

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. DEFINISI**

*Coronavirus disease* (COVID-19) awalnya dikenal sebagai penyakit radang paru yang disebabkan oleh virus corona yang bernama SARS COV-2 dan disinyalir ditularkan awalnya dari kelelawar. Penyakit ini dinyatakan pandemi oleh World Health Organization (WHO) pada tanggal 11 Maret 2020. <sup>1</sup>

#### **2.2. EPIDEMIOLOGI**

Sejarah penyakit COVID-19 dimulai dari pelaporan seorang dokter dari Tiongkok mengenai penyakit pneumonia misterius yang penyebabnya tidak diketahui. Penyakit ini dengan cepat menyebar dalam 3 hari di sebuah pasar *seafood* atau *live market* di Wuhan, Tiongkok, sehingga menyerang puluhan bahkan sampai ribuan orang dalam waktu singkat. <sup>1,2</sup>

Saat ini, sudah ada total 121 negara yang dikonfirmasi terkena pandemi virus corona, saat ini data terus berubah menjadi lebih meningkat dari hari ke hari. Hingga Juni 2020, sudah terdapat hampir 9 juta orang yang terkena virus ini. Secara nasional angka kematian relatif stabil, pada awalnya adalah 2.3%. Analisis kasus profil demografis menunjukkan bahwa 2/3 kasus berjenis kelamin laki-laki, 1/3 kasus berjenis kelamin perempuan. Penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar kasus berusia lanjut. Hampir 80% kasus berusia diatas 60 tahun dan 75% memiliki penyakit komorbid. Penelitian terhadap 138 pasien yang dirawat inap didapatkan 26% menjalani perawatan intensif dan 4.3% kasus meninggal. <sup>4</sup>

Lima negara tertinggi yang terkena kasus COVID-19 adalah Amerika Serikat, Spanyol, Italia, Britania Raya, dan Rusia. Jumlah kasus terkonfirmasi di Asia Tenggara menunjukkan Indonesia berada di peringkat ke-dua berdasarkan data 8 Mei 2020 setelah Singapura, lalu diikuti oleh Filipina, Malaysia, Thailand, Vietnam, Brunei, Kamboja, Myanmar, Laos, dan terakhir Timor Leste. <sup>5</sup>

Hingga Juni 2020, terdapat 50.187 kasus terkonfirmasi positif COVID-19, angka kesembuhan 20.449 dan angka kematian 2.620. Rata-rata penambahan kasus baru di Indonesia pada bulan Juni 2020 sebanyak 1000 kasus per-hari. <sup>6</sup> Pulau Jawa merupakan pusat pandemi dengan empat propinsi

yang paling terdampak COVID-19. Jakarta memiliki angka total kasus terbesar dengan 4.955 dan dilanjutkan dengan Propinsi Jawa Barat dengan 1.404 kasus, Propinsi Jawa Timur dengan 1.284 kasus, dan Propinsi Jawa Pusat dengan 933 kasus. Jumlah kematian tertinggi dapat ditemukan di Jakarta dengan 424 kematian, dilanjutkan oleh Jawa Timur (215), Jawa Barat (184), Jawa Tengah (161). Sulawesi Selatan (708 total kasus dengan 46 kematian) merupakan propinsi yang paling parah terkena dampaknya di luar Jawa tampak pada gambar 1.

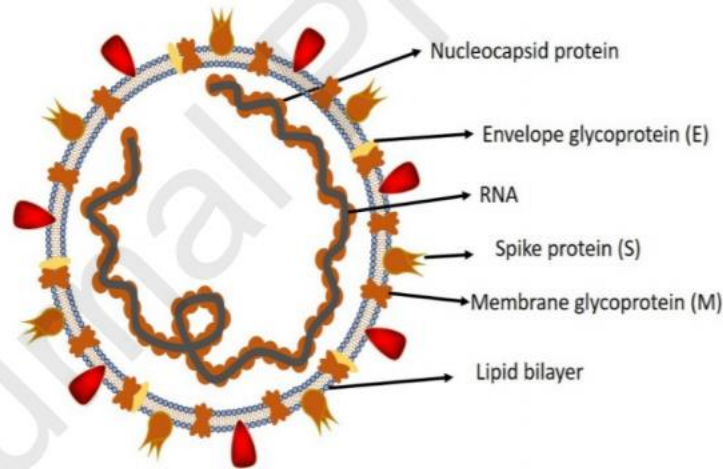


Gambar 1. Pemetaan total kasus COVID-19 berdasarkan propinsi tanggal 8 Mei 2020 oleh Badan Nasional Penanggulangan Bencana

Dikutip dari (6)

### 2.3. ETIOLOGI

*Coronavirus* adalah jenis virus RNA tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. *Coronavirus* tergolong ordo *Nidovirales*, keluarga *Coronaviridae*. *Coronaviridae* dibagi dua subkeluarga dibedakan berdasarkan serotipe dan karakteristik genom. Terdapat empat genus yaitu *alpha coronavirus*, *betacoronavirus*, *deltacoronavirus* dan *gamma coronavirus*. Nama virus COVID-19 adalah SARS-COV-2. Asal nama SARS-COV-2 diambil dari 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), dan dikenal sebagai *Human CoronaVirus 2019* (*h-CoV19* atau *H-CoV19*). Secara taksonomi, SARS-CoV2 adalah jenis virus yang berasal dari *severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* (SARSr-CoV).<sup>2,7,9</sup>



Gambar 2. Struktur virus corona yang menyebabkan sindroma pernapasan

Dikutip dari (11)

Semua virus corona yang memiliki gen spesifik yang mengkode protein untuk replikasi virus, pembentukan nukleokapsid dan duri pada permukaan virus. Glikoprotein yang terkandung di dalam duri (*spike protein*) merupakan lapisan paling luar dari virus corona yang berfungsi sebagai tempat menempel dan masuknya virus ke dalam sel pejamu. (gambar 2). Domain yang berikatan dengan reseptor melekat dengan lemah diantara virus, sehingga virus menjadi lebih mudah untuk menginfeksi manusia. Virus corona lainnya sebagian besar mengenali aminopeptidase atau karbohidrat sebagai kunci reseptor untuk masuk kedalam sel manusia, sementara exopeptidase dikenal oleh SARS-CoV dan MERS-CoV.<sup>11,12</sup>

Coronavirus bersifat sensitif terhadap panas dan secara efektif dapat dinaktifkan oleh desinfektan mengandung klorin, pelarut lipid dengan suhu 56°C selama 30 menit, eter, alkohol, asam perioksiasetat, detergen non-ionik, formalin, oxidizing agent dan kloroform. Klorheksidin tidak efektif dalam menonaktifkan virus<sup>12</sup>

## 2.4. PATOGENESIS

Mekanisme masuknya virus corona bergantung dari protease sel yang termasuk *human airway trypsin-like protease* (HAT), cathepsins dan transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) yang memisahkan *spike protein* dan menetapkan penetrasi berikutnya yang berubah. MERS-

coronavirus mengaplikasikan dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), sementara HCoV-NL63 dan SARS-coronavirus membutuhkan angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) sebagai kunci reseptor.<sup>12</sup>

Virus corona ini menginfeksi hewan dan manusia. Awalnya, virus ini menginfeksi hewan dan bersirkulasi di hewan dan menyebabkan sejumlah penyakit besar pada hewan dan kemampuannya bisa menyebabkan penyakit berat pada hewan. Karena itu, virus corona ini disebut sebagai virus zoonotik karena bisa ditransmisikan dari hewan ke manusia.<sup>12</sup>

Ada tujuh tipe virus corona yang dapat menginfeksi manusia saat ini yaitu dua alphacoronavirus (229E dan NL63) dan empat betacoronavirus, yakni OC43, HKU1, Middle East respiratory syndrome-associated coronavirus (MERS-CoV), dan severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARSCoV). Yang ketujuh adalah Coronavirus tipe baru yang menjadi penyebab kejadian luar biasa di Wuhan, yakni Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV). Isolat 229E dan OC43 ditemukan sekitar 50 tahun yang lalu. NL63 dan HKU1 diidentifikasi mengikuti kejadian luar biasa SARS. NL63 dikaitkan dengan penyakit akut laringotrakeitis (croup). Ada 3 tahap virus corona ini bisa menginfeksi manusia.<sup>12,13</sup>

1. Keadaan asimtomatik (1-2 hari)

Virus SARS-CoV-2 yang menempel dengan sel epitel di cavum nasal dan mulai bereplikasi. ACE2 adalah reseptor utamanya untuk SARS-CoV-2 dan SARS-CoV

2. Saluran napas atas dan konduksi respon saluran pernapasan (beberapa hari berikutnya)

Virus tersebut kemudian berpropagasi, dan bermigrasi menelusuri saluran pernapasan bawah di sepanjang konduksi jalur pernapasan, dan muncul respon imun innate. 80% pasien akan dipantau di rumah masing-masing dan penyakit ini ringan sedang dan biasanya terbatas ke jalur pernapasan.

3. Hipoksia, munculnya *ground glass*, dan meningkat sampai ARDS

Sekitar 20% pasien yang tidak ditangani/pasien terinfeksi bisa berlanjut ke ARDS tingkat 3 dan bisa memunculkan infiltrat pada paru-paru dan sebagian lagi bisa memunculkan penyakit yang sangat parah.

## 2.5. GEJALA DAN TANDA

Infeksi COVID-19 cukup bervariasi dalam menimbulkan gejala pada pasien yang terinfeksi. Rerata gejala dari infeksi COVID-19 muncul setelah periode inkubasi yang berlangsung selama kurang lebih 5,2 hari. Periode sejak awal muncul gejala sampai pada kematian memiliki rentang waktu dari 6-41 hari dengan median sekitar 14 hari. Rentang waktu tersebut tergantung dengan sistem imun pasien dan umur pasien. Waktu tersebut lebih pendek pada pasien diatas umur 70 tahun dibandingkan dengan dibawah umur 70 tahun.<sup>14</sup>

Gejala paling umum adalah demam, batuk, dan merasa cepat lelah. Gejala lain seperti peningkatan jumlah sputum, sakit kepala, hemoptysis, diare, dyspnea tidak selalu termanifestasi pada semua pasien. Gambaran klinis pada computed tomography scan (CT Scan) toraks tampak seperti pneumonia, tetapi terdapat gambaran abnormal seperti cedera jantung akut, ARDS, dan insiden terlihatnya *ground-glass opacities* pada regio subpleural pada kedua lapang paru yang menyebabkan meningkatnya respons imun lokal dan sistemik yang akan meningkatkan proses inflamasi.<sup>15</sup>

Beberapa gejala COVID-19 memiliki kesamaan dengan gejala bethacoronavirus terdahulu seperti demam, batuk kering, dyspnea, dan *ground-glass opacities* bilateral. Gejala klinis khas COVID-19 mencakup penargetan sistem pernapasan bawah dan juga pernapasan atas yang dapat dibuktikan dari gejala pernapasan atas seperti rhinorrhoea, bersin, dan nyeri tenggorokan. Hasil pemeriksaan CT scan menunjukkan terdapat infiltrat pada lobus atas paru yang berasosiasi dengan meningkatnya keparahan *dyspnea* yang diikuti dengan hipoksemia pada beberapa kasus.<sup>15</sup>

## 2.6. DIAGNOSIS

Diagnosis dari penyakit COVID-19 bisa ditegakkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Penyakit COVID-19 bisa juga ditegakkan diagnosisnya dari *swab test*, dan *rapid test*.

Dari anamnesis bisa didapatkan 3 gejala utama berupa demam, batuk kering (sebagian kecil berdahak), dan sulit bernapas atau sesak. Gejala tambahan lainnya berupa nyeri kepala, nyeri otot, lemas, diare, dan batuk darah. Pada pemeriksaan fisik bisa ditemukan tergantung ringan dan beratnya gejala manifestasi klinis seperti<sup>16</sup>

- Tingkat kesadaran: kompos mentis atau penurunan kesadaran<sup>16</sup>
- Tanda vital: frekuensi nadi meningkat, frekuensi napas meningkat, tekanan darah normal atau menurun, suhu tubuh meningkat. Saturasi oksigen dapat normal atau turun. Dapat disertai retraksi otot pernapasan.<sup>16</sup>
- Pemeriksaan fisis paru didapatkan inspeksi dapat tidak simetris statis dan dinamis, fremitus raba mengeras, redup pada daerah konsolidasi, suara napas bronkovesikuler atau bronkial dan ronki kasar.<sup>16</sup>

Pemeriksaan penunjang yang bisa dilakukan untuk mendiagnosa COVID-19 bisa dilakukan melalui pemeriksaan radiologi (Foto toraks, CT-Scan toraks, USG toraks), Swab tenggorok pada saluran napas atas dan saluran napas bawah, bronkoskopi, pungsi pleura sesuai kondisi, pemeriksaan kimia darah [darah perifer lengkap, analisis gas darah, fungsi hepar, fungsi ginjal, gula darah sewaktu, elektrolit, faal hemostasis pada kasus berat, prokalsitonin, dan laktat], biakan mikroorganisme dan uji kepekaan dari bahan saluran napas dan darah, dan pemeriksaan feses dan urin.<sup>16</sup>

Diagnosis banding yang bisa ditemukan berupa pneumonia bakterial, SARS/MERS, pneumonia jamur, dan edema paru kardiogenik.<sup>16</sup>

## 2.7. DEFINISI KASUS

Pasien dalam pengawasan atau kasus suspek / possible

1) Seseorang yang mengalami:

- a. Demam ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) atau riwayat demam
- b. Batuk atau pilek atau nyeri tenggorokan
- c. Pneumonia ringan sampai berat berdasarkan klinis dan/atau gambaran radiologis. (pada pasien immunocompromised presentasi kemungkinan atipikal) DAN disertai minimal satu kondisi sebagai berikut :

- Memiliki riwayat perjalanan ke Tiongkok atau wilayah/ negara yang terjangkit\* dalam 14 hari sebelum timbul gejala
- Petugas kesehatan yang sakit dengan gejala sama setelah merawat pasien infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) berat yang tidak diketahui penyebab / etiologi penyakitnya, tanpa memperhatikan riwayat bepergian atau tempat tinggal.

ATAU

2) Pasien infeksi pernapasan akut dengan tingkat keparahan ringan sampai berat dan salah satu berikut dalam 14 hari sebelum onset gejala:

- a. Kontak erat dengan pasien kasus terkonfirmasi atau probable COVID-19, ATAU
- b. Riwayat kontak dengan hewan penular (jika hewan sudah teridentifikasi), ATAU
- c. bekerja atau mengunjungi fasilitas layanan kesehatan dengan kasus terkonfirmasi atau probable infeksi COVID-19 di Tiongkok atau wilayah/negara yang terjangkit.\*
- d. Memiliki riwayat perjalanan ke Wuhan dan memiliki demam (suhu  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ) atau riwayat demam

### **Kasus Probable**

Pasien dalam pengawasan yang diperiksa untuk COVID-19 tetapi inkonklusif atau tidak dapat disimpulkan atau seseorang dengan hasil konfirmasi positif pan-coronavirus atau beta coronavirus.

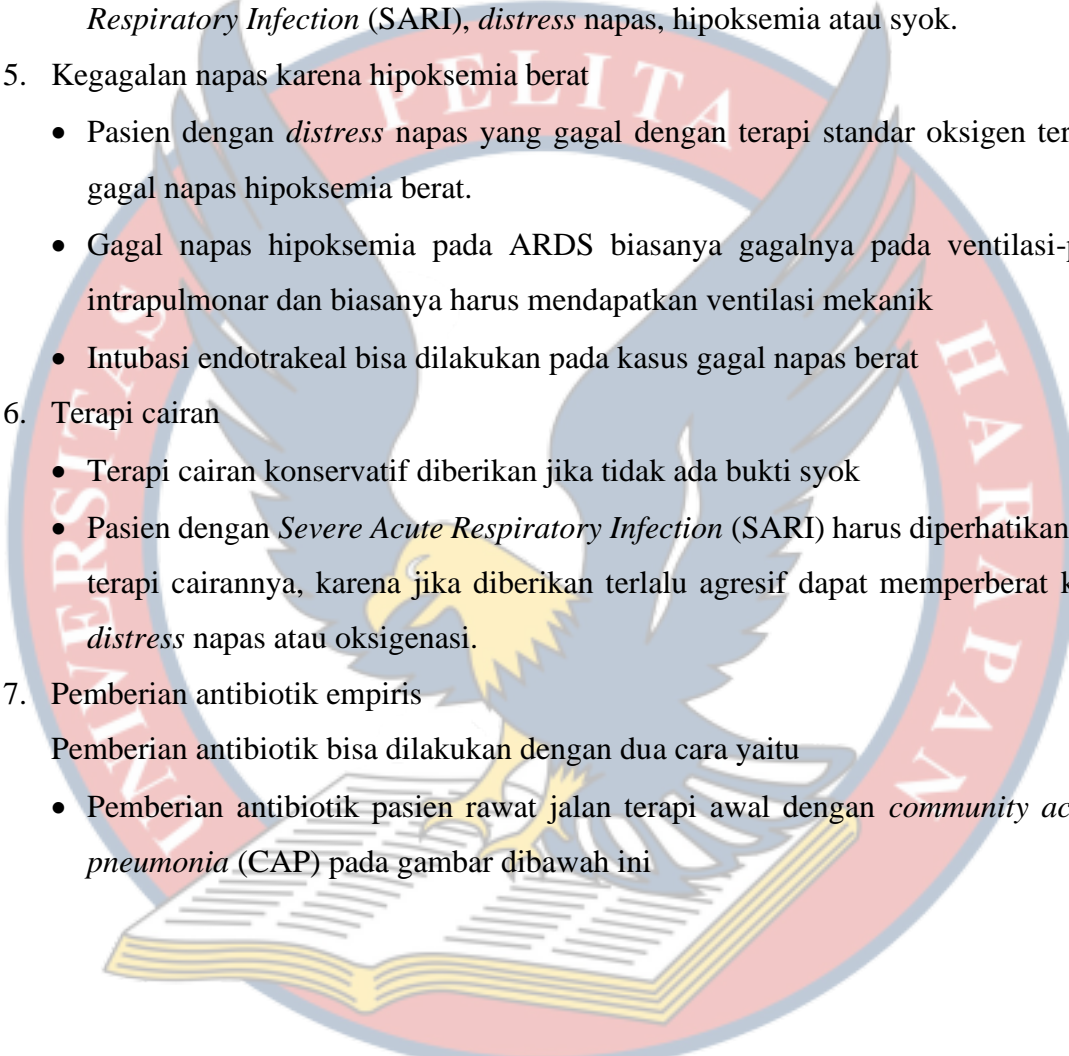
### **Kasus terkonfirmasi**

Seseorang yang secara laboratorium terkonfirmasi COVID-19.<sup>29</sup>

## **2.8. TATALAKSANA**

Tatalaksana yang bisa dilakukan antara lain yaitu dengan mengikuti protokol kesehatan yang sudah ditetapkan oleh pemerintah. Jika ada pasien yang terdeteksi positif COVID-19 berdasarkan dari hasil uji swab tenggorok dan tes serologi SARS-COV-2 yang positif, maka dapat diberikan penatalaksanaan sebagai berikut

- a. Terapi dan monitoring
  1. Isolasi mandiri
    - Isolasi mandiri ini diwajibkan untuk semua orang tanpa gejala (OTG) selama 14 hari di rumah masing-masing, wajib mengukur suhu tubuh dua kali.
  2. Implementasi pencegahan dan pengendalian infeksi (PPI)
    - Untuk mencegah infeksi, jika ingin keluar, semua orang tanpa gejala (OTG) wajib menggunakan masker, jika sudah keluar beraktivitas dan kembali ke rumah, wajib untuk menyemprotkan pembersih alkohol untuk mensterilkan barang bawaan atau belanjaan jika sudah beraktivitas.
    - Semua orang tanpa gejala (OTG) wajib membersihkan diri jika sudah beraktivitas di luar rumah.

- Selain itu wajib melakukan *physical distancing*, *social distancing*, *hand hygiene*, dan protokol kesehatan lain yang sudah ditetapkan oleh pemerintah. Kebersihan lingkungan wajib dijaga.
3. Serial foto toraks untuk menilai perkembangan penyakit
  4. Supplementasi oksigen
    - Supplementasi oksigen hanya diberikan kepada pasien yang *Severe Acute Respiratory Infection* (SARI), *distress* napas, hipoksemia atau syok.
  5. Kegagalan napas karena hipoksemia berat
    - Pasien dengan *distress* napas yang gagal dengan terapi standar oksigen termasuk gagal napas hipoksemia berat.
    - Gagal napas hipoksemia pada ARDS biasanya gagal pada ventilasi-perfusi intrapulmonar dan biasanya harus mendapatkan ventilasi mekanik
    - Intubasi endotrakeal bisa dilakukan pada kasus gagal napas berat
  6. Terapi cairan
    - Terapi cairan konservatif diberikan jika tidak ada bukti syok
    - Pasien dengan *Severe Acute Respiratory Infection* (SARI) harus diperhatikan dalam terapi cairannya, karena jika diberikan terlalu agresif dapat memperberat kondisi *distress* napas atau oksigenasi.
  7. Pemberian antibiotik empiris
- Pemberian antibiotik bisa dilakukan dengan dua cara yaitu
- Pemberian antibiotik pasien rawat jalan terapi awal dengan *community acquired pneumonia* (CAP) pada gambar dibawah ini
- 



Kondisi	Obat	Dosis
da komorbid atau da faktor risiko:	illin oxycycline akrolid	- Amoksisilin 1 gram 3 x sehari - Doksisisiklin 100 mg, 2 x sehari - Azitromisin 500 mg hari pertama, 250 mg perhari selanjutnya
- MRSA atau <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	sistensi lokal pneumokokus <25%)	- Klaritromisin 500mg, 2 x sehari - Atau Klaritromisin ER 1000/hari
- Riwayat dirawat di RS dalam waktu dekat DAN mendapat terapi antibiotik		
komorbid	ombinasi:	- <i>Amoxicillin/clavulanate</i> 500 mg/125 mg 3x sehari
- Penyakit jantung kronis	isilin/klavulanat atau Cepalosporin	- <i>Amoxicillin/clavulanate</i> 875mg/125mg 2 x sehari;
- Paru	id atau doksisisiklin	2000mg/125mg 2x sehari
- Liver		- Cefpodoxime 200mg, 2xsehari
- Penyakit ginjal		- Cefuroxime 500mg, 2 x sehari
- DM	rapi dengan	- Dosis klaritromisin dan doksisisiklin sama dengan sebelumnya
- Alkoholism	florokuinolon	- Levofloxacin 750mg/hari
- Keganasan		- Moxifloxacin 400mg/hari
- Asplenia		- Gemifloxacin 320/hari

Gambar 3. Tabel pilihan antibiotik pasien rawat jalan dengan *Community Acquired Pneumonia* (CAP)

Dikutip dari (29)

- Pemberian antibiotik pasien rawat inap pneumonia

Kondisi pasien (rawat inap)	Paduan Standar	MRSA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Riwayat dirawat di RS dan mendapat antibiotik parenteral, risiko MRSA	Riwayat dirawat di RS dan mendapat antibiotik parenteral, risiko <i>P. aeruginosa</i>
Pneumonia ringan atau tidak berat	Betalaktam + Makrolid* atau Froloquinolon respirasi	Tambahan meliputi MRSA** + kultur dan PCR nasal untuk langkah terapi selanjutnya	Tambahan meliputi <i>P. aeruginosa</i> *** + kultur dan PCR nasal untuk langkah terapi selanjutnya	Kultur, jika positif beri antibiotik untuk MRSA	Kultur, jika positif beri antibiotik untuk <i>P. aeruginosa</i>
Pneumonia berat	Betalaktam + Makrolid* atau Betalaktam + Froloquinolon respirasi#	Tambahan meliputi MRSA** + kultur dan PCR nasal untuk langkah terapi selanjutnya	Tambahan meliputi <i>P. aeruginosa</i> *** + kultur dan PCR nasal untuk langkah terapi selanjutnya		Beri tambahan obat untuk <i>P. aeruginosa</i> dan kultur untuk menentukan langkah terapi selanjutnya

Gambar 4. Tabel terapi antibiotik pneumonia pada pasien rawat inap

Dikutip dari (29)

8. Terapi simptomatik

- Jika diperlukan terapi simptomatik bisa diberikan antipiretik, obat batuk, dan obat-obatan yang lain

9. Pemberian kortikosteroid sistemik tidak rutin diberikan pada tatalaksana pneumonia viral atau ARDS selain ada indikasi lain

10. Observasi ketat

- Kondisi pasien perlu diobservasi dengan ketat jika ada tanda perburukan klinis, kegagalan respirasi progresif yang cepat, dan sepsis, diperlukan penanganan intervensi suportif dapat dilakukan dengan cepat

11. Pahami komorbid pasien

- Pahami juga kondisi komorbid pasien dalam tatalaksana kondisi kritis dan menemukan prognosis dari pasien tersebut.
- Dalam tatalaksana intensif, harus bisa menentukan terapi kronik mana yang perlu dilanjutkan dan mana yang tidak perlu dilanjutkan untuk sementara.
- Jangan lupa untuk menginformasikan keluarga pasien, beri dukungan, *informed consent*, serta informasi prognosis dari pasien tersebut.

b. Tatalaksana spesifik untuk COVID-19

- Sampai saat ini belum ada penatalaksanaan yang spesifik untuk COVID-19, dan belum ada tatalaksana antiviral untuk infeksi *Coronavirus* yang terbukti efektif.

c. Pencegahan komplikasi

Pencegahan komplikasi COVID-19 bisa dilakukan dengan cara berikut

1. Kurangi durasi ventilasi mekanis

- a. Gunakan protokol penyapihan yang mencakup penilaian harian untuk kesiapan bernapas secara spontan
- b. Meminimalkan sedasi terus-menerus atau intermiten, menargetkan titik akhir titrasi spesifik atau dengan interupsi harian *continuous sedative infusion*

2. Mengurangi insiden *ventilator-associated pneumonia*

Untuk mengurangi insiden ini dapat dilakukan lima cara berikut

1. Lakukan intubasi oral yang dimana cara intubasi tersebut disukai orang dewasa dan remaja daripada intubasi hidung

2. Jaga pasien dalam posisi semi-telentang (ketinggian tempat tidur 30-45°)
3. Gunakan sistem pengisapan tertutup
4. Gunakan sirkuit ventilator baru untuk setiap pasien, jika sudah kotor atau rusak maka sirkuit yang terpasang harus diganti tetapi tidak secara rutin
5. Ganti *exchanger* panas, dan kelembapan saat terjadi malfungsi, saat kotor, atau setiap 5-7 hari
3. Mengurangi insiden thromboembolisme vena
  - Untuk menghindari insiden ini, harus diberikan profilaksis farmakologis atau heparin 5000 unit untuk pasien COVID-19 tanpa kontra-indikasi. Untuk pasien COVID-19 dengan kontra-indikasi, harus menggunakan profilaksis mekanik
4. Mengurangi insiden infeksi dalam darah yang disebabkan oleh penggunaan kateter
  - Dapat dihindari dengan cara menggunakan *checklist* yang penyelesaiannya diverifikasi oleh pengamat secara real-time sebagai pengingat setiap langkah yang diperlukan untuk memasukkan steril dan sebagai pengingat harian untuk melepas kateter jika tidak diperlukan lagi
5. Mengurangi insiden ulkus dekubitus
  - Untuk mengurangi insiden ulkus dekubitus maka pasien harus dibalik posisinya setiap 2 jam
6. Mengurangi insiden *stress ulcer* dan perdarahan gastrointestinal  
Untuk mengurangi insiden ini dapat dilakukan dengan cara sebagai berikut
  - Memberikan nutrisi dini (dalam 24-48 jam sejak admisi)
  - Memberikan penghambat reseptor histamin-2 atau inhibitor pompa proton pada pasien dengan faktor risiko pendarahan GI
7. Mengurangi insiden *ICU-related weakness*
  - Ini dapat dilakukan dengan cara mobilisasi dini jika dari awal sudah kondisi makin melemah dan harus dimobilisasi ke ICU lebih awal sebelum terlambat.

## 2.9. KOMPLIKASI

Penyakit virus COVID-19 yang tidak ditangani langsung, bisa berakibat komplikasi pada sistem organ manusia. Komplikasinya bisa berupa komplikasi pada kardiovaskular dan persyarafan.

Tidak hanya itu, komplikasi karena COVID-19 bisa juga berpengaruh pada organ lainnya seperti ginjal (*Acute Kidney Injury*) dan liver. Komplikasi yang berkaitan ini bisa berakibat fatal dan menimbulkan kematian jika tidak ditangani langsung. Ada beberapa contoh komplikasi kardiovaskular yang berkaitan dengan COVID-19 seperti

1. penyakit jantung dan radang selaput jantung
2. serangan jantung akut
3. gagal jantung akut dan kardiomiopati
4. *dysrhythmias*
5. *venous thromboembolic event*
6. interaksi obat-obatan

Ada juga beberapa contoh komplikasi persyarafan yang berkaitan dengan COVID-19 seperti contoh dibawah ini seperti

1. penyakit cerebrovaskular akut
2. radang encephalon dan encephalopathy
3. Guillain-Barré Syndrome (GBS)
4. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)

## 2.10. INDEX MASSA TUBUH PADA COVID-19

Indeks Massa Tubuh merupakan sebuah indeks yang sederhana untuk menghitung perbandingan berat badan dalam kilogram dengan tinggi badan dalam meter persegi. Rumus menghitung IMT dapat dilihat dibawah ini beserta klasifikasi IMT menurut WHO pada tabel 1 dibawah ini.

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat badan (kg)}}{\text{Tinggi badan (m)} \times \text{Tinggi Badan (m)}}$$

Tabel 1. Kriteria Indeks Massa Tubuh menurut WHO<sup>11</sup>

Indeks Massa Tubuh	Interpretasi
<18,5	Berat badan kurang
18,5-22,9	Berat badan normal
23-24,9	Berat badan lebih
25-29,9	Obese 1
>30	Obese 2

Obesitas pada COVID-19 berefek buruk pada sistem organ manusia, karena obesitas bisa berpengaruh pada sistem kardiovaskuler, metabolik, dan meningkatkan terjadinya trombotosis. Hal ini berkaitan dengan penyakit COVID-19 yang berat dan lepasnya pro-trombotik *disseminated intravascular coagulation* dan tingginya kejadian *venous thromboembolism*. Selain berefek buruk pada kardiometabolik dan risiko tinggi trombotik, obesitas memiliki dampak buruk pada fungsi paru, mengecilkan nilai volume ekspirasi paksa dan kapasitas vital paksa.<sup>27</sup>

Obesitas juga memiliki respon buruk terhadap sistem imun. Terdapat asosiasi yang jelas antara obesitas dengan status basal inflamasi yang ditandai oleh peningkatan sirkulasi *interleukin 6* (IL-6) dan kadar *C-reactive protein* (CRP). Ada disregulasi dari ekspresi lekosit jaringan, dan makrofag (dan innate limfoid). Dalam sistem pertahanan tubuh, obesitas bisa menurunkan sistem imun adaptif. Obesitas bisa menyebabkan pelepasan virus dalam jumlah besar sehingga berpotensi bagi anggota keluarga yang memiliki berat badan berlebih untuk terekspos virus.<sup>27,28</sup>

## 2.11. MEKANISME OBESITAS PADA COVID-19

Mekanisme yang mungkin berhubungan dengan tingkat keparahan suatu penyakit pada obesitas disinyalir melalui peningkatan konsentrasi Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2), inflamasi kronik, dan restriksi kapasitas fungsi pada paru penyandang obesitas. Reseptor ACE-2 dikenal sebagai ko-reseptor untuk masuknya SARS-COV-2 dan reseptor ini banyak diekspresikan di beberapa organ tubuh manusia seperti saluran pencernaan, paru-paru, jantung, dan ginjal. Banyak publikasi yang melaporkan peningkatan ACE-2 receptor pada jaringan lemak. Hal ini berarti menumpuknya sel adiposa akan memiliki banyak reseptor ACE-2 untuk menangkap virus SARS-COV-2. Lebih lanjut, dikatakan obesitas bisa menimbulkan inflamasi kronik yang terlihat dari

peningkatan *interleukin 6* (IL-6), adipokin, dan sitokin proinflamasi (TNF- $\alpha$ , interferon), yang menginduksi terjadinya inflamasi kronik yang rendah pada penyandang obesitas dan melumpuhkan respon imun.<sup>53</sup>

Terjadi penurunan kapasitas total paru pada pasien penyandang obesitas sehingga pasien obesitas bertendensi lebih rentan terhadap infeksi COVID-19 dan progresivitas penyakit akibat nilai dasar kapasitas fungsi paru yang rendah dibandingkan dengan orang yang memiliki berat badan rendah.<sup>53</sup>

*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) berpenetrasi pada sel-sel tubuh manusia melalui pengikatan langsung dengan reseptor *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) pada permukaan sel. Obesitas menunjukkan resistensi insulin dan aktivitas yang berlebihan pada sistem *renin-angiotensin-aldosterone* (RAAS), yang berimplikasi terhadap luaran yang buruk pada infeksi COVID-19. Ekspresi ACE-2 pada jaringan adiposa lebih tinggi daripada paru-paru yang menjadi target organ yang terinfeksi oleh COVID-19. Jaringan adiposa lebih rentan terhadap infeksi COVID-19 daripada jaringan lainnya. Pada populasi obesitas, jaringan adiposa meningkat sehingga terjadi peningkatan ekspresi reseptor ACE-2 yang memudahkan virus untuk masuk ke dalam sel tubuh manusia. Semakin tinggi IMT maka semakin buruk prognosinya.<sup>53</sup>

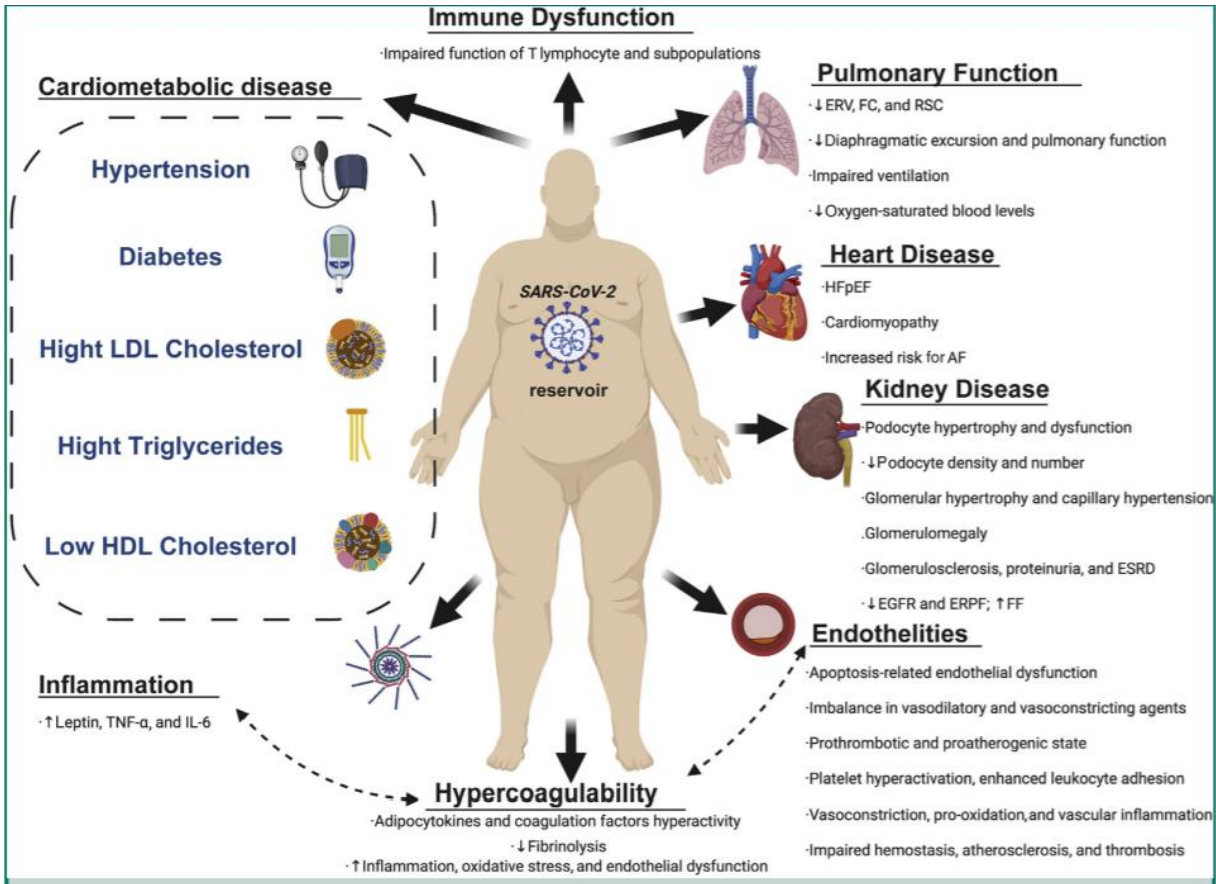
Hubungan ikatan antara ACE2 dan SARSCoV-2 lebih tinggi daripada hubungan antara ACE2 dengan SARS-CoV sebelumnya. Kehadiran dari reseptor ACE2 bisa membuka pintu masuknya virus SARSCoV-2 ke dalam sel adiposa, yang membuat jaringan adiposa itu sebagai tempat penyimpanan virus SARSCoV-2. Diabetes Mellitus tipe 2 sebagai akibat dari obesitas, juga berkaitan dengan peningkatan ekspresi dari ACE-2.<sup>52</sup>

Obesitas juga berpengaruh pada penyakit jantung, peningkatan inflamasi, peningkatan koagulabilitas, penurunan fungsi paru, penyakit ginjal, dan endotelitis. Dampak pada seluruh organ-organ ini dapat menyebabkan prognosis COVID-19 menjadi lebih buruk.<sup>52</sup> Implikasi obesitas pada COVID-19 dapat dilihat pada gambar 5.

## **2.12. NETROFIL-LIMFOSIT RATIO (NLR) PADA COVID-19**

Netrofil adalah sel darah putih yang sangat penting dalam sirkulasi peredaran darah, dan sebagai sistem pertahanan lini pertama dalam sistem imun *innate*. Tugas neutrofil adalah menangkap dan menghancurkan mikro-organisme yang menyerang tubuh manusia melalui fagositosis dan

degradasi intrasel, pelepasan granul, dan pembentukan jebakan ekstraselular neutrofil setelah mendeteksi patogen. Neutrofil juga berpartisipasi sebagai mediator inflamasi.<sup>22</sup>



Gambar 5: Implikasi obesitas pada COVID-19

Dikutip dari (52)

Peran sel neutrofil pada infeksi virus influenza bervariasi mulai dari memiliki efek protektif sampai menimbulkan kerusakan. Berkurangnya neutrofil sebelum infeksi influenza A menyebabkan peningkatan mortalitas pada tikus, menunjukkan peran protektif untuk neutrofil. Sedangkan infiltrasi neutrofil secara masif ke paru-paru selama infeksi virus influenza dapat menyebabkan peradangan akut pada paru-paru. Ini menunjukkan efek kerusakan neutrofil pada paru-paru.<sup>26</sup>

Infiltrasi neutrofil berkorelasi dengan tingkat peradangan, kerusakan jaringan, dan umpan balik dari jaringan yang terkena. Peradangan sangat membantu dalam mengendalikan infeksi virus,

tetapi sangat sering merusak tuan rumah. Keseimbangan antara efek menguntungkan dan merugikan dari neutrofil yang dimulai respon inflamasi harus dijaga.<sup>26</sup>

Limfosit adalah sel darah putih yang memiliki beberapa peran pada sistem imun termasuk perlindungan tubuh dari virus, parasit, jamur, dan bakteri. Nilai normal limfosit 20% sampai 40% dari total sel darah putih pada aliran darah. Hitungan limfosit yang normal itu diatas 1500 sel/mikroliter ( $1,5 \times 10^9$  per liter) pada orang dewasa, dan diatas 3000 sel/mikroliter ( $3 \times 10^9$  per liter) pada anak-anak. Pengurangan jumlah limfosit tidak akan menyebabkan diketahui adanya pengurangan pada total sel darah putih.<sup>25</sup>

Terdapat tiga jenis sel limfosit, sel limfosit B (*B cells*), sel limfosit T (*T cells*), dan sel pembunuh alami/ *Natural Killer cells (NK cells)*. Tiga tipe sel limfosit tersebut mempunyai peran penting dalam sistem imun. Jika jumlah sel B limfosit terlalu sedikit bisa menyebabkan berkurangnya jumlah sel plasma yang memproduksi antibodi. Berkurangnya produksi antibodi bisa menyebabkan infeksi bakterial meningkat.<sup>25</sup>

Jika sel T limfosit atau sel pembunuh alami mengalami masalah saat mengontrol infeksi, terutama pada infeksi virus, jamur, dan parasit. Kekurangan limfosit yang sangat parah bisa menyebabkan infeksi yang tidak terkontrol yang bisa berakibat fatal.<sup>25</sup>

Terdapat empat mekanisme yang berpotensi menyebabkan kekurangan limfosit, seperti<sup>24</sup>

1. Virus dapat secara langsung menginfeksi sel limfosit menyebabkan kematian pada sel tersebut.
2. Virus dapat menghancurkan sistem organ limfatik dan menyebabkan kerusakan langsung pada beberapa organ seperti timus dan limpa.
3. Sitokin pro-inflamasi dapat mengganggu, dan menyebabkan apoptosis limfosit. Penelitian dasar mengkonfirmasi bahwa faktor nekrosis tumor (TNF)  $\alpha$ , interleukin (IL) -6, dan sitokin proinflamasi lainnya dapat menyebabkan defisiensi limfosit.
4. Penghambatan limfosit oleh molekul metabolik yang dihasilkan oleh gangguan metabolisme, seperti asidemia hiperlaktat. Tipe pasien COVID-19 yang berat mengalami peningkatan kadar asam laktat darah, yang mungkin menekan proliferasi limfosit.

Limfositopenia akut dapat terjadi jika ada pengurangan sel darah putih pada keadaan infeksi virus (seperti influenza dan hepatitis), puasa, beberapa aktivitas fisik yang menyebabkan stress, penggunaan kortikosteroid (seperti prednisone), kemoterapi/radioterapi pada pasien sakit kanker.<sup>25</sup>



Limfositopenia kronik dapat terjadi jika jumlah sel darah putih tetap dibawah nilai normal pada keadaan orang mengalami kekurangan nutrisi, beberapa penyakit autoimun (*systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, dan myasthenia gravis*), beberapa infeksi kronik pada penyakit Acquired Immuno Deficiency Syndrome (AIDS), dan tuberkulosis milier, dan beberapa penyakit kanker seperti leukemia dan lymphoma.<sup>25</sup>

*Neutrofil Limfosit Ratio* adalah perbandingan antara jumlah neutrofil dibagi dengan limfosit. Jika dibawah *stress* atau tekanan, jumlah neutrofil akan meningkat dan jumlah limfosit menurun. NLR kombinasi dengan beberapa perubahan, membuat semakin sensitif. Rumus menghitung NLR dapat dilihat dibawah ini <sup>17</sup>

Effect of physiologic stress on the NLR:

$$\uparrow \uparrow \text{NLR} = \frac{\uparrow \text{Neutrophils}}{\downarrow \text{Lymphocytes}}$$

Dikutip dari (17)

*Neutrofil Limfosit Ratio* bisa dihitung dengan cara lain yaitu dengan perhitungan jumlah sel absolut atau dengan persentase, rumus menghitungnya dibawah ini sebagai berikut<sup>17</sup>

Calculation of NLR:

$$\text{NLR} = \frac{\text{Absolute \# Neutrophils}}{\text{Absolute \# Lymphocytes}} = \frac{\text{Relative \% Neutrophils}}{\text{Relative \% Lymphocytes}}$$

Dikutip dari (17)

Interpretasi dari NLR berdasarkan konteks klinis pada pasien COVID-19 dibagi menjadi dua kategori yaitu<sup>51,52</sup>

1. Risiko rendah dengan nilai  $\text{NLR} < 3,13$
2. Risiko tinggi dengan nilai  $\text{NLR} \geq 3,13$

Inflamasi berat yang disebabkan oleh COVID-19, dapat menyebabkan respon imun adaptif menjadi lemah, sehingga menghasilkan ketidakimbangan respon pada sistem imun tubuh. Oleh karena itu, biomarker yang bersirkulasi dapat mewakili inflamasi dan status imun yang menjadi

prediktor potensial untuk prognosis pasien COVID-19. Jumlah sel darah putih perifer, neutrofil limfosit ratio, derivat NLR, (jumlah neutrofil dibagi dengan jumlah sel darah putih dan dikurangi dengan jumlah neutrofil), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), dan lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) merupakan indikator dari respon inflamasi sistemik dan sudah banyak diteliti sebagai prediktor prognosis yang bermanfaat untuk pasien pneumonia virus. Penelitian yang dilakukan oleh Zhao di Hubei, Cina pada tahun 2020, menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan NLR pada pasien COVID-19 dengan pasien non-covid.<sup>53,18</sup>

*Neutrofil Limfosit Ratio* dapat meningkat pada keadaan *Acute Coronary Syndrome*, keganasan, infeksi, inflamasi, perdarahan *intracranial*, polymyositis, dermatomyositis, Human Immunodeficiency Virus (HIV), dan penggunaan steroid.<sup>52,53</sup> sedangkan, *Neutrofil Limfosit Ratio* dapat menurun pada keadaan kemoterapi, radioterapi, penyakit autoimun, anemia aplastik, obat antikonvulsan.<sup>17</sup>

