

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 COVID-19

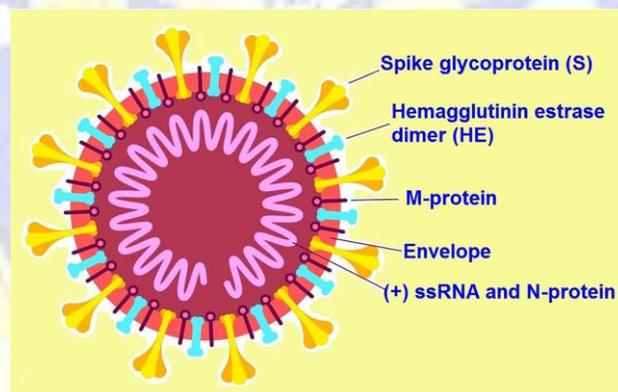
2.1.1 Definisi COVID-19

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan suatu penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS CoV-2) (Kementrian Kesehatan RI, 2020). Infeksi virus pada pasien COVID-19 dapat dibagi menjadi infeksi asimtomatik atau presimptomatik. Dari proses infeksi mengakibatkan timbulnya gejala ringan, gejala sedang, gejala berat, dan gejala kritis pada pasien COVID-19 (Esakandari *et al.*, 2020). Pada umumnya gejala yang dirasakan akan berlangsung selama kurang lebih 14 hari. Mayoritas pasien, gejala pertama baru dirasakan pada hari ke-4 infeksi dengan gejala pertama tersering adalah keluhan demam disertai batuk kering, lalu dilanjutkan dengan gejala lain seperti sesak yang akan muncul setelah empat hari gejala pertama muncul (Fu *et al.*, 2020; Susilo *et al.*, 2020).

2.1.2 Etiologi COVID-19

Etiologi atau penyebab COVID-19 ialah *Coronavirus* yang termasuk ke dalam golongan superdomain biota dengan kingdom virus. Umumnya berbentuk bundar dengan pleomorfik dan berdiameter 60-140 nm. Virus ini merupakan kelompok terbesar dalam ordo *Nidovirales*. Dalam ordo *Nidovirales*, semua virus bermateri RNA strain tunggal positif, berkapsul, dan tidak bersegmen. Apabila diurutkan melalui taksonomi, maka *Coronavirus* ini termasuk dalam familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae*, genus *Betacoronavirus*, subgenus *Sarbecovirus* (Parwanto, 2020). Terdapat 6 jenis *Coronavirus* yang dapat menginfeksi manusia

sebelum adanya COVID-19, yaitu HCoV-229E (*alphacoronavirus*), HCoV-OC43 (*betacoronavirus*), HCoVNL63 (*alphacoronavirus*) HCoV-HKU1 (*betacoronavirus*), SARS-CoV (*betacoronavirus*), dan MERS-CoV (*betacoronavirus*) (Kementerian Kesehatan RI, 2020). Struktur protein utama pada *Coronavirus* yaitu, protein N (nukleokapsid), glikoprotein M (membran), glikoprotein spike S (spike), protein E (selubung). Protein S berfungsi untuk interaksi reseptor sel virus. Protein E dan M berfungsi untuk struktur dan fusi membrane. Protein N berfungsi sebagai pengikat RNA virus dan memediasi interaksi dengan protein S, E, dan M untuk enkapsulasi genom (Atri *et al.*, 2020). Oleh karena itu, COVID-19 memiliki kedekatan dengan garis keturunan SARS pada tahun 2002-2004 silam. Atas dasar tersebut, *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) memberikan nama penyebab COVID-19 sebagai SARS CoV-2 (Kementerian Kesehatan RI, 2020).



Gambar 2. 1 Struktur Coronavirus

2.1.3 Penularan

Droplet adalah suatu partikel berisi air yang memiliki diameter >5-10 μm . Penyakit COVID-19 utamanya ditularkan dari orang yang bergejala (simptomatik) ke orang lain yang berada dekat melalui droplet. Penularan juga dapat terjadi

melalui benda atau permukaan yang terkontaminasi droplet di sekitar orang yang terinfeksi (Kementrian Kesehatan RI, 2020). Beberapa penularan secara droplet juga dapat terjadi dari orang yang tidak bergejala (asimptomatik) ke orang lain, benda atau permukaan yang berada di dekatnya. Penularan secara vertikal dari ibu hamil yang terinfeksi COVID-19 ke janin diduga dapat terjadi. Hal tersebut dikemukakan sebab seringnya terjadi infeksi COVID-19 pada neonatus. Akan tetapi apabila dapat terjadi, maka harus dilakukan pemeriksaan virology cairan amnion, darah tali pusat, dan ASI pada ibu yang terinfeksi COVID-19. Penularan secara fekal-oral juga sangat mungkin terjadi, sebab hasil biopsi pada sel epitel gaster, duodenum, dan rektum juga menunjukkan bahwa daerah tersebut ikut terinfeksi. Pada suatu penelitian juga dikatakan bahwa virus dapat terdeteksi di feses walaupun sudah tak terdeteksi pada sampel saluran pernafasan (Susilo *et al.*, 2020).

COVID-19 lebih rentan menular pada laki-laki daripada perempuan dikarenakan faktor mobilitas yang cukup tinggi, dimana masyarakat memiliki pandangan bahwa laki-laki bertanggung jawab memenuhi kebutuhan keluarganya (Ernawati, 2021). Hal ini juga terjadi dikarenakan pengaruh kromosom X yang lebih dominan pada perempuan (XX) dibanding laki-laki (XY), dimana kromosom X memiliki keterkaitan dalam sistem imun innate dan adaptif (Seftiya and Kosala, 2021). Kebiasaan merokok pada laki-laki meningkatkan resiko terpapar COVID-19 lebih tinggi dari pada yang tidak merokok. Nikotin yang ada pada rokok dapat mengubah sel paru menjadi lebih rentan terhadap infeksi SARS CoV-2 melalui peningkatan ekspresi reseptor ACE 2 (Ejeb, 2021).

2.1.4 Patogenesis

SARS CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. Reseptor-reseptor akan berikatan dengan SARS CoV-2 untuk membuat jalan masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang terdapat pada *envelope spike* virus akan berikatan dengan reseptor selular berupa *Angiotensin-converting enzyme 2* (ACE 2) pada SARS CoV-2. Selanjutnya di dalam sel, SARS CoV-2 akan mengeluarkan genom RNA virus ke sitoplasma sel dan ditranslasikan atau replikasi menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Glikoprotein pada selubung virus akan masuk ke dalam membrane retikulum endoplasma dan golgi sel. Pada akhirnya, vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru (Susilo *et al.*, 2020). Epitel mukosa saluran pernapasan atas (rongga hidung dan faring) merupakan tempat virus bereplikasi pertama kali, lalu replikasi selanjutnya di saluran pernapasan bawah dan mukosa gastrointestinal. Tempat-tempat yang mengekspresikan secara luas ACE 2 seperti mukosa hidung, bronkus, paru-paru, kerongkongan, ginjal, lambung, kandung kemih, dan ileum rentan terhadap infeksi SARS CoV-2 (Jin *et al.*, 2020).

SARS dan COVID-19 memiliki pola kerusakan inflamasi yang serupa, sebab mereka memiliki kedekatan taksonomi yang sangat erat. Serum pasien terdiagnosis SARS mengalami peningkatan kadar sitokin proinflamasi, seperti, interleukin (IL)-1, IL6, IL12, interferon gamma (IFN), *IFN-induced protein 10* (IP10), protein inflamasi makrofag 1A (MIP1A) dan *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP1). Tentunya sitokin tersebut berhubungan dengan inflamasi paru dan kerusakan parah di daerah paru penderita. Begitu pula pada pasien terdiagnosis

COVID-19, terjadi peningkatan kadar sitokin serupa (Haq *et al.*, 2021). Inflamasi paru dan kerusakan parah di daerah paru disebabkan oleh rusaknya sel-sel sekitar yang dimediasi oleh makrofag dan granulosit proinflamasi. Sel-sel yang rusak dapat menginduksi inflamasi pada paru dan menyebabkan peradangan yang dimediasi oleh makrofag dan granulosit proinflamasi (Shi *et al.*, 2020). Hal tersebut sejatinya merupakan respons imun. Virus akan terus bereplikasi dan membuat kerusakan sel apabila respons imun tidak adekuat. Akan tetapi, respons imun yang berlebihan juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Susilo *et al.*, 2020). Untuk mencegah perkembangan penyakit ke arah yang lebih parah maka respons imun adaptif sangat dibutuhkan. Pasien COVID-19 yang parah sering terjadi sindrom badai sitokin atau *Cytokine Storm Syndrome* (CSS) yang salah satunya disebabkan karena sitokin yang diproduksi terlalu banyak dalam tubuh penderita (Shi *et al.*, 2020).

2.1.5 Tingkat Keparahan Pasien COVID-19

Tingkat keparahan pasien COVID-19 dapat dilihat dari beberapa aspek. Salah satunya gejala atau manifestasi klinis yang muncul pada pasien sebagai berikut,

1. Tanpa gejala (asimtomatik):

- 1) Manifestasi klinis: Tidak ada gejala klinis
- 2) Penjelasan: Pasien tidak menunjukkan gejala apapun

2. Sakit ringan:

- 1) Manifestasi klinis: Sakit ringan tanpa komplikasi
- 2) Penjelasan:
 - Gejala: demam, batuk, *fatigue*, anoreksia, napas pendek, mialgia

- Gejala non-spesifik: sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, penghidu (anosmia) atau hilang pengecapan (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan.
- Pasien usia lanjut dan imunocompromised gejala atipikal seperti *fatigue*, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam

3. Sakit sedang:

1) Manifestasi klinis: Pneumonia ringan

2) Penjelasan:

- Gejala untuk pasien remaja atau dewasa: demam, batuk, sesak, napas cepat, tetapi tidak ada tanda pneumonia berat,
- Frekuensi napas $20 < x < 30$ x/menit,
- Saturasi oksigen (SpO₂) >93% dengan udara ruangan

4. Sakit berat:

1) Manifestasi klinis: Pneumonia berat / ISPA berat

2) Penjelasan:

Gejala untuk pasien remaja atau dewasa: demam, batuk, sesak, napas cepat, ditambah satu dari:

1. Frekuensi napas >30 x/menit,
2. Distress pernapasan berat,

3. Saturasi oksigen (SpO₂) <93% pada udara ruangan

5. Sakit kritis:

1) Manifestasi klinis: Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), sepsis, dan syok sepsis

2) Penjelasan:

- Onset: baru terjadi atau perburukan dalam waktu satu minggu.
- Pencitraan dada (CT scan toraks, atau ultrasonografi paru). Didapati opasitas bilateral, efusi pluera yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, kolaps paru, kolaps lobus atau nodul.
- Terdapat penyebab edema. Berakibat pada 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:
 - 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)
 - 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)

- ARDS berat: $PaO_2 / FiO_2 \leq 100$ mmHg dengan PEEP ≥ 5 cmH₂O, atau yang tidak diventilasi
- Ketika PaO_2 tidak tersedia, $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ mengindikasikan ARDS (termasuk pasien yang tidak diventilasi) (Kementrian Kesehatan RI, 2020; PDPI *et al.*, 2020)

2.2 Monosit

Monosit adalah salah satu jenis leukosit (sel darah putih) yang mempunyai ukuran paling besar. Interpretasi kadar monosit dikatakan normal apabila berada dalam rentang nilai 2 – 8 % dari total jumlah leukosit. Inti selnya berbetuk khas menyerupai ginjal/biji kacang yang memiliki granula kromatin halus. Monosit bisa juga dikatakan seperti pabrik yang melepaskan sejumlah mediator yang membantu menyebarkan respons imun dan inflamasi (A. Victor Hoffbrand , Paresh Vyas , Elias Campo , Torsten Haferlach, 2019). Monosit berada dalam darah hanya sekitar 8-14 jam, setelah itu akan menuju ke jaringan dan akan menjadi makrofag (disebut juga histiosit). Monosit mempunyai dua fungsi, pertama sebagai fagosit mikroorganisme (khususnya jamur dan bakteri), kedua sebagai fagosit benda asing lainnya serta berperan dalam reaksi imun (Maharani and Ganjar, 2018).

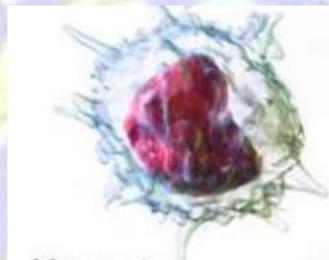
Aktivasi makrofag pada COVID-19 serupa dengan penyakit SARS. Infiltrasi selular yang didominasi oleh makrofag ditemukan di paru-paru post mortem pasien (Merad and Martin, 2020). Mekanisme potensial seperti tingkat replikasi virus yang tinggi bertanggung jawab untuk meningkatkan kejadian sitolisis sel inang dan produksi sitokin dan kemokin inflamasi yang kuat dari epitel yang terinfeksi, penundaan tanggapan interferon antivirus karena mekanisme pelarian virus seperti

memproduksi protein penghambat interferon untuk merusak virus menyebabkan akumulasi berlebihan pada monosit, makrofag dan neutrofil di paru (Channappanavar and Perlman, 2017).

Beberapa pasien COVID-19 bisa terdapat penanda peningkatan inflamasi dalam darah (termasuk protein C-reaktif, feritin, dan D-dimer), peningkatan neutrophil-limfosit (Wu *et al.*, 2020)(Ruan *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020; F. Zhou *et al.*, 2020) dan peningkatan kadar serum dari beberapa sitokin dan kemokin inflamasi (Chen *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020). Hal tersebut dapat mengakibatkan penyakit bertambah berat dan dapat mengarah kepada kematian (Merad and Martin, 2020).

Hasil analisis RNA-sequencing BALF, menggunakan cairan Bronchoalveolar (BALF) dari pasien COVID-19 terbukti didapati banyak CCL2 dan CCL7 yang dimana keduanya merupakan kemokin sering ada dalam perekrutan *chemokine receptor 2-positif* (CCR2+) monosit (Z. Zhou *et al.*, 2020). Oleh karena itu, pada pasien COVID-19 tentunya terjadi peningkatan proporsi *mononuclear phagocyte* (MNP) dimana sel-sel nya menyumbang 80% dari total sel BALF dengan gejala berat dan sekitar 40-60% dari total sel BALF dengan gejala ringan (Liao *et al.*, 2020). Komposisi dari MNP sendiri biasanya dicirikan dengan adanya penipisan makrofag alveolar yang tinggal di jaringan dan bisa dilihat dari banyaknya makrofag yang diturunkan dari monosit pada gejala yang berat (Liao *et al.*, 2020). Ini menunjukkan bahwa patogenitas makrofag yang menginfiltrasi bukan hanya menyebabkan peradangan akut tetapi bisa menimbulkan komplikasi fibrotik pada pasien dengan ventilator (Cabrera-Benitez *et al.*, 2014).

Bila diamati melalui profil sitokin, maka pasien COVID-19 berat bisa memiliki kesamaan dengan kejadian sindrom badai sitokin atau *Cytokine Storm Syndrome* (CSS). Sebab akan terjadinya sindrom aktivasi makrofag, yang diikuti dengan peningkatan produksi sitokin rantai reseptor IL-2, IL-6, IL7, *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dan kemokin inflamasi seperti ligan CC-kemokin 2 (CCL2), CCL3 dan ligan kemokin CXC 10 (CXC10) (Mehta *et al.*, 2020). TNF dan IFN- γ yang berlebih karena efek dari *Cytokine Storm Syndrome* atau badai sitokin mengakibatkan hematofagosit di sumsum tulang yang pada akhirnya mengakibatkan jumlah monosit menurun (Cron and Behrens, 2019).



Gambar 2. 2 Bentuk Monosit

2.3 Trombosit

Trombosit merupakan sel darah yang berfungsi dalam proses hemostatis. Trombosit tidak memiliki inti sel, berukuran 1-4 μm dengan sitoplasmanya berwarna biru dengan granula ungu kemerahan. Granula trombosit mengandung faktor pembekuan darah, adenosine difosfat (ADP) dan adenosine trifosfat (ATP), kalsium, serotonin, serta katekolamin. Trombosit merupakan derivat dari megakariosit, yaitu berasal dari fragmen-fragmen sitoplasma megakariosit. Interpretasi kadar trombosit dikatakan normal apabila berada dalam rentang nilai 150.000 – 400.000/ μl (Dawood *et al.*, 2020). Sebagian besar trombosit berperan dalam merangsang mulainya proses pembekuan darah. Pada lapisan endotel darah

yang robek (luka) mengakibatkan trombosit melekat didaerah tersebut dan membentuk plug atau sumbatan trombosit (Maharani and Ganjar, 2018).

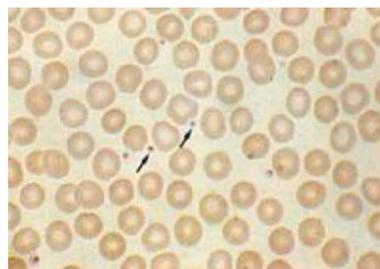
Trombosit merupakan biomarker yang sederhana, murah, cepat, dan tersedia pada fasilitas kesehatan. Tingkat keparahan penyakit dan resiko kematian pada pasien di *intensive care unit* (ICU) sering dikaitkan dengan trombosit. Jumlah trombosit menurun secara signifikan pada pasien COVID-19 pada pasien yang baru pertama kali terinfeksi (Hasma, Rikarni and Yulia, 2021). Disebut trombositopenia apabila seseorang memiliki jumlah trombosit dibawah dari batas normal, sedangkan jika jumlah trombosit lebih tinggi dari batas normal maka disebut trombositosis. Dari penelitian yang dilakukan, ditemukan bahwa pasien COVID-19 yang parah jumlah trombositnya terjadi peningkatan di awal lalu diikuti oleh penurunan dengan status klinis yang memburuk dan pada akhirnya menyebabkan masa rawat inap semakin lama (Qu *et al.*, 2020). Trombositopenia atau trombositosis dapat menentukan peningkatan inflamasi.

SARS CoV-2 dapat meningkatkan kadar autoantibodi dan kompleks imun yang mengakibatkan penghancuran spesifik trombosit oleh sistem kekebalan tubuh. Antibodi yang diproduksi selama infeksi virus ini dapat secara khusus mengikat antigen pada trombosit melalui mimikri molekuler. Antibodi dan kompleks imun yang terdapat pada permukaan trombosit dikenali sebagai sel retikuloendotelial yang mengakibatkan trombosit menjadi sel target untuk dihancurkan. Pada akhirnya terjadi destruksi trombosit yang berlebihan. Infeksi virus dan terjadinya inflamasi dapat mengakibatkan kerusakan paru-paru. Pada akhirnya terjadi agregasi dan pembentukan mikrotombus. Kemudian mengakibatkan konsumsi trombosit

meningkat dikarenakan jaringan dan sel-sel endotel paru yang rusak dan menyebabkan trombositopenia (Xu, Zhou and Xu, 2020).

Trombositosis biasanya juga dapat terjadi pada pasien COVID-19. Mekanisme terjadinya trombositosis ini berkaitan dengan adanya sitokin proinflamasi. Badai sitokin (seperti IL 3, IL 6, IL 9, IL 11) dapat merangsang produksi megakariosit. IL 6 secara langsung dapat merangsang terjadinya trombopoiesis yang mengakibatkan peningkatan pembentukan trombosit (Amgala and Othman, 2020; Dawood *et al.*, 2020).

SARS CoV-2 juga dapat menghambat hematopoiesis di sumsum tulang melalui reseptor tertentu sehingga menyebabkan penurunan pembentukan trombosit dan mengakibatkan trombositopenia. Ditambah dengan pasien COVID-19 yang berat atau parah bisa terjadi sindrom badai sitokin atau *Cytokine Storm Syndrome* (CSS) yang disebabkan oleh produksi sitokin yang berlebihan dalam tubuh untuk melawan virus yang masuk yang dapat mengakibatkan penghancuran *hematopoietic progenitor cells* pada sumsum tulang sehingga terjadi penurunan produksi trombosit dan mengakibatkan trombositopenia (Xu, Zhou and Xu, 2020). Oleh karena itu penurunan dan peningkatan trombosit dapat mengindikasikan terjadinya peningkatan konsumsi trombosit akibat pembentukan thrombus atau menunjukkan adanya badai sitokin (Amgala and Othman, 2020).



Gambar 2. 3 Bentuk Trombosit