

BAB III

PEMBAHASAN

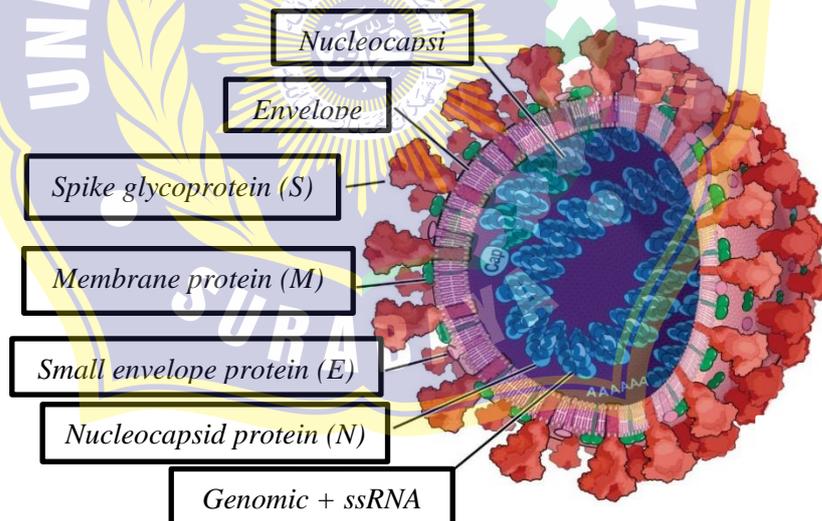
3.1 Virus Corona

Virus Corona merupakan virus RNA untai positif tunggal yang tidak tersegmentasi; virus ini merupakan salah satu kelompok virus terbesar, SARS-CoV-2 sendiri termasuk dalam famili *Coronaviridae*, dengan sub-famili *Orthocoronaviridae*, genus *Betacoronavirus*, sub genus *Sarbecovirus*, dan termasuk dalam spesies *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV) (Pradesh, *et al.*, 2020). Sebelum terjadinya COVID-19 yang diakibatkan oleh SARS-CoV-2 sudah ada 6 jenis virus Corona yang diketahui dapat menginfeksi manusia yaitu NL63 dan 229E (dari genus *alphacoronavirus*), OC43 (dari genus *betacoronavirus*), HKUI, *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), dan SARS-CoV (Susilo, *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 sendiri juga diketahui dapat ditularkan melalui hewan (zoonosis) yang awalnya dicurigai ditularkan melalui pasar hewan di China.

COVID-19 pertama kali di temukan di Wuhan Tiongkok pada tanggal 31 Desember 2019, penyakit ini terjadi peningkatan setiap harinya di China dan mulai memuncak di antara akhir Januari dan awal Februari 2020. Virus ini memiliki tingkat penularan yang sangat cepat, COVID-19 pertama dilaporkan di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020 sejumlah dua kasus dan data pada tanggal 31 Maret 2020 kasus yang telah terkonfirmasi sejumlah 1.528 kasus dan 136 kasus kematian di Indonesia. Tingkat mortalitas COVID-

19 di Indonesia sebesar 8,9% dimana angka ini merupakan yang tertinggi di Asia Tenggara (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2020; WHO, 2020).

SARS-CoV-2 merupakan jenis baru dari virus Corona, dimana virus ini termasuk virus Corona tipe ketujuh yang ditemukan oleh manusia. Struktur genom virus memiliki pola seperti virus Corona pada umumnya yaitu betacoronavirus. Sekuens genom dari SARS-CoV-2 hampir menyerupai dengan SARS-CoV dan MERS-CoV serta secara pohon evolusi sama dengan SARS-CoV dan MERS-CoV tetapi tidak tepat sama (Burhan, *et al.* 2020). Berdasarkan urutan genom SARS-CoV-2 diketahui bahwa virus ini dapat menginfeksi kelelawar, yang kemudian bermutasi dan menginfeksi manusia (Fani, *et al.*, 2020).



Gambar 3.1 Struktur Virus SARS-CoV-2

Sumber: Bergmann, C. C., & Silverman, R. H. (2020). COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies.

Gambaran ini merupakan morfologi ultrastruktural yang dimiliki oleh COVID-19, di jelaskan oleh *Center for Diseases Control and Prevention*

(CDC) pusat pengendalian dan pencegahan penyakit. Dapat diperhatikan terdapat gambaran seperti paku yang menghiasi permukaan luar virus, sehingga memberikan tampilan korona yang mengelilingi virion, saat dilihat menggunakan mikroskop elektron secara mikroskopis. Virus ini diidentifikasi sebagai penyebab wabah COVID-19 (CDC, 2020).

Partikel virus Corona berbentuk bulat atau elips, biasanya pleimorfik dengan diameter sekitar 60 – 140 nm. Virus ordo *Nidovirales* tidak bersegmen, mempunyai kapsul, memiliki genom RNA sangat panjang, dan virus positif RNA (Ortiz-prado, *et al.*, 2020). Struktur virus Corona membentuk seperti kubus dengan protein S atau *spike protein* yang berlokasi di permukaan virus, protein S adalah salah satu struktur utama untuk penulisan gen, dan merupakan protein antigen utama virus. Protein S ini berperan dalam penempelan dan masuknya virus ke dalam sel host (Ke, 2019).

3.2 Penyakit COVID-19

COVID-19 adalah satu penyakit yang penyebarannya sangat cepat, yang ditularkan melalui saluran pernapasan bisa secara kontak langsung maupun tidak langsung. Beberapa penelitian menyatakan, COVID-19 ini ditularkan dari manusia ke manusia melalui percikan batuk atau bersin (droplet). Masa inkubasi terjadi pada umumnya antara 2-14 hari (Acter, *et al.*, 2020). Manifestasi klinis COVID-19 memiliki spektrum yang luas mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan dan gejala yang terlihat (simtomatik). Gejala simtomatik yang timbul berupa demam, batuk, flu, dan

kesulitan pernapasan, selain itu biasanya disertai dengan diare, mialgia, dispnea, dan gangguan pernapasan lainnya (Peng, 2020).

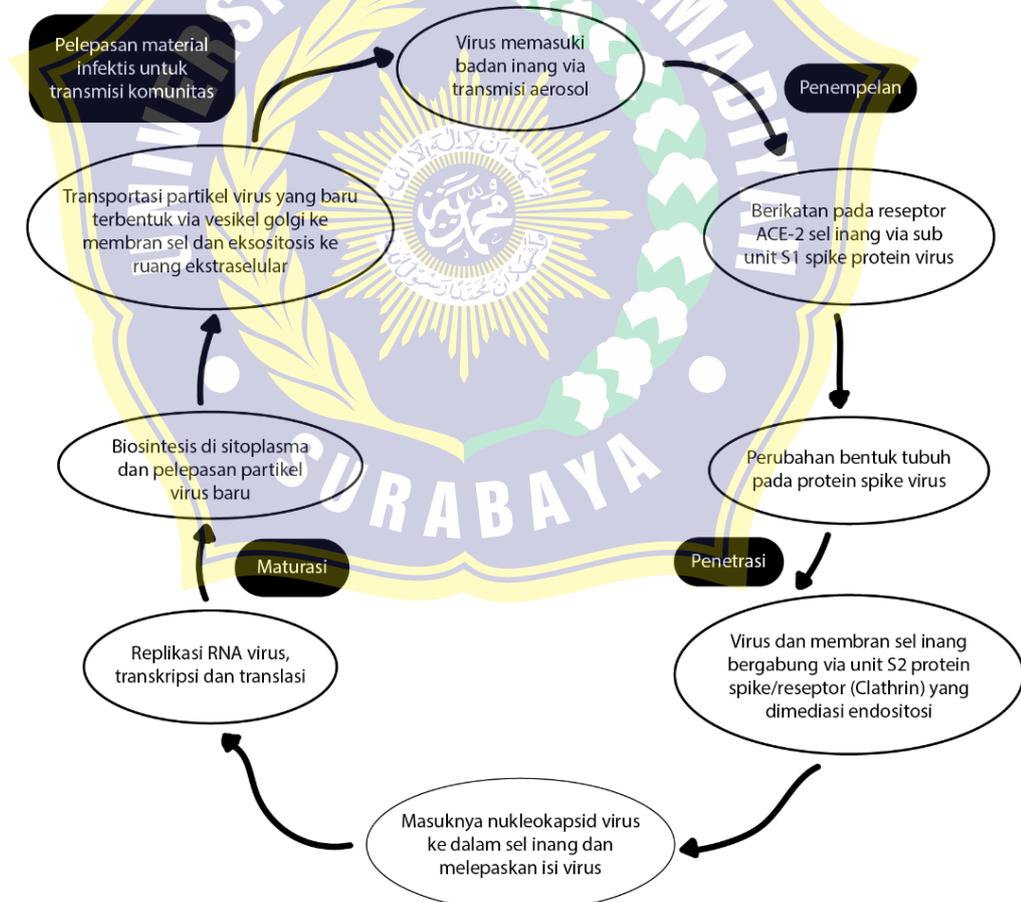
Faktor risiko dari infeksi SARS-CoV-2 yaitu penyakit diabetes melitus, hipertensi, perokok aktif, dan jenis kelamin laki-laki. Jenis kelamin terjadi lebih banyak pada laki-laki dibanding perempuan dikarenakan oleh penggunaan rokok aktif yang tinggi. Biasanya pada pasien diabetes melitus, hipertensi, dan perokok, diduga terjadi peningkatan ekspresi reseptor ACE2 (Susilo, *et al.*, 2020).

3.3 Patogenesis COVID-19

Virus ini dapat ditularkan melalui droplet dari saluran pernapasan dan aerosol, saat virus ini masuk ke tubuh seseorang, virus ini akan langsung berikatan dengan reseptor dan masuk ke dalam sel melalui proses endositosis atau fusi membran; reseptor yang dapat berikatan dengan SARS-CoV-2 merupakan *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE-2) yang sangat banyak dikeluarkan oleh sel epitel paru. Saat virus sudah memasuki sel epitel alveolus paru, inti virus berupa RNA akan dikeluarkan dan terjadi proses replikasi serta pembentukan RNA yang baru, kemudian RNA akan dilapisi oleh nukleokapsid dan dikeluarkan ke ruang ekstra seluler sebagai virus baru yang siap menginfeksi sel lainnya seperti yang telah disajikan pada gambar 3.2 (Parasher, 2021).

Pada gambar 3.3 telah dibahas mengenai patofisiologi saat seseorang mulai terinfeksi SARS-CoV-2, dikatakan bahwa virus yang masuk melalui droplet atau pun aerosol akan berikatan pada sel epitel hidung pada saluran

pernapasan atas yang merupakan pintu masuk utama virus sehingga dapat berikatan dengan ACE-2, biasanya masa inkubasi SARS-CoV-2 sejak mulai terpapar dan timbul gejala dapat berlangsung sejak 2 hingga 14 hari; sejak virus mulai menginfeksi saluran napas atas gejala berupa demam, malaise, dan batuk kering dapat muncul. Saat virus mulai menginvasi saluran napas bawah tepatnya saat virus sudah memasuki sel epitel alveolus paru, virus akan bereplikasi lebih banyak lagi, hal tersebut akan menyebabkan badai sitokin dimana apabila seseorang mengalami hal tersebut akan menunjukkan gejala yang lebih parah seperti *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), gagal napas, sepsis, atau gangguan pada organ lainnya (Parasher, 2021).

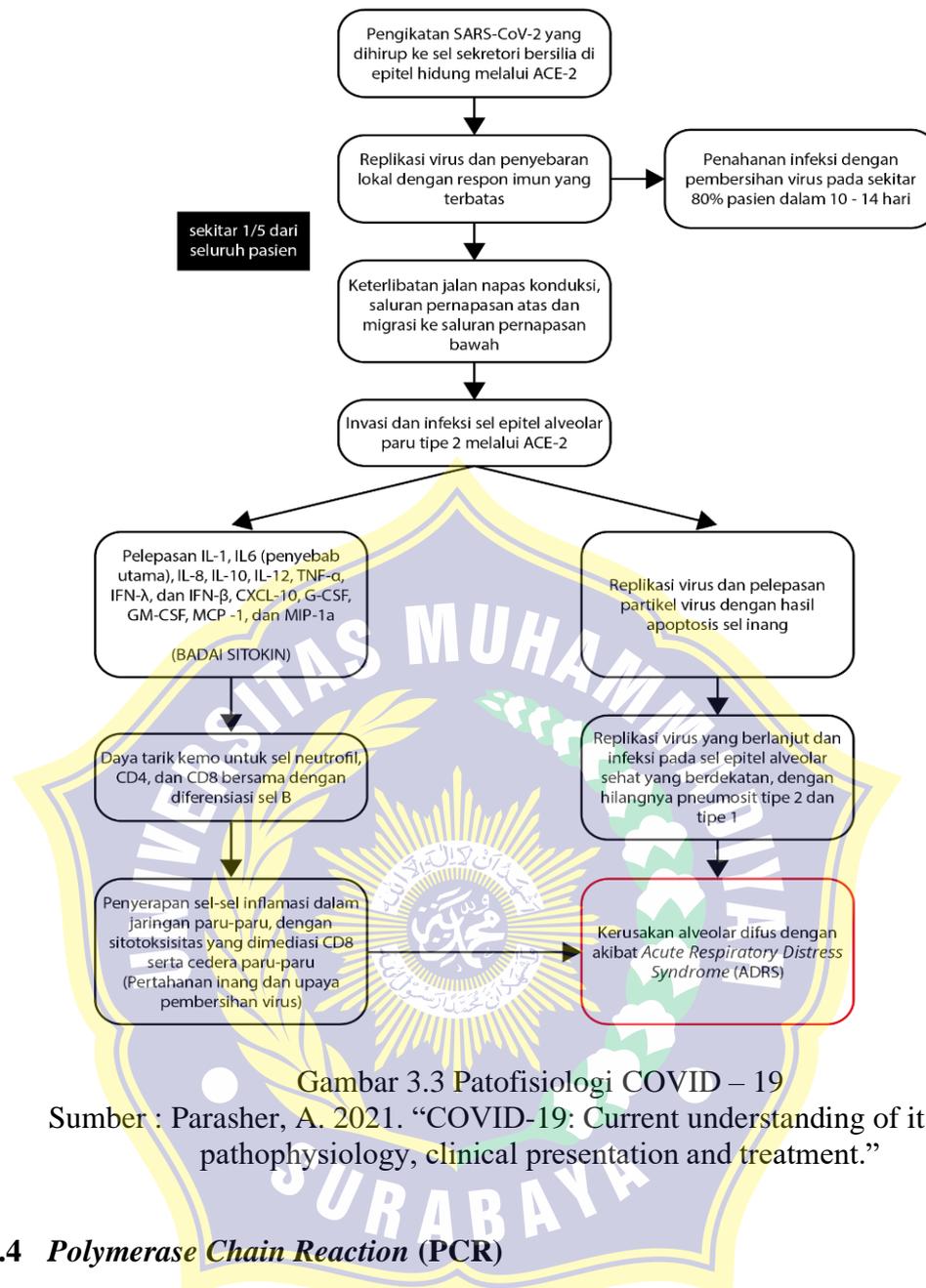


Gambar 3.2 Siklus hidup SARS-CoV-2

Sumber: Parasher, A. 2021. "COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment."

Pada seorang perokok, risiko terinfeksi SARS-CoV-2 akan semakin meningkat, hal ini disebabkan oleh beberapa hal seperti interaksi tangan dan mulut saat merokok yang dapat meningkatkan risiko penularan virus, selain itu nikotin dan paparan asap rokok dapat meningkatkan ekspresi ACE-2 di paru-paru sehingga SARS-CoV-2 akan lebih mudah untuk berikatan dan menginfeksi sel epitel paru; seorang perokok juga akan mengalami peningkatan inflamasi paru-paru, stres oksidatif, gangguan pada sistem imun, pengeluaran lendir yang berlebih, serta kerusakan pada paru-paru yang akan mempermudah invasi SARS-CoV-2 serta memperparah gejala saat terinfeksi virus yang menyerang paru-paru (Russo, *et al.*, 2020; Sifat, *et al.*, 2020; Clift, *et al.*, 2021).





Gambar 3.3 Patofisiologi COVID – 19

Sumber : Parasher, A. 2021. "COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment."

3.4 Polymerase Chain Reaction (PCR)

PCR merupakan suatu teknik yang melibatkan beberapa tahap yang berulang (siklus) dan pada setiap siklus terjadi duplikasi jumlah target DNA untai ganda. Metode ini dikembangkan pertama kali oleh Kary B. Mulis pada tahun 1985 (Yustinadewi, *et al.*, 2018). Ada tiga tahapan penting dalam proses PCR yang melibatkan banyak siklus yang masing-masing terdiri dari tiga tahap berurutan, yaitu pemisahan (denaturasi) rantai DNA *template*,

penempelan (*annealing*) pasangan primer pada DNA target dan pemanjangan primer (*extension*) atau polimerisasi yang dikatalisis oleh DNA polimerase (Joshi dan Deshpande, 2011).

Teknik PCR terbagi menjadi dua yaitu PCR konvensional dan PCR *real time*. Teknik PCR dapat digunakan untuk mendeteksi sampel RNA maupun DNA (Jung, *et al.*, 2013). Prinsip dari teknik PCR adalah memperbanyak bagian spesifik dengan enzim DNA polimerase yang diinisiasi oleh pelekatan primer dengan menghubungkan deoksiribonukleotida trifosfat dalam reaksi termal (Feranisa, 2016). Untuk mendeteksi RNA, DNA dan cDNA, PCR *real time* lebih banyak digunakan karena teknik ini memiliki sensitivitas yang tinggi. Di samping itu pengujian PCR *real time* memiliki lebih banyak keunggulan seperti lebih sedikit risiko kontaminasi silang, lebih dinamis, dan dapat melakukan lebih banyak pengujian pada pengaplikasiannya jika dibandingkan dengan PCR konvensional (Hewajuli dan Dharmayanti, 2014). Namun demikian, PCR *real time* juga mempunyai kelemahan yaitu memerlukan peralatan dan reagen yang mahal serta pemahaman teknik yang benar untuk hasil yang akurat (Jung, *et al.*, 2013).

Seiring dengan kemajuan teknologi, pengembangan teknik PCR konvensional pun telah banyak digunakan terutama digunakan untuk mendeteksi keberadaan material genetik dari sel, bakteri atau virus dengan cara memperbanyak materi genetik virus di dalam sampel, menggunakan semi kuantitatif RT-PCR (Hewajuli dan Dharmayanti, 2014). Menurut WHO (*World Health Organization*), RT-PCR merupakan metode standar yang

digunakan untuk mendiagnosis COVID-19. Dalam tes diagnostik molekuler RT-PCR menargetkan berbagai gen SARS-CoV-2 yaitu nukleokapsid (N), ORF1b atau ORF8, *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRP), protein spike (P), dan gen amplop (E) (Isnaeni, 2020). Berikut merupakan salah satu gambaran alat RT-PCR untuk mendeteksi SARS-CoV-2.



Gambar 3.4 Alat RT-PCR SARS-CoV-2

Sumber : Presentasi Direktur P2PML, Ditjen P2P Kemenkes RI, Strategi Percepatan Diagnosis COVID-19 di Indonesia

Meskipun RT-PCR merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk mendeteksi infeksi SARS-CoV-2 karena kemampuan alatnya yang mampu memeriksa dalam jumlah banyak dalam satu waktu, tetapi RT-PCR memiliki beberapa kelemahan yaitu membutuhkan peralatan dan biaya pemeriksaan yang mahal, personel laboratorium yang terlatih (Bai, *et al.*, 2020).

3.5 Spesimen yang Digunakan pada RT-PCR untuk Diagnosis COVID-19

Menurut He, *et al.*, (2020) hasil dari pemeriksaan RT-PCR juga akan bergantung pada sumber spesimen yang, pada penelitian dengan jumlah 200 subjek yang dilakukan oleh Dogan, *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa

sensitivitas RT-PCR dari swab nasofaring lebih tinggi dibandingkan dengan RT-PCR dari air liur (83% dan 63%); penelitian lain dengan subjek yang lebih besar (405 subjek) didapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas air liur sebesar 89,94% dan 95% dengan RT-PCT sebagai *gold standard*; studi lain bahkan memberikan nilai *positive rate* yang lebih rendah yaitu 49,2% (Liu, *et al.*, 2020; Bakshi, *et al.*, 2022). Hal tersebut dapat disebabkan oleh jumlah konsentrasi virus yang sedikit pada air liur, selain itu pengumpulan air liur melalui cara membatukkan air liur menurunkan angka *positive rate* dibandingkan dengan cara meludah; saat melakukan pemeriksaan RT-PCR menggunakan air liur seing kali menghasilkan nilai yang invalid, hal itu dapat disebabkan oleh kesalahan dari pengambilan sampel menggunakan pipet secara otomatis pada mesin RT-PCR; terlebih lagi masih belum ada konsensus yang menyatakan berapa lama setelah onset dapat diteksi pada air liur, hanya terdapat data bahwa pengambilan sampel melalui air liur masih positif apabila dilakukan pada hingga hari ke-7 dari awal onset (Okoturo dan Amure, 2022).

Swab nasofaring masih menjadi pilihan utama dalam pemeriksaan RT-PCR untuk diagnosis COVID-19, selain karena mudah dilakukan serta harga yang terjangkau swab nasofaring dapat menghilangkan terjadinya bias seperti pada spesimen yang berasal dari air liur (perbedaan sensitivitas dari pengambilan melalui cara membatukkan dan meludahkan); pemeriksaan pada awal onset juga direkomendasikan pada pemeriksaan menggunakan swab nasofaring, selain itu pengambilan sampel juga harus dilakukan oleh tenaga profesional dengan cara memasukkan secara

horizontal, sejajar dengan langit-langit mulut, hingga tidak mungkin dilakukan pengusapan lebih dalam; kapas harus diputar dan dibiarkan selama beberapa detik agar cairan dapat menyerap secara signifikan (Marnando, *et al.*, 2022); hal tersebut juga didukung oleh penelitian Ferte, *et al.*, (2021) yang menyatakan bahwa sensitivitas dan spesifisitas RT-PCR menggunakan spesimen swab nasofaring sebesar 93.3% dan 99.9%.

Bronchoalveolar Lavage (BAL) merupakan metode untuk diagnosis infeksi pada paru-paru terutama pada pasien dengan keadaan supresi sistem imun, selain itu BAL dapat mendeteksi infeksi yang disebabkan oleh bakteri, virus, serta jamur; dalam diagnosis COVID-19 menggunakan BAL menjadi sangat menguntungkan karena SARS-CoV-2 akan berikatan dengan ACE-2 yang banyak ditemukan pada sel alveolus, pemeriksaan menggunakan spesimen BAL sangat direkomendasikan pada pasien COVID-19 bergejala namun memiliki hasil RT-PCR nasofaring yang negatif; hal tersebut dibuktikan dengan sebuah penelitian berskala besar yang menyatakan bahwa pemeriksaan RT-PCR menggunakan BAL memiliki *positive rate* 100% (Agrawal, *et al.*, 2022; Liu, *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 memiliki potensi menular melalui transmisi fekal-oral, untuk itu beberapa peneliti mencoba untuk melakukan pemeriksaan RT-PCR menggunakan feses sebagai spesimennya dalam diagnosis COVID-19, dinyatakan bahwa RNA dari SARS-CoV-2 dapat terdeteksi hingga 70 hari sejak onset atau sejak terdiagnosis positif COVID-19, hal tersebut juga didukung dengan tingginya sekresi ACE-2 pada usus halus, dimana ACE-2 merupakan reseptor yang berikatan dengan SARS-CoV-2, namun pada

kenyataannya pemeriksaan menggunakan feses sebagai specimen memberikan hasil negative pada onset awal dengan sensitivitas sebesar 43% (Doorn, *et al.*, 2020).

Beberapa peneliti juga mencoba menggunakan darah dan urine sebagai specimen dalam pengujian menggunakan RT-PCR, namun kedua sampel tersebut memberikan hasil dengan nilai sensitivitas yang sangat rendah yaitu 1% pada darah dan 0% pada urine; oleh karena itu pemeriksaan menggunakan darah dan urine tidak direkomendasikan dalam diagnosis COVID-19 (Bwire, *et al.*, 2020).

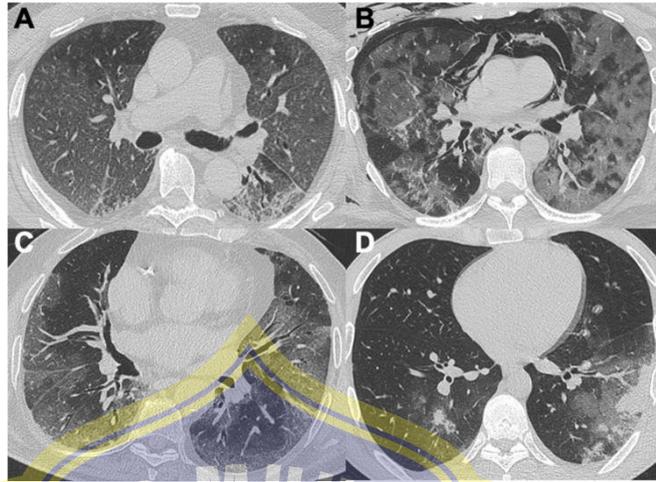
Tabel 3.1 Jenis spesimen dan *positive rate* (Bwire, *et al.*, 2020)

Jenis Spesimen	Positive Rate
BAL	93% (14/15)
Sputum	72% (72/104)
Swab nasal	63% (5/8)
Biopsi sikat bronkoskop	46% (6/13)
Swab nasofaring	32% (126/398)
Feses	29% (44/153)
Darah	1% (3/307)
Urine	0% (0/72)

3.6 CT scan untuk Diagnosis COVID-19

Computed tomography scan merupakan pemeriksaan yang dilakukan untuk melakukan pencitraan pada tubuh seseorang agar dapat memudahkan dokter dalam menegakkan diagnosis dan memberikan terapi kepada pasien; prinsip dari alat ini adalah menggunakan sinar-X polikromatik energi tunggal, namun pada alat ini didapatkan hasil diagnostic *cross-sectional* 3 dimensi yang beresolusi tinggi; keunggulan dari CT scan adalah dapat memberikan gambaran berupa irisan-irisan pada seluruh bagian tubuh dan tidak terbatas pada beberapa organ saja, selain itu seiring dengan perkembangan zaman, CT

scan dapat memperlihatkan aliran darah, kandungan mineral tulang, serta pencitraan kontinu, dan masih banyak lagi (Wahyuni dan Amalia, 2022).



Gambar 3.5 Gambaran *Ground-glass Opacity* pada pasien COVID-19 (Cozzi, et al., 2021)

Dalam mendiagnosis COVID-19 beberapa dokter melakukan pemeriksaan CT *scan* pada area toraks/dada terutama pada daerah dengan insidensi dan prevalensi COVID-19 yang tinggi; para peneliti menemukan gambaran radiologis berupa *Ground-Glass Opacities* (GGO) yang menunjukkan bahwa seseorang telah terinfeksi COVID-19 (Falaschi, et al., 2020).

3.7 Sensitivitas dan Spesifisitas PCR Terhadap COVID-19

Pada penelitian yang dilakukan Ferte, et al., (2021) ditemukan bahwa sensitivitas dari pemeriksaan antigen hanya mencapai 63,5 % dan spesifisitas sebesar 100%, sedangkan pada pemeriksaan RT-PCR didapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas sebesar 93,3% dan 100%.

Penelitian yang dilakukan He, et al., (2020) di China menunjukkan bahwa RT-PCR memiliki sensitivitas yang lebih tinggi (79%) dibandingkan

sensitivitas yang dimiliki CT *scan* toraks (77%), selain itu spesifisitas RT-PCR juga memiliki nilai yang lebih tinggi (100%) dibandingkan dengan spesifisitas CT *scan* toraks (96%), akurasi pada pemeriksaan COVID-19 juga lebih tinggi jika menggunakan RT-PCR (92%) dibandingkan dengan CT *scan* toraks yang hanya memiliki akurasi sebesar 88%; namun perlu diingat bahwa akurasi dari RT-PCR juga dapat dipengaruhi oleh *viral load* di saluran pernapasan, sumber spesimen, prosedur dan waktu melakukan sampling, *quality control* pemeriksaan, dan kemampuan dari alat tes itu sendiri, hal tersebut juga didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Kesteren, *et al.*, (2020) bahwa alat pemeriksaan RT-PCR dari tiap produsen memiliki tingkat efisiensi yang berbeda-beda, pada penelitian tersebut didapatkan alat RT-PCR *Biopharm AG* memiliki tingkat efisiensi tertinggi; di lain sisi, CT *scan* toraks juga memiliki kelemahan karena hasil pemeriksaan COVID-19 menggunakan CT *scan* toraks dapat tumpang tindih dengan jenis pneumonia virus lainnya, selain itu pada pasien COVID-19 dengan gejala ringan pneumonia bisa saja tidak muncul, sehingga hal tersebut dapat mempengaruhi spesifisitas CT *scan* toraks; pada penelitian ini juga ditunjukkan bahwa kombinasi diagnosis menggunakan RT-PCR yang diikuti dengan CT *scan* toraks dapat meningkatkan sensitivitas dari 74% hingga 94%.

Metode dalam melakukan RT-PCR juga dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan, sebuah studi menunjukkan bahwa pemeriksaan menggunakan metode Multiplex qRT-PCR dapat memberikan hasil dengan sensitivitas dan spesifisitas sebesar 100% dengan sangat konsisten (Petrillo, *et al.*, 2020).

Studi lain di China menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang sangat signifikan antara sensitivitas RT-PCR pada hari pertama pasien diperiksa dan CT *scan* toraks pada hari ke-3 atau lebih (71% dan 98%) (Fang, *et al.*, 2020); pada penelitian ini mungkin dapat terjadi bias karena pemeriksaan RT-PCR dan CT *scan* toraks tidak dilakukan di hari yang sama, selain itu juga terdapat perbedaan sumber spesimen dimana sampel 45 pasien diambil melalui swab tenggorokan dan 6 pasien diambil melalui sputum, penelitian tersebut juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Fu, *et al.*, (2020) dimana tingkat sensitivitas CT *scan* toraks (85,9%) lebih tinggi dibandingkan dengan sensitivitas RT-PCR (56,3%) pada fase awal (hari 1 – 2); seperti yang sudah disebutkan pada penelitian He, *et al.*, (2020) bahwa hasil RT-PCR dapat dipengaruhi oleh prosedur dan waktu melakukan sampling serta sumber spesimen.

Sebuah studi lain dengan 87 subjek penelitian yang terdiri dari 36 pasien positif COVID-19 dan 51 pasien non COVID-19 mendapatkan hasil berupa tingkat sensitivitas yang lebih tinggi pada CT *scan* toraks (97,2%) dibandingkan dengan RT-PCR (84,6%); pada penelitian ini terdapat 1 pasien yang dinyatakan positif COVID-19 namun memiliki hasil CT *scan* toraks yang negatif, peneliti juga mengkhawatirkan terjadinya *false negative* dari hasil RT-PCR sehingga peneliti menyarankan agar pasien dengan hasil CT *scan* toraks positif dan RT-PCR negatif untuk diisolasi dan dilakukan pemeriksaan RT-PCR ulang (Long, *et al.*, 2020). Hal serupa juga ditemukan oleh Ai, *et al.*, (2020) bahwa CT *scan* toraks memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dari RT-PCR, penelitian ini melibatkan 1.014 subjek dimana 601

subjek (59%) dinyatakan positif menggunakan metode RT-PCR sedangkan 888 subjek (88%) dinyatakan positif saat menggunakan metode CT scan toraks dari 601 subjek yang dinyatakan positif menggunakan RT-PCR 580 subjek (97%) juga dinyatakan positif saat diperiksa menggunakan CT scan toraks, di lain sisi 413 subjek yang dinyatakan negatif menggunakan RT-PCR, sebanyak 308 (75%) dinyatakan positif saat diperiksa menggunakan CT scan toraks; dengan hasil RT-PCR sebagai referensi didapatkan nilai sensitivitas CT scan toraks adalah 97%, sedangkan untuk spesifisitas dan akurasinya sebesar 25% dan 68%; penelitian tersebut juga menyatakan bahwa gambaran infeksi di paru-paru menggunakan CT scan toraks menjadi negatif lebih cepat sebelum hasil RT-PCR menjadi negatif. Hal serupa juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Asghari, *et al.*, (2022) dimana sensitivitas dari CT scan toraks lebih tinggi (94,47%) dibandingkan pemeriksaan RT-PCR sebagai *gold standard*, namun pada penelitian itu CT scan toraks memiliki spesifisitas yang sangat rendah (24,71%) jika dibandingkan dengan RT-PCR.