pasien personil medis dan/atau peralatan. Strategi pengobatan yang sama untuk gagal jantung akut dapat diterapkan pada pasien dengan dan tanpa COVID-19.

Terapi HF juga melibatkan penggunaan yang tepat dari ACE inhibitor atau *angiotensin receptor blocker* (ARB). Karena SARS-CoV-2 menggunakan reseptor ACE2 untuk masuk ke dalam sel inang, terutama pneumosit dan karena inhibitor ACE dan ARB dapat meningkatkan ekspresi ACE2. Obat-obatan ini berpotensi secara tidak langsung memfasilitasi penetrasi virus ke dalam sel (Standl & Schnell, 2021). Selain usia yang lebih tua, komorbiditas kronis meningkatkan risiko infeksi COVID-19 yang parah serta kematiannya. Tingkat kematian global secara keseluruhan sekitar 6,9% pada COVID-19 sudah jauh lebih tinggi daripada yang dilaporkan untuk flu musiman. Pasien HF berada pada risiko yang sangat meningkat karena kekebalan mereka yang berkurang, kelemahan umum, dan berkurangnya kemampuan hemodinamik untuk mengatasi infeksi yang lebih parah. Dilaporkan bahwa pada pasien HF, monosit tampaknya menghasilkan lebih banyak TNF- $\alpha$  dan lebih sedikit IL-10 daripada subjek sehat yang dikombinasikan dengan respons inflamasi sistemik

yang meluas yang terkait dengan infeksi COVID-19 yang parah memerlukan peningkatan kinerja jantung dan curah jantung yang tinggi, sesuatu yang umumnya tidak mampu dilakukan oleh pasien HF (Bader, Manla, Atallah, & Starling, 2021).

### **2.2.7 Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK)**

Pasien PPOK berisiko terhadap COVID-19, terutama pada PPOK yang berat dengan VEPI prediksi kurang dari 50%, riwayat eksaserbasi dengan perawatan di rumah sakit, membutuhkan oksigen jangka panjang, gejala sesak dan dengan komorbid lainnya (Burhan et al., 2020).

Pasien PPOK pada masa pandemi COVID-19 ini disarankan untuk meminimalisir konsultasi secara tatap muka. Bila ada konsultasi secara tatap muka maka perlu dilakukan skrining terlebih dahulu melalui telepon untuk memastikan pasien tidak ada gejala COVID-19. Pasien segera berobat bila terdapat gejala atau perubahan dari gejala sehari-hari yang mengarah ke COVID-19 ke rumah sakit rujukan COVID-19 (Burhan et al., 2020). Tindakan pencegahan perlu dilakukan untuk menghindari terpajan coronavirus seperti menjaga jarak, menggunakan masker, sering mencuci tangan, tidak menyentuh muka, hidung, mulut dan mata dan menghindari kontak dengan orang yang mungkin telah terinfeksi COVID19 (Burhan et al., 2020).

Pasien PPOK diminta untuk tetap menggunakan secara rutin obat inhaler atau oral yang sudah teratur digunakan. Demikian juga bagi pasien PPOK yang terinfeksi COVID-19 atau dicurigai terinfeksi COVID-19. Tidak ada bukti bahwa penggunaan kortikosteroid inhaler (ICS) atau oral untuk PPOK harus

dihindari pada pasien PPOK selama masa pandemi COVID-19. Namun penggunaan ICS untuk pasien PPOK dipertimbangkan pada pasien dengan riwayat rawat inap karena eksaserbasi PPOK,  $\geq 2$  eksaserbasi dalam satu tahun, eosinofil darah  $>300$  sel/ul, riwayat atau konkomitan asma, sehingga bila tidak memenuhi hal tersebut tidak dianjurkan pemberian ICS. Pada pasien PPOK yang mendapat terapi ICS dosis tinggi dipertimbangkan untuk menurunkan ke dosis standar. Pasien PPOK dengan eksaserbasi ditata laksana sesuai dengan pedoman nasional yang sudah ada (Burhan et al., 2020).

Sangat sedikit kasus emfisema terkait SARS-COV-2 yang telah dijelaskan, kecuali di antara pasien dengan penyakit paru obstruktif kronis. CT scan toraks dapat mengkonfirmasi diagnosis dan membedakannya dari pneumotoraks. Prognosis paru dari hubungan COVID-19 dalam bentuknya yang parah atau kritis dengan *giant emphysema* (GE) tetap buruk. Emfisema merupakan akibat dari kerusakan parenkim paru yang *irreversible*, dengan kerusakan pada respirasi bronkiolus dan dinding alveolus yang menyebabkan pelebaran saluran napas dan menyebabkan insufisiensi pernapasan kronis. Hal lain *giant emphysema* (GE) menyebabkan gagal napas akut dan fenomena kompresi yang parah. Sejak pandemi, sangat sedikit kasus emfisema terkait SARS-COV-2 yang telah dijelaskan, kecuali di antara pasien dengan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK). COVID-19 dapat menyebabkan *giant emphysema* (GE). Tingkat keparahannya terkait dengan ukuran emfisema, yang merupakan sumber fenomena kompresi. CT scan merupakan gold standard untuk mengkonfirmasi diagnostik. Prognosis pada *giant emphysema* (GE) tetap buruk (Rakotoson et al., 2021).

Emfisema adalah penyakit paru-paru yang ditandai dengan destruksi *irreversibel* dari respirasi bronkiolus dan dinding alveolus yang melapisi paru-paru. Hal ini menyebabkan pembesaran respirasi distal dengan pembentukan gelembung udara intra-parenkim. Terkait dengan COVID-19, jika pasien yang terinfeksi tidak memiliki riwayat penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Patogenesis emfisema terutama melibatkan proses inflamasi di paru selama terjadi proses infeksi. Makrofag (CD 68+), neutrofil dan sel T CD8 bekerja pada sel residen seperti sel epitel dan fibroblast melalui mediator (interleukin 8, TNF alfa, leukotrien) inflamasi, menghancurkan parenkim paru. Mekanisme ini terjadi pada fase inflamasi COVID-19 dengan penyakit paru alveolar-interstitial, selain stres oksidatif (pembentukan radikal bebas) yang diciptakan oleh proses inflamasi (mekanisme ke-2). Mekanisme ketiga adalah ketidakseimbangan antara protease paru-antiprotease yang sering kali berasal dari genetik. Protein antitripsin alfa 1 (inhibitor protease) berperan sebagai protektif. Dalam kasus kekurangannya, peran ini tidak lagi dipastikan dan kerusakan progresif dari dinding alveolar yang sudah ada sebelumnya menyebabkan terjadinya emfisema. Peningkatan tekanan intra-toraks dapat memperburuk ukuran emfisema yang mendasari atau menyebabkan pecahnya bleb yang sudah ada sebelumnya. Ventilasi yang berlebihan juga dapat memperburuk atau menyebabkan emfisema. Oleh karena itu, penting untuk melakukan CT scan dada untuk setiap bentuk COVID-19 yang parah atau kritis, untuk menilai tingkat keparahan paru untuk mencari lesi terkait dan untuk mengetahui prognosis dan mempersiapkan terapi tindak lanjut (Rakotoson et al., 2021).

### 2.2.8 Tuberkulosis (TB)

COVID-19 dapat mengakibatkan respon badai sitokin yang lebih parah pada pasien-pasien dengan TB aktif (Visca et al., 2021). Pemberian terapi steroid untuk mengatasi badai sitokin sangat memberikan resiko reaktivasi dari TB (Gopaldaswamy & Subbian, 2021). COVID-19 dapat lebih memperburuk gejala pada orang-orang yang menderita TB paru aktif. Usia dan faktor-faktor yang lain termasuk HIV, TB, kemiskinan, diabetes dan malnutrisi menjadi penentu utama mortalitas COVID-19.

Pasien dengan TB paru yang terkena COVID-19 akan berisiko kematian yang lebih tinggi. Namun demikian TB paru memang bukanlah satu-satunya faktor risiko. Masih ada faktor risiko yang lain termasuk usia. Mereka yang berusia lebih dari tujuh puluh tahun ditambah faktor komorbid yang lain akan mempunyai risiko kematian yang lebih tinggi (Mishra, George, Sahu, Lal, & Abraham, 2021).

Pasien dengan usia yang lebih tua, beberapa komorbiditas termasuk penyakit paru obstruktif kronik lanjut dan penyakit kardiovaskular terkait dilaporkan berada pada risiko hasil terburuk. Pada saat yang sama Tuberkulosis (TB) terus menjadi beban global dengan sekitar 2,5 juta pasien baru dan 0,3 juta kematian setiap tahunnya. Kultur sputum (45%), Uji Amplifikasi Asam Nukleat (NAAT-26,5%), dan sputum smear positif (18,4%) digunakan sebagai alat diagnostik untuk Tuberkulosis. Pada panel laboratorium melaporkan adanya leukopenia, limfositopenia dengan penanda inflamasi yang meningkat termasuk ESR, CRP dan LDH. Kelainan laboratorium lain yang dilaporkan adalah albumin serum yang rendah, peningkatan ALT, kadar glukosa abnormal,

dan peningkatan CPK. Pasien COVID -19 terus-menerus melaporkan beberapa kelainan laboratorium pada pasien dengan penyakit parah. Di antara pasien dengan COVID-19 parah yang menunjukkan badai sitokin telah dilaporkan peningkatan kadar prokalsitonin, feritin, interleukin -2 (IL-2), IL-7, dan tumor necrosis. Demikian pula, pasien COVID-19 parah dengan cedera jantung telah dilaporkan mengalami peningkatan kadar troponin, CK – MB, mioglobin, D – dimer, troponin sensitif tinggi, dan NT pro BNP (Mishra et al., 2021).

Dampak koinfeksi COVID-19 dan TB pada penanda inflamasi dan penanda cedera jantung masih belum diketahui. Temuan yang telah dilaporkan pada pasien TB yang mengembangkan COVID-19 adalah perkembangan multipel, *ground glass opacity* bilateral, dan konsolidasi dengan air *bronchogram*. Di antara pasien dengan TB dan COVID 19, infiltrat paru unilateral terlihat pada 33% pasien dan infiltrat bilateral dilaporkan pada 19% pasien. Temuan CT thorax menunjukkan diagnosis TB paru terdapat kavitas lesi paru. Di antara pasien dengan lesi kavitas bilateral TB telah dilaporkan lebih sering (27%) dibandingkan dengan lesi kavitas unilateral (21%). Pola lain yang telah dilaporkan dalam pencitraan adalah pola milier dan pola kuncup pohon. Pola keterlibatan paru sekunder akibat COVID-19 pada pasien TB terus sama dengan pasien non-TB (Mishra et al., 2021).

Penelitian yang dilakukan Motta et al menggambarkan 2 kohort pasien dengan TB dan COVID 19. Kohort pertama memiliki 49 pasien dari 8 negara dan kohort kedua memiliki 20 pasien rawat inap dengan TB dan COVID-19. 53% dan 85% pasien dari kelompok ini adalah migran. Mereka melaporkan tingkat kematian masing-masing 11,3% dan 14,3% pada pasien. Mereka

melaporkan bahwa kematian lebih mungkin terjadi di antara pasien lanjut usia dengan COVID 19 dan TB. 2 kontributor kematian yang dilaporkan adalah usia > 70 tahun dan adanya > 2 komorbiditas medis. Motta et al menemukan bahwa migran memiliki angka kematian yang lebih rendah, dan mereka menghubungkan hal yang sama dengan usia yang lebih muda dan tidak adanya komorbiditas medis pada pasien. Dalam ketiga penelitian tersebut, TB bukanlah penyumbang utama kematian. Di antara pasien TB dengan kematian yang dilaporkan, COVID-19 berkontribusi terhadap hasil dan kematian terburuk dikarenakan telah tertular COVID-19 melalui transmisi nosocomial. Studi lain melaporkan bahwa kematian COVID-19 jauh lebih tinggi di negara-negara tanpa vaksinasi BCG wajib. Studi ini melaporkan bahwa tujuh negara dengan vaksinasi BCG wajib untuk populasi mereka memiliki angka kematian yang lebih rendah dibandingkan dengan negara-negara yang telah menghentikan pemberian BCG selama dua puluh tahun (Mishra et al., 2021).

Secara umum pasien TB tetap harus patuh menjalani pengobatan TB sampai sembuh. Pasien tetap harus menerapkan protokol kesehatan seperti etiket batuk, praktik hidup sehat dan bersih, rajin mencuci tangan, menjaga jarak dan memakai masker. Pasien tetap diberikan pengobatan anti-TB (OAT) sesuai standar untuk suspek, probable dan pasien terkonfirmasi COVID-19. Prinsip yang dianjurkan adalah pengobatan TB tetap berjalan tanpa pasien harus terlalu sering mengunjungi fasyankes TB untuk mengambil OAT.

a. Pasien suspek dan pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan Gejala Ringan atau Tanpa Gejala

- Pasien diberikan obat sesuai tatalaksana COVID-19 dengan melakukan isolasi diri 14 hari sambil menunggu swab COVID-19
- Pasien TB diberikan sejumlah OAT untuk periode tertentu sehingga stok OAT yang memadai harus disediakan selama isolasi diri atau selama dirawat
- Pemantauan pengobatan dapat diselenggarakan secara elektronik menggunakan metode non tatap muka, misalnya fasilitas video call yang dapat membantu pasien menyelesaikan pengobatan TB mereka
- Pasien TB sensitif obat pada fase pengobatan intensif, pemberian OAT diberikan dengan interval tiap 14-28 hari
- Pasien TB sensitif obat pada fase pengobatan lanjutan, pemberian OAT diberikan dengan interval tiap 28-56 hari
- Pasien TB resisten obat pada fase pengobatan intensif, pemberian OAT oral diberikan dengan interval tiap 7 hari.
- Pasien TB resisten obat pada fase pengobatan lanjutan, pemberian OAT oral diberikan dengan frekuensi tiap 14- 28 hari dengan memperkuat pengawas minum obat (PMO)
- Interval pemberian OAT bisa diperpendek melihat kondisi pasien
- Pasien TB resisten obat yang belum terkonfirmasi COVID-19 namun masih menggunakan terapi injeksi diharapkan tetap melakukan kunjungan setiap hari ke faskes yang ditunjuk dan selalu menggunakan masker. Diupayakan injeksi

dilakukan di Faskes terdekat dari rumah pasien dengan tetap memperhatikan keamanan petugas faskes tujuan

- Pada pasien TB resisten obat yang juga terkonfirmasi COVID-19 dan masih menggunakan terapi injeksi tetap mendapat terapi dari Faskes yang ditunjuk dengan petugas yang mendatangi kerumah pasien atau tempat pasien isolasi diri. Petugas yang memberikan terapi injeksi tetap harus memperhatikan keamanan dengan menggunakan APD yang lengkap dan sesuai standar penanganan COVID-19
  - Pasien suspek yang dirawat inap mendapat OAT sesuai standar
  - Pasien dan keluarganya harus diberikan informasi terkait efek samping dan tanda-tanda bahaya yang mungkin terjadi dan apa yang harus dilakukan jika kondisi tersebut muncul
  - Pasien TB yang masih batuk agar tetap memakai masker baik di rumah maupun saat keluar rumah, dan disarankan untuk memiliki ruang tidur yang terpisah dengan anggota keluarga lainnya
  - Pemberian Terapi Pencegahan TB diberikan 2 bulan sekali dengan kewajiban lapor perkembangan ke petugas kesehatan melalui telepon atau sarana komunikasi lainnya minimal setiap bulan sekali
  - Pasien atau keluarga proaktif menghubungi petugas kesehatan jika ada keluhan atau efek samping obat
- b. Pasien TB Terkonfirmasi COVID-19 dengan gejala sedang dan berat

- Pasien dengan gejala sedang dan berat mendapat OAT sesuai standar di Rumah Sakit tempat pasien dirawat

(Burhan et al., 2020).

### 2.2.9 Obesitas

Obesitas ialah penumpukan lemak yang berlebih akibat ketidakseimbangan energi yang masuk dengan energi yang digunakan dalam waktu lama, sehingga berat badan berlebih. Penderita obesitas memiliki sekresi leptin yang lebih tinggi dan adinopektin yang lebih rendah. Akibatnya, tubuh akan lebih proinflamasi dan memacu terjadinya disfungsi imunitas bawaan dan ketidakseimbangan ini memicu komplikasi pada pasien COVID-19. Pada penelitian dikatakan bahwa peningkatan IMT berbanding lurus dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 karena ACE-2 sebagai reseptor SARS-CoV-2 selain ditemukan di epitel saluran respirasi, juga terdapat pada adiposa. Maka, penderita obesitas akan didapatkan peningkatan ekspresi ACE-2 sehingga mempermudah virus COVID-19 untuk menginfeksi tubuh. Sejalan dengan hal ini, lemak yang berlebih pada penderita obesitas akan meningkatkan infiltrasi makrofag serta produksi sitokin proinflamasi tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  dan interleukin-6 (IL-6) dimana kedua hal ini memudahkan terjadi stress oksidatif dan mengakibatkan gangguan kekebalan tubuh sehingga mudah untuk terinfeksi COVID-19 serta TNF- $\alpha$  dan IL-6 merupakan prediktor keparahan dan kematian akibat COVID-19. Penelitian lain yang mendukung hal ini menyatakan IMT yang meningkat akan berimbas pada dinamika pernafasan, mengurangi volume ekspirasi paksa, serta

kapasitas vital paksa maka hal ini akan mempengaruhi pasien dalam menjaga oksigenasi yang adekuat. Reseptor ACE-2 merupakan bagian dari RAS yang berikatan dengan SARS-CoV-2, ikatan tersebut akan menurunkan ekspresi ACE-2 dan menghambat efek proteksi dari ACE-2 yang berkontribusi menyebabkan terjadinya keparahan pada gejala klinis di area respirasi. Terjadinya ARDS pada pasien COVID-19 disebabkan oleh ketidakseimbangan system RAS, keadaan ini akan menyebabkan timbulnya gejala klinik yang lebih berat dan derajat keparahan lebih tinggi pada pasien COVID-19 dengan komorbid obesitas (Alkautsar, 2021).

Untuk pasien dengan komorbiditas, COVID-19 dapat menyebabkan penyakit pernapasan akut, gagal napas, dan syok septik, dan dalam kasus yang paling parah, ARDS. Obesitas juga telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19. Dalam sebuah studi kohort di Bronx, New York, ditemukan bahwa obesitas berat secara independen dikaitkan dengan kematian rawat inap yang lebih tinggi dan hasil rawat inap yang buruk secara keseluruhan. penelitian di Milan, Italia menemukan bahwa 48 dari 233 pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 yang meninggal memiliki prevalensi obesitas yang jauh lebih tinggi daripada mereka yang selamat. ARDS menyebabkan cedera paru-paru difus akut dan kegagalan pernapasan akut berikutnya, ditandai dengan gangguan pernapasan dan hipoksemia, dan hampir merupakan salah satu konsekuensi paling parah dari COVID-19 (Yu, Rohli, Yang, & Jia, 2021).