



# **BAB 2**

# **TINJAUAN PUSTAKA**

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 COVID-19

##### 2.1.1 Definisi

*Coronavirus* tergolong virus RNA yang memiliki *strain* tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen dan tergolong ordo *Nidovirales*, keluarga *Coronaviridae*. *Coronaviridae* memiliki beberapa genus yaitu *alpha coronavirus*, *beta coronavirus*, *delta coronavirus*, dan *gamma coronavirus* (Huang et al., 2020).

*Corona* adalah virus yang menginfeksi dan menyebabkan penyakit pada mamalia dan burung. Pada manusia, *coronavirus* bisa mengakibatkan infeksi pada saluran pernapasan yang bisa ringan, seperti flu dan kemungkinan penyebabnya adalah *rhinovirus*, dan lainnya yang dapat mematikan, seperti *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS), *Middle-East Respiratory Syndrome* (MERS), dan Covid19 (Gao et al., 2020).

Covid-19 adalah penyakit yang disebabkan oleh *novel coronavirus* atau SARS-CoV-2. Pada awalnya disebut *2019-novel Coronavirus* (2019-nCoV). Kasus ini diidentifikasi pertama kali ditengah wabah kasus penyakit pernapasan di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina (Yuan et al., 2020). Pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 memiliki gejala penyakit pneumonia yang menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 menginfeksi terutama saluran pernapasan dan menyebabkan penyakit pernapasan akut (Yuan et al., 2020).

### 2.1.2 Epidemiologi

Kasus pertama kali di Wuhan, terus meningkat setiap hari dan meningkat diantara akhir Januari hingga awal Februari 2020 (Susilo *et al.*, 2020). Laporan pertama kali datang dari Hubei dan provinsi di sekitar, kemudian meningkat lagi hingga ke provinsi-provinsi lain dan seluruh Cina. Pada 30 Januari 2020, Cina telah mengonfirmasi 7.736 kasus Covid-19, dan 86 kasus lain yang dilaporkan dari berbagai negara (Susilo *et al.*, 2020). Pada Maret 2020, sekitar 693.224 kasus dan 33.106 kasus kematian di seluruh dunia. Eropa dan Amerika menjadi pusat pandemi Covid-19, dengan yang paling banyak kasus dan kematian dari pada China. Amerika Serikat menduduki urutan pertama dengan kasus Covid-19 paling banyak dengan penambahan kasus baru sebanyak 19.332 kasus pada tanggal 30 Maret 2020, diikuti lagi oleh Spanyol dengan 6.549 kasus baru dan Italia mempunyai tingkat mortalitas paling tinggi di dunia yaitu 11,3% (Susilo *et al.*, 2020).

Dilansir dari BBC News, kasus pertama di Indonesia terdapat di Depok pada awal Maret 2020. Pada akhir bulan Mei 2022 di seluruh dunia, kasus baru sekitar 655.202 jiwa dengan total penduduk yang meninggal hingga akhir Mei yaitu 6.292.498 jiwa. Jumlah tersebut saat ini mulai melandai. Di Indonesia, kasus baru (1 Juni 2022) sekitar 340 jiwa. Di Jawa Timur pada tanggal 1 Juni 2022, kasus aktif mencapai 107 jiwa. Di Surabaya, penambahan kasus aktif pada tanggal 1 Juni yaitu 13 jiwa dan tidak ada yang meninggal dunia (Covid19.go.id).

### 2.1.3 Patogenesis

Secara umum, penyebaran virus Corona dari hewan ke manusia dan dari manusia ke manusia adalah melalui transmisi kontak, transmisi *droplet*, *rute feses* dan oral (Wang *et al.*, 2020). Penelitian menyebutkan bahwa setidaknya terdapat beberapa tipe virus yang mampu menginfeksi manusia saat ini yaitu *Alpha Coronavirus* tipe 229E dan tipe NL63, *Beta Coronavirus* tipe OC43, HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV, dan tipe baru yang menjadi penyebab kejadian luar biasa di Wuhan, yakni Novel *coronavirus* 2019 (2019-nCoV) (Huang *et al.*, 2020).

Hasil analisis menunjukkan adanya kemiripan virus corona dengan virus SARS, virus ini termasuk dalam genus betacoronavirus (Susilo *et al.*, 2020). Coronavirus atau Covid-19 atau yang sebelumnya disebut SARS-CoV2 menginfeksi saluran pernapasan manusia utamanya sel yang melapisi alveoli (Zhang, 2020). Terdapat glikoprotein pada enveloped spike atau protein S, ketika menginfeksi manusia protein S virus akan berikatan dengan reseptor ACE2 pada plasma membrane sel tubuh manusia setelah itu virus menggandakan materi genetik dan protein yang dibutuhkan barulah membentuk virion baru di permukaan sel (Zhang, 2020). Seperti SARS-CoV setelah masuk ke dalam sel selanjutnya akan mengeluarkan genom RNA ke dalam sitoplasma dan golgi sel kemudian akan ditranslasikan membentuk dua lipoprotein dan protein struktural untuk dapat bereplikasi (de Wit *et al.*, 2016).

Faktor virus seperti efek sitopatik dan kemampuan dalam mengalahkan respon imun menjadi faktor keparahan infeksi virus

(Levani, 2021). Sistem imun yang tidak adekuat dalam merespon infeksi menentukan tingkat keparahan, di sisi lain respon imun yang berlebihan juga ikut andil dalam kerusakan jaringan (Levani, 2021). Saat virus menginfeksi sel selanjutnya antigen pada virus akan dibawa ke Antigen Presentation Cell (APC) (Li *et al.*, 2020). APC akan merespon sistem imun humoral dan seluler yang dimediasi oleh sel T dan sel B (Li *et al.*, 2020). Sistem imun humoral kemudian membentuk IgM dan IgG. Pada SARS-CoV, IgM akan hilang pada hari ke 12 dan IgG akan bertahan lebih lama (Li *et al.*, 2020). Virus juga dapat menyerang dengan cara menginduksi vesikel membran ganda yang tidak mempunyai pattern recognition receptors (PRRs) dan bereplikasi di dalam vesikel tersebut sehingga tidak dapat dikenali oleh sel imun (Li *et al.*, 2020).

Pasien Covid-19 yang bergejala ringan, pada hari ke-7 sampai dengan hari ke-9 terdapat peningkatan sel T terutama CD8 selain itu ditemukan T helper folikular dan Antibody Secreting Cells (Wang C, 2020). Selanjutnya, ditemukan adanya peningkatan IgM/IgG. Jika dibandingkan dengan kontrol sehat, jumlah monosit CD14+ dan CD16+ mengalami penurunan. Namun pada orang konfirmasi positif Covid-19 dengan tanda dan gejala yang ringan tidak ditemukan peningkatan kemokin dan sitokin proinflamasi (Wang C, 2020).

Berbeda halnya dengan pasien Covid-19 bergejala klinis berat, dimana memberikan hasil profil imunologi yang berbeda dengan klinis ringan yaitu ditemukannya hitung limfosit yang rendah, serta hasil monosit, basofil, dan eosinofil lebih rendah (Zumla *et al.*, 2020).

Terdapat pula peningkatan mediator proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL 1, IL6 dan IL 8 namun pada sel T helper, T supresor dan T regulator mengalami penurunan (Zumla *et al.*, 2020). Sementara pada pasien Covid-19 yang mengalami Acute Distress Respiratory Syndrome (ARDS) ditemukan penurunan sel T CD4 dan CD 8, hiperaktivasi limfosit CD4 dan CD8 (Zumla *et al.*, 2020). ARDS menjadi salah satu penyebab kematian pada kasus Covid-19 yang diakibatkan oleh peningkatan mediator proinflamasi atau badai sitokin yang tidak terkontrol. Hal itu akan mengakibatkan terbentuknya jaringan fibrosis, kerusakan pada paru sehingga terjadi kegagalan fungsi (Zumla *et al.*, 2020).

#### **2.1.4 Derajat Keparahan Covid-19**

Pada Menurut pedoman tatalaksana Covid-19, derajat keparahan Covid-19 antara lain :

1. Tanpa gejala artinya dalam kondisi ini pasien tidak memiliki gejala.
2. Ringan

Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpahipoksia. 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.

### 3. Sedang

Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk SpO<sub>2</sub> > 93% dengan udara ruangan  
ATAU 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 5 tahun,  $\geq 30$ x/menit.

### 4. 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<sub>2</sub> < 93% pada udara ruangan.

**Pada pasien anak:** pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas), ditambah setidaknya satu dari berikut ini:

- Sianosis sentral atau SpO<sub>2</sub> < 93%;
- Distres pernapasan berat (seperti napas cepat, grunting, tarikandinding dada yang sangat berat);
- Tanda bahaya umum: ketidakmampuan menyusu

atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang.

- Napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea: usia 5 tahun,  $\geq 30$ x/menit.

## 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.

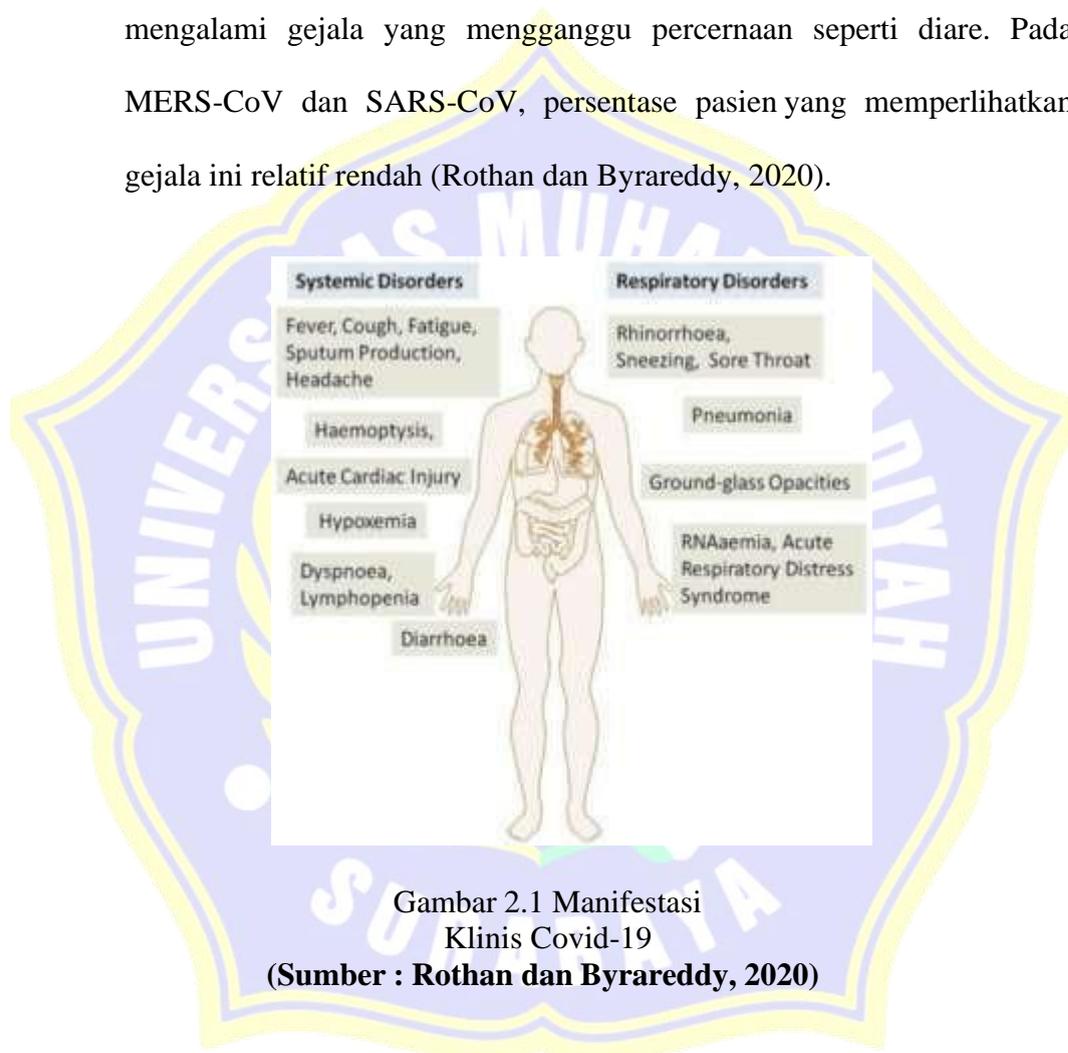
### 2.1.5 Gejala Klinis

Gejala Covid-19 biasanya tidak spesifik dan bahkan ada yang tidak menunjukkan gejala (Wang *et al.*, 2020). Dua gejala yang paling umum dijumpai adalah demam (88%) dan batuk kering (68%). Gejala yang jarang dijumpai yaitu seperti kelelahan, produksi dahak meningkat, kehilangan inderapenciuman, nyeri otot dan persendian, sakit kepala, kedinginan, muntah, hemoptisis, sakit tenggorokan, sesak napas, diare, dan sianosis (Wang *et al.*, 2020).

Perkembangan selanjutnya bisa menyebabkan pneumonia berat, sindrom gangguan pernapasan akut, sepsis, syok septik, dan kematian. Periode inkubasi atau waktu antara infeksi dan onset gejala berkisar antara 1 hingga 14 hari (Wang *et al.*, 2020).

Gejala dari infeksi Covid-19 muncul setelah melewati masa inkubasi, yaitu sekitar lima hari. Ada beberapa kesamaan umum dalam

manifestasi gejala antara Covid-19 dan beberapa penyakit yang disebabkan oleh  $\beta$  coronavirus sebelumnya, namun Covid-19 memiliki manifestasi klinis unik yaitu menargetkan saluran napas bawah dibuktikan dengan adanya gejala saluran pernapasan atas seperti *rhinorrhoea*, bersin, dan sakit tenggorokan. Selain itu pasien yang terinfeksi Covid-19 juga mengalami gejala yang mengganggu pencernaan seperti diare. Pada MERS-CoV dan SARS-CoV, persentase pasien yang memperlihatkan gejala ini relatif rendah (Rothan dan Byrareddy, 2020).



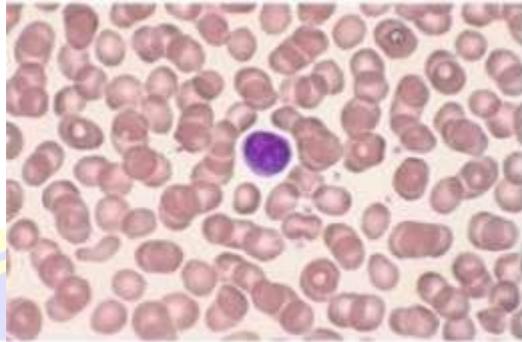
Gambar 2.1 Manifestasi Klinis Covid-19  
(Sumber : Rothan dan Byrareddy, 2020)

## 2.2 Limfosit

### 2.2.1 Definisi Limfosit

Limfosit termasuk jenis leukosit, jumlahnya kedua paling banyak setelah neutrofil atau sekitar 20-40% dari total leukosit (Kiswari, 2014). Jumlah limfosit pada anak-anak relatif lebih banyak dibandingkan orang

dewasa serta jumlah ini pun meningkat apabila terdapat infeksi virus (Kiswari, 2014). Limfosit adalah sel mononuklear tanpa butiran sitoplasma, bentuknya bulat dan terkadang oval, tipe kromatin bisa homogen dan padat (Henry, 2011).



Gambar 2.2 Limfosit  
(Sumber :Adianto, 2013)

Ada beberapa jenis limfosit jika ditinjau dari ukurannya, yaitu *resting lymphocyte* (berukuran kecil, inti sel bulat atau oval), *large granular lymphocyte* (berukuran lebih besar daripada limfosit kecil yang mengandung granula kasar azurofilik, perannya sebagai *natural killer*) dan *reactive/atypical lymphocyte* (berukuran paling besar, jumlahnya meningkat bila ada infeksi) (Kiswari, 2014). Jika ditinjau berdasarkan fungsinya ada dua jenis limfosit, limfosit B dan limfosit T (Kiswari, 2014). Limfosit B menghasilkan antibodi, yang bersirkulasi di dalam darah dan bertanggung jawab atas imunitas humoral, atau dimediasi oleh antibodi (Suciyani, 2018). Lain halnya dengan limfosit T yang mana tidak menghasilkan antibodi tetapi menghancurkan sel target spesifiknya dengan mengeluarkan berbagai bahan kimia yang melubangi sel korban, suatu proses yang dikenal sebagai imunitas seluler.

Pembentukan sel limfosit berasal dari diferensiasi *Lymphoid Progenitor Cells* (LPC) yang berasal dari *hematopoietic stem cells* bagian dari *adult stem cells*, yaitu sel yang mampu memperbarui diri dan berdiferensiasi sepanjang hidup organisme (Larosa, 2018). Sebagai sel imun adaptif, limfosit memiliki peran utama dalam pemusnahan antigen spesifik (Levani, 2018). Fungsi utama limfosit adalah meregulasi sistem imun (Abbas, 2016). Apabila sel-sel asing ditelan, didegradasi, atau dieliminasi sepenuhnya oleh fagosit, maka tidak ada sistem imun yang akan dibangkitkan (Abbas, 2016). Sedangkan, apabila respon tersebut tidak terjadi, fragmen antigen ditransportasikan menuju sinus subkapsuler limfonodi (Abbas, 2016).

Infeksi virus seperti virus corona memengaruhi sel imun dan menghambat fungsi sistem imun seluler sehingga didapatkan adanya penurunan substansial dalam jumlah total limfosit (Mus *et al.*, 2021). Selama masa inkubasi, biasanya berkisar antara 1 sampai 14 hari dan selama fase awal penyakit, ketika ada gejala non-spesifik, jumlah leukosit dan limfosit darah tepi normal atau sedikit berkurang. Dalam penelitian dikatakan bahwa titik terendah limfositopenia terjadi pada hari ke-7 gejala dengan pemulihan pada hari berikutnya (Zhou, 2020). Setelah viremia, SARS-CoV-2 terutama mempengaruhi jaringan yang mengekspresikan ACE2 tingkat tinggi termasuk paru-paru, jantung, dan saluran pencernaan. Kira-kira 7 sampai 14 hari sejak timbulnya gejala awal, terjadi lonjakan manifestasi klinis penyakit. Hal ini terjadi dengan peningkatan sistemik dari mediator inflamasi dan sitokin atau disebut

dengan “badai sitokin” (Li, Lu and Zhang, 2020).

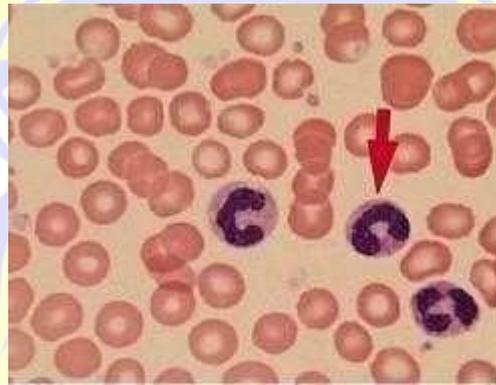
Pada awalnya, limfosit mengekspresikan reseptor ACE2 pada permukaannya (Xu *et al.*, 2020) sehingga SARS-CoV-2 dapat menginfeksi sel-sel tersebut secara langsung dan akhirnya menyebabkan lisis. Selanjutnya, badai sitokin ditandai dengan peningkatan kadar interleukin seperti IL-6, IL-2, IL-7, granulocyte colony stimulating factor, interferon- $\gamma$  inducible protein 10, MCP-1, MIP1-a) dan TNF alpha, yang dapat meningkatkan apoptosis limfosit (Singh, 2014). Aktivasi sitokin yang substansial berakibat pada hambatan proliferasi limfosit (You, 2020). Selanjutnya menimbulkan kerusakan jaringan dan respons inflamasi berlebihan bercirikan “Cytokine storm” yang menyebabkan manifestasi klinis dan memperburuk prognosis pasien (Tufan, et al,2022).

Limfopenia berkaitan erat dengan peningkatan mortalitas, kejadian acute respiratory distress syndrome (ARDS), keperluan perawatan di ICU dan kejadian Covid-19 gejala berat (Terpos *et al.*, 2020). Pengukuran kadar limfosit secara berkala mampu memprediksi perjalanan penyakit Covid-19 serta memprediksi kematian pada pasien Covid-19(Huang *et al.*,2020). Pada meta analisis disebutkan juga bahwa limfopenia (kadar limfosit  $\leq 1100$  sel/ $\mu$ L) meningkatkan risiko 3x lipat terjadinya prognosis yang memburuk pada pasien Covid-19 (Huang *et al.*, 2020).

## 2.3 Neutrofil

### 2.3.1 Definisi Neutrofil

Diameter neutrofil yaitu sekitar 12  $\mu\text{m}$ , lebih kecil daripada monosit dan eosinofil namun sedikit lebih besar dari basofil, *nucleus stains deeply* tidak beraturan. Seringkali bentuknya tampak seperti huruf E, Z, dan S. Tipe kromatinnyapadat dan memiliki warna sitoplasma pink (Henry *et al.*, 2020).



Gambar 2.3 Neutrofil  
(Sumber: Adianto, 2013)

Neutrofil merupakan tipe sel paling banyak dalam darah dengan jumlah produksi setiap harinya yaitu 1.011 sel (Pagana *et al.*, 2019). Nilai normal neutrofil adalah 2.500-8.000 per  $\text{mm}^3$  (Pagana *et al.*, 2019). Ketika dalam keadaan homeostasis, neutrofil masuk ke sirkulasi darah, menuju jaringan. Di dalam jaringan inilah neutrofil bekerja dan kemudian dihilangkan oleh makrofag (Rosales,2018). Neutrofil adalah sel efektor dalam sistem imun dimana sel ini paling cepat menuju daerah peradangan dan mampu memfagosit serta mendestruksi mikroorganisme yang menginfeksi (Nusa, 2015).

Neutrofil mengeluarkan sejumlah *Reactive Oxygen Species* yang menyebabkan kerusakan DNA sel dan mengakibatkan virus bebas meninggalkan sel. Kemudian *Antibody Dependent Cell-Mediated Cell* dapat menghancurkan virus secara langsung dan memicu imunitas humoral. Neutrofil dapat dipicu dengan adanya faktor inflamasi yang terkait dengan virus yaitu seperti IL-6, IL-8, TNF, *granulocyte colony stimulating factor*, dan interferon gamma yang diproduksi oleh limfosit dan sel endotel (Huang et al., 2020).

Peningkatan jumlah neutrofil menunjukkan intensitas respon inflamasi (Liu et al., 2020). Bila imunitas tubuh terinfeksi virus Covid-19 akan menyebabkan granulopoiesis, respons hematopoietic cepat yang meningkatkan produksi neutrofil. Mekanisme ini menghasilkan adanya neutrofil dalam darah perifer, yang bertindak sebagai immunosupresif atau proinflamasi (Reusch et al., 2021) sehingga peningkatan jumlah neutrofil menunjukkan intensitas ketidakseimbangan inflamasi dan respon imun pada pasien yang terinfeksi Covid-19 (Rosyanti, 2020). Dapat dikatakan bahwa patofisiologi Covid-19 parah ditandai dengan perubahan kelimpahan neutrofil, fenotipe, dan fungsionalitas. Setelah infeksi SARS-CoV-2, peningkatan jumlah neutrofil ditemukan dalam epitel nasofaring dan kemudian di bagian paru-paru yang lebih distal (Chua et al., 2020; Liao et al., 2020).

Peningkatan akut dari neutrofil yang diaktifkan menginduksi pelepasan ROS, seperti radikal superoksida dan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, yang mengarah ke tekanan oksidatif yang menimbulkan badai sitokin dan pembentukan

gumpalan darah pada infeksi SARS-CoV-2 (Laforge et al., 2020; Mohamed et al., 2020). Oleh karena itu, tekanan oksidatif yang berlebihan yang disebabkan oleh infiltrasi PMN berhubungan dengan kerusakan alveolar, trombosis, dan keparahan Covid- 19.

