

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Coronavirus*

2.1.1 Definisi

Pada akhir 2019 ditemukan virus baru seperti pneumonia yang belum diketahui penyebabnya, virus ini pertama kali diberi nama *novel coronavirus* (2019-nCov) (Song et al., 2020). Selanjutnya WHO mengganti nama 2019-nCov menjadi SARS-CoV-2 dengan nama COVID-19 yang dapat menyerang hewan atau manusia (Levani et al., 2021). COVID-19 berasal dari kelompok *Coronaviridae*, yaitu *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS-CoV) (Iskandar, 2021). Virus ini mempunyai RNA beruntai tunggal dan dapat terus bermutasi.

2.1.2 Epidemiologi

Laporan terjadinya wabah COVID-19 pertama kali ditemukan di Kota Wuhan, Cina pada bulan Desember 2019. Selanjutnya, WHO menyatakan COVID-19 sebagai pandemi pada 11 Maret 2020 (Sharma et al., 2021).

Virus ini menyebar ke seluruh dunia dan ditetapkan pandemi oleh WHO pada tahun 2020. Di Indonesia, kejadian pandemi COVID-19 sudah mencapai tiga gelombang, hal ini dikarenakan beragamnya variasi COVID-19 akibat mutase virus. Gelombang pertama didominasi oleh varian alpha yang puncak kejadiannya pada juli 2021, yang kedua didominasi oleh varian beta pada Januari 2021, dan ketiga didominasi varian delta pada Agustus 2021 (Bangsa, 2022).

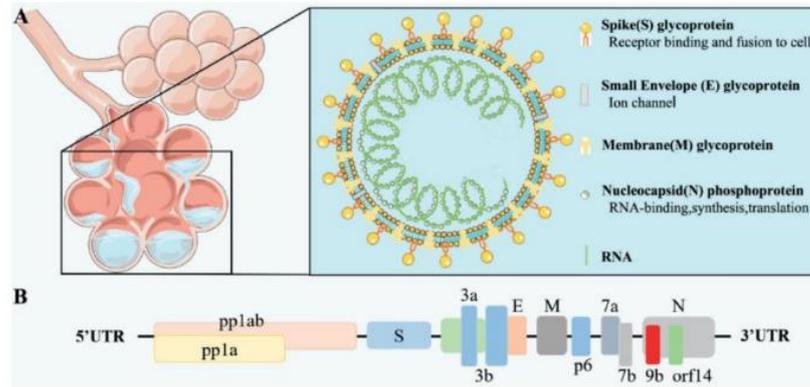
COVID-19 terus bermutasi, hingga tahun 2022 dilaporkan adanya varian baru, yaitu omicron. Provinsi Jawa Timur termasuk peringkat kelima dengan kasus aktif COVID-19 tertinggi (Annur, 2022). Menurut data dari kemkes.go.id kota di Jawa Timur yang menduduki konfirmasi kasus positif COVID-19 terbanyak adalah Surabaya yaitu 2.974 pasien. Perkembangan kasus nasional hingga tanggal 05 maret 2023, kasus positif maupun kasus aktif COVID-19 mengalami penurunan. Namun, di Jawa timur jumlah positif COVID-19 meningkat dengan penurunan kasus meninggal (Per, 2023).

Penelitian yang dilakukan Lan Wang, dkk melaporkan penyakit komorbid yang banyak menjadi faktor risiko rawat inap dan kematian pada pasien COVID-19 adalah hipertensi (40,8%), diabetes (16%), dan penyakit kardiovaskular (15,7%) (Hidayati & Adnan, 2023).

2.1.3 Etiologi

Penyebab infeksi COVID-19 merupakan virus yang termasuk dalam ordo *Nidovirales* yang termasuk family *coronavirus* dari genus *Beta Coronavirus*, yaitu SARS-CoV-2 (Ambar, 2021). Virus ini memiliki 4 struktur protein utama, yang pertama yaitu S (glikoprotein) yang berfungsi sebagai masuknya partikel virion infeksius ke dalam sel melalui interaksi dengan berbagai reseptor sel inang, protein M (membran) yang berfungsi sebagai nukleokapsid yang berperan sebagai pusat perakitan *coronavirus*, protein E (envelop) yang berfungsi sebagai polipeptida membran integral kecil yang berperan untuk viroporin atau saluran ion, dan protein N (nukleokapsid) yang berfungsi untuk pembentukan kompleks dengan genom virus dan meningkatkan efisiensi transkripsi virus. Tidak hanya 4 struktur protein

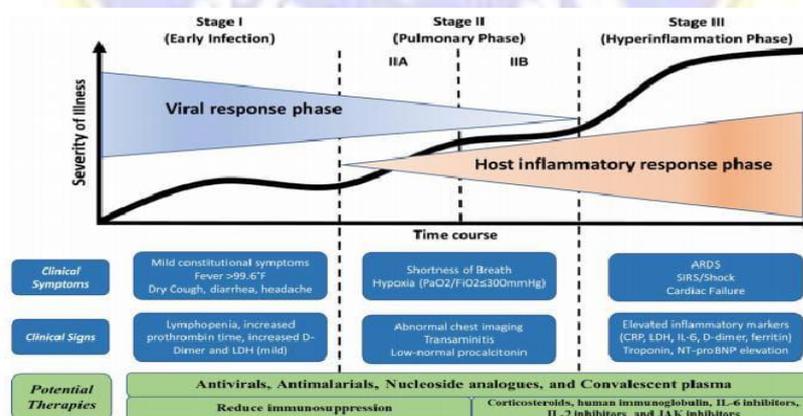
utama, tetapi juga terdapat 16 protein non-struktural yang terdapat dalam virus tersebut (Minggu et al., 2021).



Gambar 2. 1 Struktur virus SARS-CoV 2 (Subkhan, 2020)

2.1.4 Patogenesis

Infeksi yang disebabkan virus SARS-CoV2 dapat dibagi menjadi tiga fase, yang pertama fase tanpa gejala dengan atau tanpa virus yang terdeteksi, kedua yaitu fase gejala yang tidak parah dengan keterlibatan saluran napas bagian atas, dan fase yang ketiga adalah penyakit berat yang berpotensi mematikan dengan hipoksia, infiltrasi (ground glass) di paru-paru. Selanjutnya virus ini dapat berkembang menjadi sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) (Nile et al., 2020).



Gambar 2. 2 Fase Patogen COVID-19 dan target terapi (Nile et al., 2020)

2.1.5 Manifestasi Klinis

Sebagian orang terinfeksi COVID-19 tidak menunjukkan gejala, biasanya pasien dengan gejala ringan akan sembuh setelah 1 minggu. Gejala COVID-19 yang paling umum adalah gangguan pada pernapasan, misalnya batuk, sesak napas, sakit tenggorokan, hemoptisis atau batuk darah, nyeri dada. Selain itu dapat terjadi gangguan gastrointestinal (diare, mual, muntah) dan gangguan neurologis (kebingungan dan sakit kepala) (Levani et al., 2021). Pada kasus berat akan mengalami ARDS, sepsis dan syok septik, gagal multiorgan, termasuk gagal ginjal atau gagal jantung akut hingga berakibat kematian (Basuki et al., 2021).

Pada pemeriksaan fisik, tahapan awal kesadaran pasien dapat dalam keadaan *composmentis*, biasanya penurunan kesadaran terjadi pada pasien COVID-19 dengan klasifikasi berat. Umumnya, terdapat peningkatan pada laju pernafasan, frekuensi nadi, dan suhu. Untuk tekanan darah bisa menurun atau tetap dalam batas normal. Pemeriksaan fisik toraks sering kali didapatkan retraksi otot pernapasan, fremitus meningkat, redup pada bagian konsolidasi, suara napas, bronkovesikuler atau bronkial, atau ronki kasar (Morfi, 2020).

2.1.6 Faktor Risiko

Karakteristik pasien yang dapat memicu risiko terkena COVID-19 seperti pasien usia lanjut dengan memiliki riwayat penyakit komorbid memiliki faktor risiko lebih besar terinfeksi SARS-CoV-2. Pasien positif COVID-19 dengan usia lebih dari 60 tahun, juga memiliki risiko kematian yang tinggi dengan presentase (12.15%) terutama pada perempuan (Per, 2021). Hal ini bisa memicu peningkatan reseptor ACE2 (Hidayani, 2020). Penggunaan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) juga bisa menjadi faktor risiko terinfeksi SARS-CoV-2. Selain itu, keadaan

imunopresif sistemik yang terjadi pada penderita kanker diakibatkan pembedahan dan kemoterapi menjadi lebih rentan terkena COVID-19. Menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), faktor risiko yang sangat berpengaruh yaitu terjadinya kontak langsung dengan penderita COVID-19 (Levani et al., 2021).

2.1.7 Diagnosis

Identifikasi virus SARS-CoV-2 dapat menggunakan metode *Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), CRISP-top, LAMP, ELISA, LFA, LEAD, Serologi/Rapid, GeNose, dan Colorimetric Sensors. Masing-masing metode yang digunakan memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang baik, yaitu RT-PCR (97,3%/97,5%), LAMP (87,0%/98,5%), dan ELISA (94,5%/99,4%) (Reisya Nabila et al., 2022).

Pencitraan diagnostik yang dilakukan seperti, *computerized tomography scan* (CT scan) dan *rontgen* dada. Pada CT scan umumnya ditemukan ground-glass parenkim paru bilateral dan kekeruhan paru konsolidasi (Sutrisno et al, 2021). Selanjutnya, pada foto toraks dapat ditemukan gambaran seperti opasifikasi ground-glass, infiltrat, penebalan peribronkial, konsolidasi fokal, efusi pleura, dan atelectasis (Basuki et al., 2021).

2.1.8 Klasifikasi Berdasarkan Beratnya Kasus COVID-19

Derajat keparahan kasus COVID-19 dibedakan menjadi:

1. Tanpa gejala
 - a. Manifestasi klinis: Pasien dengan kondisi ini tidak ditemukan gejala
 - b. Penjelasan: Kondisi ini termasuk klasifikasi paling ringan
2. Ringan

- a. Manifestasi klinis: Tidak menggambarkan adanya infeksi pneumonia virus maupun kekurangan oksigen.
 - b. Penjelasan:
 - a) Gejala: Demam, batuk, fatigue, anoreksia, dispnea, dan mialgia.
 - b) Gejala lain: Diare, sakit kepala, mual, muntah, sakit tenggorokan, hidung tersumbat, anosmia, ageusia.
 - c) Status oksigenasi: $>95\%$ dengan udara ruangan.
3. Sedang
- a. Manifestasi klinis: pneumonia tidak berat
 - b. Penjelasan:
 - a) Gejala: demam, batuk, sesak, napas cepat.
 - b) Tidak ada tanda tanda pneumonia berat (status oksigenasi $> 93\%$ dengan udara ruangan)
 - c) Frekuensi nafas: $> 30x/\text{menit}$
4. Berat
- a. Manifestasi klinis: Pneumonia
 - b. Penjelasan: Demam, batuk, sesak, napas cepat
 - a) Ditambah satu dari: frekuensi napas $> 30 x/\text{menit}$, distres pernapasan berat, atau $\text{SpO}_2 < 93\%$ pada udara ruangan.
5. Kritis
- a. Manifestasi klinis: ARDS, sepsis dan syok sepsis
 - b. kondisi lainnya yang membutuhkan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopresor (PDPI et al., 2020).

2.2 Diabetes Mellitus

2.2.1 Diabetes Mellitus

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang disebabkan adanya gangguan kerja insulin dalam penyerapan glukosa (Roeroe et al., 2021). Penyakit ini timbul pada seseorang dengan kumpulan gejala karena peningkatan kadar glukosa dalam darah secara terus menerus. DM termasuk pembunuh nomor empat di dunia dengan tingkat keparahan yang meningkat dalam dua puluh tahun terakhir dan kebanyakan orang tidak menyadari bahwa mereka menderita diabetes mellitus (Di & Sakit, 2022).

2.2.2 Etiologi Diabetes Mellitus

Berlandaskan dari etiologinya, DM dapat dikelompokkan menjadi 4 tipe, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lainnya (Soelistijo, 2021)

Tabel 2. 1 Klasifikasi Diabetes Mellitus (PERKENI, 2021)

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut (autoimun, idiopatik)
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
DM gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes
Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain	Sindroma diabetes monogenic, penyakit eksokrin pankreas, dan disebabkan oleh obat atau zat kimia

2.2.3 Diagnosis Diabetes Mellitus

Keluhan yang perlu dicurigai apabila terjadi DM seperti:

- a. Keluhan klasik DM: poliuria, polydipsia, polifagia, dan tanpa adanya penyebab terjadinya berat badan yang menurun,
- b. Keluhan lain: parestesia, badan lemah, mata kabur, gatal, disfungsi ereksi, serta pruritus vulva.

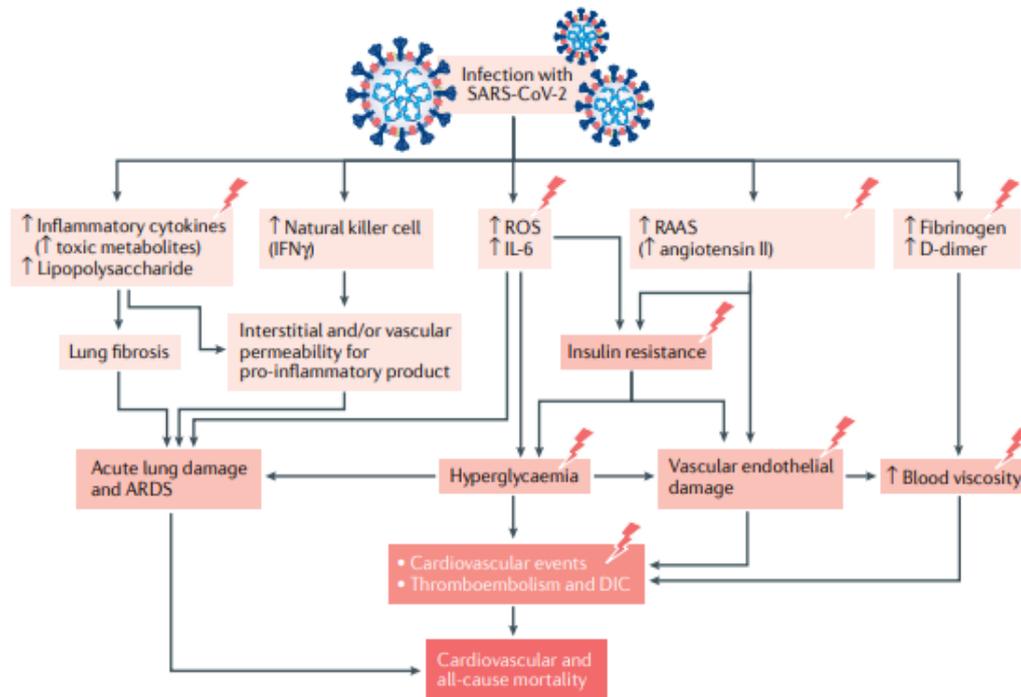
Dasar penegakan diagnosis DM adalah pemeriksaan kadar glukosa darah yaitu pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena dan HbA1c (PERKENI, 2021)

Tabel 2. 2 Kriteria diagnosis DM (PERKENI, 2021)

Pemeriksaan glukosa plasma puasa > 125 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. (B)
atau
Pemeriksaan glukosa plasma > 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. (B)
atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu > 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.
atau
Pemeriksaan HbA1c > 6,5% dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) dan <i>Diabetes Control and Complications Trial assay</i> (DCCT)

2.3 Hubungan diabetes Mellitus pada COVID-19

Salah satu faktor risiko utama terjadi COVID-19 adalah pasien yang menyandang diabetes, hal ini terjadi karena pasien yang menyandang diabetes rentan terhadap infeksi akibat hiperglikemia, gangguan fungsi kekebalan tubuh, dislipidemia, gangguan kardiovaskular, komplikasi vaskular, dan penyakit penyerta seperti hipertensi (Roeroe et al., 2021).



Gambar 2. 3 Pathogenesis pasien DM type 2 dan COVID-19 (Roeroe et al., 2021)

Terjadinya infeksi pernafasan SARS-CoV-2 menyebabkan kadar mediator inflamasi dalam darah meningkat, termasuk sitokin inflamasi, lipopolisakarida, dan metabolik toksik. Meningkatnya modulasi aktivitas sel pembunuh alami dan terjadi peningkatan produksi IFN γ , menyebabkan peningkatan permeabilitas interstitial dan/atau vascular untuk produk pro-inflamasi. Selain itu, infeksi SARS-CoV-2 juga menyebabkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) meningkat. Akibat hal tersebut mengakibatkan terjadi fibrosis paru, kerusakan paru-paru akut, dan ARDS. Produksi ROS dan aktivasi virus dari system *Renin-Angiotensin-Aldosteron* (RAAS) melalui peningkatan ekspresi angiotensin II menyebabkan resistensi insulin, hiperglikemia, dan kerusakan endotel pembuluh darah yang semua berkontribusi terhadap kejadian kardiovaskular, tromboemboli, dan koagulasi intravascular diseminata (DIC). Infeksi virus ini juga dapat meningkatkan

komponen pembekuan darah, yaitu fibrinogen dan D-dimer yang membuat darah lebih kental dan merusak endotel vascular, s kejadian kardiovaskuler terkait tromboemboli dan DIC (Lim et al., 2021).

2.4 Hubungan hiperglikemia terhadap derajat keparahan COVID-19

Kondisi hiperglikemia dapat terjadi disfungsi mitokondria dan menginduksi ROS yang menyebabkan stress oksidatif di beberapa jaringan, seperti pembuluh darah dan sel beta pankreas. Terjadinya disfungsi mitokondria ini, mengakibatkan kegagalan sel beta pankreas yang berperan dalam memproduksi insulin. Hal ini berhubungan dengan perlengkatan kovalen non-enzimatik dari glukosa dan turunan toksiknya, seperti glioksal, metilglioksal (MGO), dan 3- deoksiglukoson ke makromolekul biologis seperti asal nukleat, dan protein. Perlengkatan yang terjadi pada permukaan sel imun dalam sirkulasi dan jaringan mengaktifkan sitokin proinflamasi. Kadar glukosa yang tinggi menyebabkan toksisitas glukosa yang dapat terjadi pada beberapa organ, seperti system peredaran darah, saluran pencernaan, sel beta pankreas, hati, dan otot rangka (Daryabor et al., 2020).

2.5 HbA1c

Hemoglobin (Hb) merupakan protein berpigmen merah yang terletak pada eritrosit. Hb terdiri dari empat subunit protein, yang masing-masing mengandung bagian heme. Fungsi utama Hb yaitu pengangkutan oksigen dan karbondioksida dalam darah. Setiap molekul Hb mampu mengikat empat molekul oksigen. Hb terdiri dari beberapa subfraksi dan turunannya, salah satunya yaitu HbA1c yang dibentuk oleh penempelan beberapa gula ke molekul Hb (COBAS, 2020).

HbA1c merupakan baku emas kontrol glukosa jangka Panjang, yaitu memberikan nilai rata-rata 3 bulan terakhir (Zhu et al., 2021). Perubahan HbA menjadi HbA1c dengan konsentrasi rata-rata glukosa dalam darah yang dipengaruhi oleh rentang hidup hidup eritrosit kira-kira 100 sampai 120 hari (cobas). Pemeriksaan ini digunakan sebagai acuan pemantauan terapi dan komplikasi pada Diabetes mellitus. Namun, terdapat beberapa kondisi pasien DM yang dapat mempengaruhi hasil dari pemeriksaan HbA1c, yaitu:

1. Hipertensi

Jika tekanan darah naik tidak terkontrol, maka dapat merusak sistem vascular. Kadar glukosa dalam darah yang tinggi dapat menempel pada dinding pembuluh darah, hal ini mengakibatkan peningkatan stress oksidatif dan tekanan darah akan meningkat (Haryati & Tyas, 2022).

2. Kadar bilirubin > 5.0 mg/dl

Penimbunan bilirubin dalam tubuh mengakibatkan adanya gangguan fungsi hepar (Widmann, 2004)

3. Spesimen hemolisis

Terjadinya kerusakan eritrosit mengakibatkan keluarnya haemoglobin ke cairan disekitarnya menyebabkan hasil uji yang tidak akurat(Widmann, 2004).

4. Jumlah sel darah merah yang berkurang

Anemia (perempuan: < 14 g/dl, laki-laki: < 12 g/dl), talasemia, dan kehilangan darah jangka panjang mengakibatkan hasil uji yang rendah

Menurut *American Diabetes Assosiation* (ADA), kadar HbA1c dinyatakan terkontrol apabila:

1. Terkontrol: <7%

2. Tidak terkontrol: $\geq 7\%$ (MRS Utomo, 2015)

2.5.1 Prinsip uji HbA1c

Prinsip uji HbA1c menggunakan metode *Tetradeciltrimetilamonium bromida* (TTAB) sebagai detergen dalam reagen hemolyzing untuk mengeliminasi interferensi dari leukosit. Semua subunit haemoglobin yang terglisasi pada ujung N rantai β dan yang memiliki bagian identik dengan HbA1c ditentukan menggunakan uji tersebut (COBAS, 2020).

Penentuan HbA1c berdasarkan uji immunoassay penghambatan *Turbidimetric Inhibition Immunoassay* (TINIA) untuk darah utuh terhemolisis.

a. Sampel dengan tambahan R1 (*buffer/antibodi*)

HbA1c dalam sampel reaksi dengan antibody anti-HbA1c untuk membentuk kompleks antibody-antigen yang dapat larut. Karena situs/tempat antibody HbA1c spesifik hanya ada sekali pada molekul HbA1c, maka pembentukan kompleks yang tidak larut tidak terjadi.

b. Tambahan R3 (*buffer/polihapten*) dan mulainya reaksi

Polihapten bereaksi pada antibody anti-HbA1c yang berlebihan untuk membentuk kompleks polihapten-antibodi yang tidak larut dimana dapat diukur dengan metode turbidimetrik (COBAS, 2020).