



## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Konsep *Coronavirus Disease* (COVID-19)

#### 2.1.1 Definisi *Coronavirus Disease* (COVID-19)

Coronavirus adalah virus RNA rantai tunggal positif yang memiliki diameter mulai dari 60 nm sampai dengan 140 nm dengan partikel bulat dan seringkali berbentuk pleomorfik. Sesuai dengan penampakan virion pada membran virus yang berbentuk taji-taji menyerupai mahkota yang dalam bahasa latinnya adalah “Corona” sehingga virus ini diberi istilah Corona. Dinding coronavirus dilapisi oleh protein S sebagai protein antigenik utama yang dapat berikatan dengan reseptor yang ada di tubuh hostnya. *Coronavirus disease 2019* atau biasa disebut dengan COVID-19 merupakan penyakit menular yang mampu menginfeksi manusia maupun hewan. Hal ini biasa disebabkan oleh sindrom pernapasan akut atau yang biasa disebut dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* atau SARS-CoV-2 (Ciotti *et al.*, 2020).

Pada awalnya, virus corona diberi nama 2019-nCoV oleh WHO, yang mana huruf “n” diartikan dengan novel atau dalam bahasa indonesia memiliki arti baru, dan CoV berarti corona virus. Virus corona masuk ke dalam Ordo Nidovirales, keluarga Coronavirus dan Genus Betacoronavirus (Beta-CoV). Empat generasi virus corona yaitu Alphacoronavirus ( $\alpha$ CoV), Betacoronavirus ( $\beta$ CoV), Deltacoronavirus ( $\delta$ CoV) dan Gammacoronavirus ( $\gamma$ CoV). Analisis evolusi menyatakan sumber genetik sebagian besar  $\alpha$ CoV dan  $\beta$ CoV merupakan kelelawar dan hewan pengerat sedangkan sebagian

besar  $\delta$ CoV dan  $\gamma$ CoV, unggas yang merupakan sumber gennya. Virus ini adalah bagian dari keluarga besar virus yang dapat menyebabkan infeksi pada saluran pernapasan bagian atas dengan tingkat ringan dan sedang (Umakanthan *et al.*, 2020)

Coronavirus termasuk dalam virus yang menyerang saluran pernapasan. Virus yang berhubungan dengan infeksi saluran pernapasan akan menggunakan sel epitel dan mukosa saluran pernapasan sebagai target utama dan menyebabkan infeksi pada saluran pernafasan atau kerusakan organ. Terdapat enam jenis coronavirus yang telah ditemukan pada saluran pernapasan manusia yaitu 229E, NL63 dari genus Polygonum, OC43 dan HKU1 dari genus beta, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV), dan Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV). Coronavirus jenis baru atau SARS-CoV-2 penyebab Covid-19 ini dapat diklasifikasikan kedalam kelompok betacoronavirus yang menyerupai SARS-CoV dan MERS-CoV tetapi tidak sama persis (Levani, Prastya and Mawaddatunnadila, 2021).

### 2.1.2 Etiologi

Pada 11 Februari 2020, Kelompok Studi Coronavirus (CSG) dari Komite Internasional Taksonomi Virus akhirnya menetapkannya sebagai Coronavirus sindrom pernapasan akut yang parah (SARS-CoV-2) berdasarkan filogeni, taksonomi dan praktik yang mapan. Setelah itu, dengan segera WHO menamakan penyakit yang disebabkan oleh coronavirus ini sebagai Coronavirus Disease (2019) (COVID-19) (Rauf *et al.*, 2020).



SARS-CoV-2 atau Covid-19 ini termasuk dalam kategori betacoronavirus analisis genomic yang menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 mungkin berevolusi yang ditemukan pada kelelawar. Coronavirus merupakan virus zoonotic, RNA virus bersirkulasi dengan hewan seperti unta, kucing, dan kelewar. Hewan dengan coronavirus dapat berkembang dan menginfeksi manusia seperti pada kasus MERS dan SARS (Morfi, 2020). Virus ini mirip dengan sindrom pernapasan akut parah coronavirus (SARS-CoV). Pada infeksi SARS-CoV-2 bergantung pada afinitas reseptor sel inang, pengubah angiotensin enzim 2 (ACE2), yang sangat ditunjukkan dalam epitel alveolus sel. Glikoprotein spike (S) mendorong masuknya virus ke dalam sel, dan terdiri dari dua subunit fungsional yang memiliki tanggung jawab untuk mengikat reseptor sel inang (S1 subunit) dan fusi dari virus dan membran sel (S2 subunit). Karena sebagian besar glycans di subunit S1 dan semua glycans di subunit S2 disimpan diantara SARS-CoV-2 dan SARS-CoV, SARS-CoV-2 juga ditunjukkan oleh TMPRSS2 sebagai SARS-CoV. Namun, glikoprotein SARS-CoV-2 S memiliki tempat pembelahan furin pada batas antara subunit S1/S2, yang diproses selama boigenesis dan membedakan virus SARS-CoV-2 dengan virus SARS-CoV (Di Jiang *et al.*, 2020).

### 2.1.3 Epidemiologi

Pertama kali Covid-19 dilaporkan di wuhan, China pada akhir Desember 2019, kasus yang dikonfirmasi Covid-19 berkembang pesat dari 10-22 Januari 2020. Penyebaran dari Wuhan ke China memuncak dan mendatar antara 23-27 Januari 2020. Pada saat itu, China telah mampu



melewati klimaks wabah, dikarenakan sebagian besar intervensi kesehatan masyarakat yang aktif, seperti : deteksi dini, pelacakan kontak, dan perilaku perubahan dalam populasi. Tetapi, pada minggu-minggu selanjutnya, pusat pandemi Covid-19 ini bergeser ke Eropa, dan negara-negara lain baru melaporkan wabah Covid-19 dalam skala besar (Di Jiang *et al.*, 2020).

Pada Maret 2020, prevalensi tertinggi Covid-19 tercatat di Italia, Amerika Serikat, Spanyol, Prancis, Iran, dan Jerman. Berdasarkan data laporan virus corona, penyebaran Covid-19 pada dasarnya terjadi dari penularan individu ke individu lain dengan menghirup atau terkena tetesan dari batuk dan bersin melalui interaksi yang dekat. Selain itu, penularan virus Covid-19 dari area yang terkontaminasi atau benda asing setelah kontak dengan mulut, mata, atau hidung juga dapat terjadi. Individu yang memiliki gejala berada pada resiko tertinggi untuk menginfeksi individu lain.

Di Indonesia, Covid-19 pertama kali dilaporkan pada tanggal 2 Maret 2020 dengan 2 kasus terkonfirmasi. Data 31 Maret 2020 menunjukkan meningkatnya kasus yang terkonfirmasi sebanyak 1.528 kasus dan 136 kasus kematian. Tingkat mortalitas Covid-19 di Indonesia sebesar 8,9% dan merupakan angka kematian tertinggi di Asia Tenggara (Susilo *et al.*, 2020).

Transmisi SARS-CoV-2 telah terjadi dengan bilangan reproduksi dasar ( $R_0$ ) dari 2,2-2,6. Artinya, rata-rata setiap orang telah terinfeksi berpotensi menularkan SARS-CoV-2 kepada 2,2-2,6 orang lainnya. Selama



awal wabah virus Covid-19, didalam sebuah studi epidemiologi dari 425 kasus virus corona di Wuhan, sebanyak 56% adalah laki-laki dengan usia rata-rata individu yang terinfeksi adalah 59 tahun. Pada 11 Februari 2020, 86,6% individu yang terinfeksi berusia 30-70 tahun. Dan total kasus kematian adalah 2,3%, dan 80,9% dari kasus yang didokumentasikan tidak parah. Sekitar 3,8% dari kasus yang dilaporkan di rumah sakit merupakan tenaga kesehatan, dan 14,6% mengalami kronis atau kritis, dan untuk bayi yang terinfeksi terdapat 2,1%. Pada individu yang terinfeksi oleh virus corona ditemukan sebagian besar pasien berusia 80 tahun atau sekitar 14,8% dari total keseluruhan. Untuk kasus Covid-19 yang dianggap kronis, yaitu : saturasi oksigen  $\geq 93\%$ , pernapasan  $\geq 30x/menit$ ,  $PaO_2/FiO_2 \geq 300$ , kehadiran  $> 50\%$  infiltrasi paru-paru dalam 24-48 jam atau dispnea. Sedangkan individu yang terinfeksi virus corona pada tahap kritis adalah pasien dengan gangguan organ multiple, syok septik, dan gangguan pernapasan. Hal ini terjadi sekitar 5% dari populasi yang diamati dengan tingkat korban kasus 49,0%. Tingkat kematian kasus pada individu yang terinfeksi tanpa kondisi komorbiditas adalah 0,9%, sementara itu 10,5% untuk individu yang terinfeksi dengan komorbiditas seperti gangguan kardiovaskular, hipertensi, diabetes melitus, dll. (Rauf *et al.*, 2020).

Hal ini termasuk tingkat transmisi 60% untuk pembawa tanpa gejala atau gejala minimal, yang dapat menyebabkan wabah baru selanjutnya. Ini berarti bahwa sebagian dari pasien yang pulih mungkin masih menjadi pembawa virus, tetapi belum diketahui apakah mereka tetap menular pada tahap itu atau tidak (Di Jiang *et al.*, 2020).



#### 2.1.4 Transmisi

Beberapa laporan pertama kasus SARS-CoV-2 dikaitkan dengan Pasar Grosir Huanan, yang menyatakan bahwa penyakit coronavirus (Covid-19) ini ditularkan dari hewan ke manusia. Namun, berdasarkan penelitian genom telah menunjukkan validasi ilmiah bahwa SARS-CoV-2 berasal dari tempat lain sebelum dibawa ke pasar, dan virus tersebut menyebar dengan cepat dari individu satu ke individu lain. Penularan terjadi melalui kontak dekat, terkena tetesan pernapasan dari bersin dan batuk individu yang telah terinfeksi. Tingkat penularan Covid-19 ditemukan lebih tinggi dibandingkan dengan SARS dan MERS terutama karena meningkatnya globalisasi. Perbedaan utama antara pandemi SARS-CoV-2 dan SARS adalah tingkat penyebaran infeksi ini, pada tahap awal SARS-CoV-2 (Covid-19) tercatat lebih asimtomatik. Meskipun telah dilakukan peraturan kesadaran publik dan tanggapan intervensi, SARS-CoV-2 menyebar lebih menular daripada SARS (Rauf *et al.*, 2020).

Penyebaran virus ini terjadi dengan sangat cepat. Penularan dari manusia ke manusia lain terjadi melalui transmisi langsung, transmisi kontak, dan transmisi udara melalui aerosol dan selama prosedur medis. Batuk, bersin, inhalasi tetesan, kontak dengan selaput lendir mulut, hidung, dan mata merupakan cara penyebaran yang umum. Penumpahan virus terjadi dari saluran pernapasan, air liur, feses, dan urin yang mengakibatkan sumber penyebaran virus lainnya, dan viral load yang lebih tinggi dan durasi lebih lama pada pasien dengan covid yang parah (Umakanthan *et al.*, 2020).



Sumber infeksi merupakan penderita dengan pneumonia Covid-19, transmisi utama dari SARS-CoV-2 adalah melalui droplet. Namun, ada kemungkinan transmisi terjadi melalui fekal-oral. Pada penelitian yang dilakukan oleh Xiao *et al* (2020) menunjukkan bahwa dari 73 pasien yang dirawat karena Covid-19, terdapat sebanyak 53,42% pasien yang diteliti positif RNA SARS-CoV-2 pada fesesnya. Bahkan, 23,29% dari pasien tersebut tetap terkonfirmasi positif RNA SARS-CoV-2 pada fesesnya meskipun pada sampel pernafasan telah membuktikan hasil negatif. Pada penelitian lebih lanjut juga membuktikan bahwa terdapat ekspresi ACE2 yang berlimpah pada sel glandular gaster, duodenum, dan epitel rektum, serta ditemukan protein nukleokapsid virus pada epitel gaster, duodenum, dan rektum. Dan hal ini menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 juga dapat menginfeksi saluran pencernaan dan memiliki kemungkinan untuk terjadi transmisi melalui fekal-oral (Xiao *et al.*, 2020).

#### 2.1.5 Patogenesis

Pada manusia, SARS-CoV-2 menginfeksi saluran pernapasan yang melapisi alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel (Susilo *et al.*, 2020).

Virus mampu melewati membran mukosa, terutama mukosa nasal dan mukosa laring, kemudian memasuki paru-paru melalui traktus respiratorius. Virus akan menyerang organ target yang mengekspresikan Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2), seperti paru-paru, jantung, sistem renal, dan traktus gastrointestinal (Di Gennaro *et al.*, 2020).



Protein S pada SARS-CoV-2 mendukung masuknya virus corona ke dalam sel target. Virus masuk bergantung pada kemampuan virus untuk berikatan dengan ACE2, yaitu reseptor membran ekstraselular yang diekspresikan pada sel epitel, dan bergantung pada *priming* protein S ke protease selular, yaitu TMPRSS2 (Handayani *et al.*, 2020)

Protein S pada SARS-Cov-2 dan SARS-CoV memiliki struktur tiga dimensi yang hampir sama pada domain receptor-binding. Protein S pada SARS-CoV memiliki afinitas ikatan yang kuat dengan ACE2 pada manusia. Berdasarkan analisis lebih lanjut, ditemukan bahwa SARS-CoV-2 memiliki pengenalan yang lebih baik terhadap ACE2 pada manusia dibandingkan dengan SARS-CoV (Zhang *et al.*, 2020).

Masa inkubasi untuk Covid-19 antara 3-14 hari. Ditandai dengan kadar leukosit dan limfosit yang masih normal atau sedikit menurun, serta jika pasien belum merasakan gejala. Kemudian, virus mulai menyebar melalui aliran darah, menuju ke organ yang mengekspresikan ACE2 dan pasien mulai merasakan gejala ringan. 4-7 hari dari gejala awal, kondisi pasien mulai memburuk dengan ditandai oleh timbulnya sesak, menurunnya limfosit, dan perburukan lesi di paru. Apabila pada fase ini tidak teratasi, dapat terjadi Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), sepsis, dan komplikasi lain. Tingkat keparahan klinis berhubungan dengan usia (di atas usia 70 tahun), komorbiditas seperti diabetes, penyakit paru obstruktif (PPOK), hipertensi, dan obesitas (Di Gennaro *et al.*, 2020; Susilo *et al.*, 2020).



Sistem imun innate dapat mendeteksi virus RNA melalui RIG-I –like receptors, NOD-like receptors, dan Toll-like receptors. Hal ini selanjutnya akan menstimulasi produksi interferon (IFN), serta memicu munculnya efektor anti viral seperti sel CD8+, sel Natural Killer (NK), dan makrofag. Infeksi dari betacoronavirus lain, yaitu SARS-CoV dan MERS-CoV, dicirikan dengan replika virus yang cepat dan produksi IFN yang terlambat, terutama oleh sel dendritik, makrofag, dan sel epitel respirasi yang selanjutnya diikuti oleh peningkatan kadar sitokin proinflamasi seiring dengan progres penyakit (Allegra *et al.*, 2020; Lingeswaran *et al.*, 2020).

Infeksi dari virus mampu memproduksi reaksi imun yang berlebihan pada inang. Pada beberapa kasus, terjadi reaksi yang secara keseluruhan di sebut “badai sitokin”. Badai sitokin merupakan peristiwa reaksi inflamasi berlebihan dimana terjadi produksi sitokin yang cepat dan dalam jumlah yang banyak sebagai respon dari suatu infeksi. Dalam hubungannya dengan Covid-19, ditemukan adanya penundaan sekresi sitokin dan kemokin oleh sel imun innate dikarenakan blokade oleh protein non-struktural virus. Selanjutnya, hal ini menyebabkan terjadinya lonjakan sitokin proinflamasi dan kemokin (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, MCP-1  $\beta$ , CCL2, CCL5, dan interferon) melalui aktivasi makrofag dan limfosit. Pelepasan sitokin ini memicu aktivasi sel imun adaptif sel T, neutrofil, dan sel NK, bersamaan dengan terus terproduksinya sitokin proinflamasi. Lonjakan sitokin proinflamasi yang cepat ini memicu terjadinya infiltrasi inflamasi oleh jaringan paru yang menyebabkan kerusakan paru pada bagian epitel dan endotel. Kerusakan ini dapat berakibat pada terjadinya ARDS dan kegagalan multi organ yang



dapat menyebabkan kematian dalam waktu singkat (Di Gennaro *et al.*, 2020; Lingeswaran *et al.*, 2020).

#### 2.1.6 Patofisiologi

*Coronavirus disease 2019* (Covid-19) atau yang dikenal dengan SARS-CoV-2 pada manusia menyerang saluran pernapasan khususnya pada sel yang melapisi alveoli. Dalam mengatasi mekanisme patogenik SARS-Cov-2, struktur virus dan genom harus lebih dulu dipertimbangkan. Bermula dari RNA virus, sintesis poliprotein 1a/1ab (pp1a/pp1ab) ditranslasikan. Transkripsi ini membentuk Replication/Transcription Complex (RTC) yang diatur dalam vesikel membran ganda dan akan mereplikasi dan menyintesis subgenomik (sgRNA) yang mengodekan pembentukan protein struktural dan tambahan. Transkripsi dihentikan pada urutan regulasi transkripsi, yang terletak diantara Open Reading Frames (ORFs) yang bekerja sebagai cetakan untuk produksi mRNA subgenomik. Setidaknya ada enam ORF yang sapat hadir di dalam genom CoV atipikal. Di antaranya, pergeseran bingkai antara ORF1a dan ORF1b yang memandu produksi polipeptida pp1a dan pp1ab yang diproses oleh Chymotrypsin-Like protease (3Clpro) atau Main protease (Mpro) yang dikodekan secara viral, dan satu atau dua protease mirip papain untuk memroduksi 16 protein nonstruktural (nsps). ORF lain juga mengode protein struktural, termasuk protein spike, membran, envelope, dan nukleokapsid serta rantai proteik aksesori.

Mekanisme patofisiologi dan virulensi CoV-2, dikarenakan hal tersebut, SARS-CoV-2 memiliki hubungan dengan fungsi nsps dan protein struktural. Sebuah penelitian telah menyatakan bahwa nsps mampu



memblokir respon imun bawaan host. Diantara fungsi protein struktural, amplop memiliki peran penting dalam patogenisitas virus karena mendorong penyusunan dan pelepasan virus.

Dalam beberapa kasus, reaksi terjadi yang secara keseluruhan disebut “badai sitokin”. Efeknya adalah kerusakan jaringan yang luas. Protagonis dari badai ini adalah interleukin 6 (IL-6). Leukosit yang teraktivasi dan bekerja pada sel dalam jumlah besar dan jaringan memproduksi IL-6. Ia mampu mempromosikan diferensiasi limfosit B, mendorong pertumbuhan beberapa kategori sel, dan menghambat pertumbuhan yang lain. Ia juga merangsang produksi protein fase akut dan memainkan peran penting dalam termoregulasi, dalam pemeliharaan tulang dan dalam fungsi sistem saraf pusat. IL-6 memiliki peran utama yaitu pro-inflamasi, namun juga dapat memiliki efek anti-inflamasi. Selama penyakit inflamasi, infeksi, gangguan autoimun, penyakit kardiovaskular, dan beberapa jenis kanker, IL-6 ini meningkat. Hal ini juga terlibat dalam patogenesis Cytokine Release Syndrome (CRS) yang merupakan sindrom inflamasi akut, ditandai dengan demam, dan disfungsi organ multiple. Virus melewati selaput lendir, terutama mukosa hidung dan laring, kemudian masuk ke paru-paru melalui saluran pernapasan. Virus akan menyerang target utama yang mengekspresikan Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) seperti paru-paru, jantung, sistem ginjal, dan saluran pencernaan. Pada awal penyakit dapat terjadi pengurangan limfosit B yang memengaruhi produksi antibodi pada pasien. Selain itu, penyebab inflamasi yang mengandung IL-6



meningkat secara signifikan yang bekerja pada penyakit sekitar 2-10 hari (Di Gennaro *et al.*, 2020).

### 2.1.7 Manifestasi Klinis

Covid-19 menjadi perhatian penting di bidang medis, bukan hanya karena penyebarannya yang cepat dan memiliki potensi menyebabkan kolaps sistem kesehatan, tapi juga karena beragamnya manifestasi klinis pada pasien (Vollono *et al.*, 2020).

Pasien Covid-19 memiliki manifestasi klinis yang beragam, mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan, pneumonia berat, ARDS, sepsis, hingga syok sepsis (Susilo *et al.*, 2020).

Gejala umum yang alami saat awal penyakit adalah demam, kelelahan atau myalgia, batuk kering, serta beberapa organ yang terlibat seperti pernapasan (batuk, sesak napas, sakit tenggorokan, hemoptisis, nyeri dada), gastrointestinal (diare, mual, muntah), neurologis (kebingungan dan sakit kepala). Namun, tanda dan gejala yang sering ditemui adalah demam (83-98%), batuk (76-82%), dan sesak napas atau dyspnea (31-55%). Pasien dengan gejala yang ringan dapat sembuh dalam waktu kurang lebih 7 hari, sedangkan pasien dengan gejala yang berat akan mengalami gagal napas progresif karena virus telah merusak alveolar dan dapat menyebabkan kematian. Kasus kematian banyak disebabkan karena usia lanjut dengan penyakit bawaan seperti kardiovaskular, hipertensi, diabetes melitus, dan parkinson. di rumah sakit Wuhan, hampir seperempat pasien yang dirawat memiliki komplikasi serius berupa syok, cedera ginjal akut, dan acute



respiratory distress syndrom (ARDS). (Levani, Prastya and Mawaddatunnadila, 2021). CT scan toraks pada pasien Covid-19 pada umumnya memperlihatkan opasifikasi ground-glass dengan atau tanpa gabungan abnormalitas. CT scan toraks menunjukkan abnormalitas bilateral, distribusi perifer, dan melibatkan lobus bawah. Penebalan pleural, efusi pleura, dan limfadenopati yang jarang ditemukan (Di Gennaro *et al.*, 2020). Telah ditemukan beberapa persamaan manifestasi klinis antara infeksi SARS-CoV-2 dengan infeksi betacoronavirus sebelumnya, yaitu SARS-CoV dan MERS-CoV. Beberapa kesamaan tersebut diantaranya demam, batuk kering, gambaran opasifikasi ground-glass pada CT scan toraks (Huang *et al.*, 2020).

Terdapat variasi spektrum klinis Covid-19, mulai dari asimtomatik, gejala sangat ringan, sampai dengan kondisi klinis yang dikarakteristikan dengan kegagalan respirasi akut yang harus menggunakan ventilasi mekanik dan support di Intensive Care Unit (ICU), hingga manifestasi multiorgan dan sistemik dalam hal sepsis, syok septis, dan sindrom disfungsi organ multiple (MODS) (Di Gennaro *et al.*, 2020).

#### 2.1.8 Diagnosis

Diagnosis dikuatkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis meliputi, gambaran riwayat perjalanan atau riwayat kontak erat dengan kasus terkonfirmasi atau bekerja di pelayanan kesehatan yang merawat pasien infeksi Covid-19 atau berada dalam satu lingkungan, disertai gejala klinis dan komorbid (Handayani *et al.*, 2020)



Pada pasien dengan dugaan infeksi, teknik diagnosis yang digunakan yaitu melakukan real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) untuk mendeteksi asam nukleat positif SARS-CoV-2 didalam dahak, usapan tenggorokan, dan sekresi sampel saluran pernapasan bagian bawah. Jumlah sel darah putih pada pasien Covid-19 bervariasi. Leukopenia, leukositosis, dan limfopenia telah dilaporkan, dan limfopenia yang paling sering ditemukan (Di Gennaro *et al.*, 2020)

#### 2.1.9 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan laboratorium seperti hematologi rutin, hitung jenis, fungsi ginjal, elektrolit, analisis gas darah, hemostasis, laktat, dan prokalsitonin dapat dilakukan sesuai indikasi. Selain itu, terdapat pemeriksaan foto toraks dan CT scan toraks, pada foto toraks akan ditemukan gambaran opasifikasi ground-glass, infiltrat, penebalan peribronkial, konsolidasi fokal, efusi pleura, dan atelectasis. Sedangkan pada CT scan, temuan yang utama yaitu oposifikasi ground-glass dengan atau tanpa konsolidasi, sesuai dengan pneumonia viral. Keterlibatan paru cenderung bilateral, multilobular, dan lebih sering pada lobus inferior dengan distribusi lebih perifer. Temuan yang tidak banyak ditemukan meliputi, penebalan septum, penebalan pleura, bronkiektasis, dan keterlibatan pada subpleural. Dan gambaran CT scan yang lebih jarang ditemukan yaitu efusi pleura, efusi perikardium, limfadenopati, kavitas, CT halo sign, dan pneumotoraks (Susilo *et al.*, 2020)

Pemeriksaan diagnostik, WHO telah merekomendasikan pemeriksaan molekuler untuk semua pasien yang masuk ke dalam kategori suspek. Bisa



juga dilakukan pada individu yang tidak termasuk kategori suspek, namun harus dengan mempertimbangkan aspek epidemiologi, protokol skrining setempat, dan ketersediaan alat. Metode yang dianjurkan untuk mendeteksi virus yaitu amplifikasi asam nukleat dengan *real-time reversetranscription polymerase chain reaction* (rRT-PCR) dan dengan *sequencing*. Hasil dikatakan positif atau terkonfirmasi SARS-CoV-2 apabila rRT-PCR positif pada minimal dua target genom (N, E, S, atau RdRP) yang spesifik SARS-CoV-2 atau rRT-PCR positif betacoronavirus, didukung dengan hasil *sequencing* sebagian atau seluruh genom virus yang sesuai dengan SARS-CoV-2 (Susilo *et al.*, 2020).

Temuan laboratorium yang paling konsisten dengan Covid-19 adalah limfositopenia, peningkatan protein reaktif C, dan peningkatan laju sedimentasi eritrosit. Limfositopenia disebabkan oleh *nekrosis* atau apoptosis limfosit. Tingkat keparahan limfositopenia mencerminkan tingkat keparahan Covid-19. Prokalsitonin umumnya meningkat dan dikaitkan dengan koinfeksi pada sebagian besar kasus pediatrik yang dilaporkan, deteksi Covid-19 didasarkan pada deteksi virologi oleh RTPCR menggunakan swab (nasofaring, orofaring), sputum dan feses, radiografi dada dan pemantauan dinamis mediator inflamasi (misalnya sitokin). Spesimen feses yang terdeteksi untuk asam nukleat Covid-19 sama akuratnya dengan spesimen usap faring. Pasien dengan Covid-19 menunjukkan kadar sitokin dan kemokin dalam darah yang tinggi seperti interleukin (IL)-7, IL-8, IL-9, IL-10, *granulocyte colony stimulating factor*,



*granulocyte-macrophage colonystimulating factor, tumor necrosis faktor alfa* dan *VEGFA* (Umakanthan *et al.*, 2020).

#### 2.1.10 Penatalaksanaan

Buku diagnosis dan tatalaksana Covid-19 di Indonesia yang disusun oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) tahun 2020 menjelaskan bahwa tatalaksana untuk pasien *coronavirus disease* 2019 dibagi menjadi tatalaksana pemeriksaan *PCR Swab*, orang tanpa gejala (OTG), orang dengan gejala ringan, sedang, dan berat (Levani, Prastya and Mawaddatunnadila, 2021).

Menurut WHO, prinsip penatalaksanaan secara keseluruhan yaitu : Triase, identifikasi pasien segera dan pisahkan pasien dengan severe acute respiratory infection (SARI) dan dilakukan dengan memperhatikan prinsip pencegahan dan pengendalian infeksi (PPI) yang sesuai, terapi suportif dan monitor pasien, pengambilan uji contoh untuk diagnosis laboratorium, tata laksana secepatnya pasien dengan hipoksemia atau gagal nafas dan acute respiratory distress syndrom (ARDS), syok sepsis dan keadaan kritis lainnya. Pada saat vaksinasi belum diberlakukan, penatalaksanaan utama pada pasien adalah terapi suportif yang disesuaikan dengan kondisi pasien, terapi cairan adekuat sesuai kebutuhan, terapi oksigen yang sesuai derajat penyakit mulai dari penggunaan kanul oksigen dan masker oksigen. Apabila dicurigai terjadi infeksi ganda akan diberikan antibiotika spektrum luas. Dan bila terdapat perburukan klinis atau penurunan kesadaran pasien akan menerima perawatan di ruang isolasi intensif (ICU). Pengendalian komorbiditas merupakan salah satu yang harus diperhatikan pada



tatalaksana. Berdasarkan gambaran klinis pasien Covid-19 diketahui penyakit komorbid berhubungan dengan keparahan dan mortalitas (Handayani *et al.*, 2020).

#### 2.1.11 Komplikasi

Komplikasi utama yang terjadi pada pasien Covid-19 yaitu ARDS. Selain itu, komplikasi lain seperti gangguan ginjal akut, jejas kardiak, disfungsi hati, dan pneumotoraks. Komplikasi lain yang telah dilaporkan adalah syok sepsis, koagulasi intravaskular diseminata (KID), rabdomiolisis, dan pneumomediastinum (Susilo *et al.*, 2020).

#### 2.1.12 Pencegahan

Pencegahan yang utama dilakukan yaitu membatasi mobilisasi orang yang beresiko hingga masa inkubasi. WHO telah merekomendasikan dalam menghadapi wabah Covid-19 adalah melakukan proteksi dasar, seperti cuci tangan secara rutin dengan alkohol atau sabun dan air, menjaga jarak dengan individu yang memiliki gejala batuk atau bersin, melakukan etika batuk atau bersin, dan berobat ketika memiliki keluhan seperti ciri-ciri terinfeksi, rekomendasi jarak yang harus dijaga adalah minimal 1 meter. Hindari menyentuh wajah atau bagian wajah, hidung, mulut dengan permukaan tangan. Karena ketika tangan terkontaminasi dengan virus, menyentuh wajah dapat menjadi portal masuk (Susilo *et al.*, 2020)

WHO juga telah membuat instrumen penilaian resiko bagi petugas kesehatan khusus penanganan pasien Covid-19 sebagai panduan rekomendasi tindakan lanjutan. Bagi kelompok resiko tinggi, dilakukan



pemberhentian seluruh aktifitas yang berhubungan dengan pasien selama 14 hari, melakukan pemeriksaan infeksi SARS-CoV-2 dan isolasi. Pada kelompok resiko rendah, dihimbau melakukan pemantauan mandiri setiap hari terhadap suhu dan gejala pernapasan selama 14 hari dan mencari bantuan jika keluhan memberat.

Vaksin merupakan salah satu upaya yang sedang dikembangkan yang digunakan untuk membuat imunitas dan pencegahan penularan. 2 uji klinis fase 1 vaksin Covid-19 sedang berlangsung. Berdasarkan studi pertama dari National Institute of Health (NIH) menggunakan Mrna-1273 dengan dosis 25, 100, dan 250 mg. studi yang kedua berasal dari China menggunakan *adenovirus type 5 vector* dengan dosis ringan, sedang, dan tinggi (Susilo *et al.*, 2020)

Pencegahan pada petugas kesehatan juga harus dilakukan dengan memerhatikan penempatan pasien di ruang rawat atau ruang intensif isolasi. Pada pasien yang mungkin terinfeksi Covid-19 petugas kesehatan perlu menggunakan APD standar untuk penyakit menular. Kewaspadaan standar dilakukan secara rutin, menggunakan APD termasuk masker untuk tenaga medis, proteksi mata, sarung tangan, dan gown (Handayani *et al.*, 2020)

#### 2.1.13 Prognosis

Secara umum seluruh populasi rentan terhadap infeksi virus ini. Terutama pasien dengan usia lanjut dan yang memiliki komorbid akan mengalami kondisi yang serius bila terinfeksi. Hampir seluruh penderita memiliki prognosis yang baik, gejala pada anak-anak umumnya relatif



ringan hanya sebagian kecil yang kritis. Kematian lebih sering ditemukan pada lanjut usia dan pasien dengan penyakit kronis yang mendasari (*comorbid*) (Hairunisa and Amalia, 2020)

## 2.2 Faktor Resiko Keparahan Covid-19

Tingkat keparahan penyakit bergantung pada derajat penyakit, ada atau tidaknya faktor usia dan komorbid (Handayani *et al.*, 2020)

Menurut (Kemenkes RI, 2020), Berdasarkan kriteria gejala dan manifestasi klinis yang dialami pasien Covid-19, memiliki tingkat keparahan sebagai berikut :

Tabel 2.1 : Kriteria Gejala dan Manifestasi Klinis yang Berhubungan dengan Tingkat Keparahan Infeksi Infeksi Covid-19.

Kriteria Gejala	Manifestasi Klinis	Penjelasan
Sakit ringan	Sakit ringan tanpa komplikasi	Pasien dengan gejala non-spesifik seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, malaise, sakit kepala, nyeri otot. Perlu waspada pada usia lanjut dan <i>imunocompromised</i> karena gejala dan tanda tidak khas.
Sakit Sedang	Pneumonia ringan	Pasien Remaja atau Dewasa dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, dyspnea, napas cepat) dan tidak ada tanda pneumonia berat. Anak dengan pneumonia ringan mengalami batuk atau kesulitan bernapas + napas cepat: frekuensi napas: <2 bulan, $\geq 60$ x/menit; 2–11 bulan, $\geq 50$ x/menit; 1–5 tahun, $\geq 40$ x/menit dan tidak ada tanda pneumonia berat.
Sakit Berat	Pneumonia berat / ISPA berat	Pasien remaja atau dewasa dengan demam atau dalam pengawasan infeksi saluran napas, ditambah satu dari: frekuensi napas $>30$ x/menit, distress pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO <sub>2</sub> ) $<90\%$ pada udara kamar. Pasien anak dengan batuk atau kesulitan





		<p>bernapas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sianosis sentral atau SpO<sub>2</sub> &lt;90%;</li> <li>- distres pernapasan berat (seperti mendengkur, tarikan dinding dada yang berat);</li> <li>- tanda pneumonia berat: ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang.</li> </ul> <p>Tanda lain dari pneumonia yaitu: tarikan dinding dada, takipnea :</p> <p>&lt;2 bulan, ≥60x/menit;          2–11 bulan, ≥50x/menit;          1–5 tahun, ≥40x/menit;          &gt;5 tahun, ≥30x/menit.</p> <p>Diagnosis ini berdasarkan klinis; pencitraan dada dapat membantu penegakan diagnosis dan dapat menyingkirkan komplikasi.</p>
Sakit Kritis	Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)	<p>Onset: baru terjadi atau perburukan dalam waktu satu minggu.</p> <p>Pencitraan dada (CT scan toraks, atau ultrasonografi paru): opasitas bilateral, efusi pluera yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, kolaps paru, kolaps lobus atau nodul.</p> <p>Penyebab edema: 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.</p> <p>Kriteria ARDS pada Orang Dewasa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARDS ringan: 200 mmHg &lt;PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mmHg (dengan PEEP atau continuous positive airway pressure (CPAP) ≥5 cmH<sub>2</sub>O, atau yang tidak diventilasi)</li> <li>• ARDS sedang: 100 mmHg &lt;PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> ≤200 mmHg dengan PEEP ≥5 cmH<sub>2</sub>O, atau yang tidak diventilasi)</li> <li>• ARDS berat: PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> ≤ 100 mmHg dengan PEEP ≥5 cmH<sub>2</sub>O, atau yang tidak diventilasi)</li> </ul> <p>Ketika PaO<sub>2</sub> tidak tersedia, SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤315 mengindikasikan ARDS (termasuk pasien yang tidak diventilasi)</p>



Berdasarkan data yang telah ada, tingkat penyakit yang lebih tinggi ditemukan berhubungan dengan beberapa faktor yaitu :

#### 1. Usia

Hal yang paling penting dari Covid-19 ini adalah peningkatan angka kematian pada individu yang berusia lanjut. *Center Disease Control* (CDC) melaporkan sebanyak 45% kasus yang memerlukan rawat inap yaitu pasien yang berusia 65 tahun, dan sebanyak 80% kematian terjadi pada pasien berusia  $\geq 65$  tahun. Genom Covid-19 bereplikasi dan menyebarkan partikel virus dengan mudah pada individu yang lebih tua dibandingkan dengan yang lebih muda, dikarenakan kelimpahan ekspresi miRNA yang secara keseluruhan menurun seiring bertambahnya usia. Dan hal ini mungkin benar terjadi pada beberapa kondisi yang mendasarinya, seperti adanya penyakit bawaan atau penyakit komorbid (Fulzele *et al.*, 2020).

Pada studi terbaru menunjukkan model tikus mengungkapkan bahwa tikus tua memiliki ekspresi ACE2 dan TMPRSS2 yang lebih tinggi di mukosa hidung daripada yang lebih muda. Demikian pula, model klinis menemukan tren linier yang signifikan dalam ekspresi gen ACE2 epitel hidung dengan kelompok usia lanjut dan defisit penciuman dan pengecapan dalam kelompok 305 orang berusia 4-60 tahun, yang menunjukkan bahwa anak-anak dapat memiliki gejala COVID-19 yang lebih ringan. Penelitian mengungkapkan bahwa usia tidak memengaruhi

viral load, tetapi anak yang lebih tua (>10 tahun) memiliki ekspresi ACE2 yang jauh lebih tinggi daripada anak yang lebih muda. Pada orang dewasa, peningkatan ekspresi ACE2 dan TMPRSS2 di saluran napas atas dan bawah dapat berkontribusi dan berpotensi meningkatkan kerentanan atau keparahan Covid-19. Peningkatan ekspresi ACE2 seiring bertambahnya usia dalam pengaturan kerusakan alveolar yang diamati pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis, memberikan mekanisme potensial dari respons inflamasi yang diperburuk untuk peningkatan mortalitas COVID-19 pada orang tua. (Pathangey *et al.*, 2021).

Perubahan terkait usia pada sistem kekebalan sel T mencakup tiga karakteristik utama: 1) immunosenescence: respons imun rendah, karena pembatasan keragaman repertoar TCR, ditambah dengan peningkatan ekspansi oligoklonal memori perifer/ sel T tua, 2) peradangan kronis yang terjadi pada orang tua, yang disebut peradangan, yang sebagian disebabkan oleh peningkatan kerusakan jaringan diri kronis yang diinduksi sel T reaktif-sendiri, di samping proinflamasi somatik seluler senescence-associated secretory phenotype (SASP), 3) peningkatan generasi sel Treg poliklonal pada timus yang menua, timus yang mengalami atrofi, dan akumulasi Treg pada organ limfoid sekunder perifer yang sudah tua. Bukti menunjukkan bahwa semua perubahan ini terutama dikaitkan dengan involusi timus terkait usia. Immunosenescence dan peradangan merupakan faktor risiko tinggi untuk COVID-19 parah pada orang tua (Wang *et al.*, 2021).



Menurut Depkes (2009) klasifikasi usia dibagi sebagai berikut: 1) Masa Balita: 0–5 Tahun; 2) Masa Kanak-Kanak: 5–11 Tahun; 3) Masa Remaja Awal: 12–16 Tahun; 4) Masa Remaja Akhir: 17–25 Tahun; 5) Masa Dewasa Awal: 26–35 Tahun; 6) Masa Dewasa Akhir: 36–45 Tahun; 7) Masa Lansia Awal: 46–55 Tahun; 8) Masa Lansia Akhir: 56–65 Tahun; dan 9) Masa Manula: > 65 Tahun.

## 2. Jenis Kelamin

Jumlah distribusi jenis kelamin yang sama dari individu yang terinfeksi SARS-CoV-2 (laki-laki 51%, perempuan 49%), perbedaan jenis kelamin penting dalam tingkat kematian Covid-19. Laki-laki memiliki risiko lebih tinggi daripada perempuan untuk tertular Covid-19 yang parah (Pathangey *et al.*, 2021).

Tingkat keparahan Covid-19 antara pasien laki-laki dan perempuan memiliki perbedaan terkait dengan hormon seks yang terlibat dalam proses inflamasi, tingkat ekspresi ACE2 dan TMPRSS2, dan gaya hidup (Gao *et al.*, 2021). Fraksi ACE2+TMPRSS2+Sel AT2 diperkirakan tiga kali lipat lebih tinggi pada laki-laki. Sebuah penelitian yang dilakukan pada seekor tikus, meskipun tingkat mRNA TMPRSS2 paru setara pada laki-laki dan perempuan, aktivitas enzim TMPRSS2 secara signifikan lebih tinggi pada laki-laki (Okwan-Duodu *et al.*, 2021).

## 3. Penyakit Komorbid

Umumnya, salah satu pertimbangan klinis yang paling mengkhawatirkan adalah adanya komorbiditas. Komorbiditas dikaitkan



dengan hasil kesehatan yang lebih buruk, manajemen klinis yang lebih kompleks, dan peningkatan biaya perawatan kesehatan. Gangguan kronis berpartisipasi dalam berbagai topografi dengan penyakit menular, misalnya keadaan proinflamasi, dan redaman respon imun bawaan yang mungkin mungkin terkait secara etiologis dengan patogenesisnya. Selain itu, peningkatan regulasi enzim pengubah angiotensin pada pasien dengan penyakit kronis meningkatkan kerentanan terhadap infeksi SARS-CoV-2 dan risiko perburukan penyakit. Sebuah meta-analisis baru-baru ini melaporkan bahwa penyakit yang mendasari, termasuk hipertensi, diabetes mellitus, penyakit pernapasan dan kardiovaskular, serta obesitas, mungkin berisiko faktor untuk hasil yang merugikan (Khedr *et al.*, 2020).

Dilakukan penelitian lebih lanjut yang menjelaskan laporan pasien Covid-19 dengan prevalensi yang lebih tinggi dengan komorbiditas, hal ini berfokus pada mekanisme masuknya sel SARS-CoV-2 yang mengandung *receptor binding domain* (RBD) yang mengenali *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) sebagai reseptornya dengan afinitas pengikatan yang lebih tinggi daripada SARS-CoV (Ng *et al.*, 2021). Manifestasi klinis COVID-19 beragam. Saat masuk rumah sakit, 20-51% pasien dilaporkan memiliki setidaknya satu komorbiditas, dengan diabetes (10-20%), hipertensi (10-15%) dan penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular lainnya (7-40%) yang paling umum. Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa adanya komorbiditas telah dikaitkan dengan peningkatan risiko 3,4 kali lipat mengembangkan sindrom gangguan pernapasan akut pada pasien dengan infeksi H7N9. Seperti influenza SARS-CoV dan Middle East



Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV). COVID-19 lebih mudah menyebabkan gagal napas dan kematian pada pasien yang rentan (Guan, 2020).

Jumlah komorbid menunjukkan risiko yang lebih tinggi secara signifikan menuju penyakit yang parah atau bahkan dapat menyebabkan kematian daripada yang tidak memiliki komorbid (Khedr *et al.*, 2020). Pasien dengan dua atau lebih komorbid secara signifikan mampu meningkatkan risiko (pasien masuk ICU, menggunakan ventilasi invasif atau pasien meninggal) daripada pasien yang memiliki satu komorbid (Wei-Jie *et al.*, 2020).

#### 4. Obesitas

Tingkat keparahan yang lebih tinggi dan masa rawat inap yang lebih lama pada pasien Covid-19 yang mengalami obesitas, yang berhubungan positif dengan BMI. Pasien obesitas dengan IMT 35 kg/m<sup>2</sup> memiliki peningkatan risiko masuk ICU. Pada pasien Covid-19 <60 tahun, pasien Covid-19 laki-laki yang mengalami obesitas memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami hasil yang parah. Selain itu, IMT di atas 40 kg/m<sup>2</sup> dievaluasi sebagai faktor risiko independen yang terkait dengan kematian, lebih jelas pada pasien yang lebih muda dari 50 tahun. Menariknya, pasien COVID-19 obesitas dengan penyakit hati berlemak terkait metabolik memiliki risiko lebih tinggi untuk hasil yang parah setelah penyesuaian untuk usia, jenis kelamin, merokok, diabetes, hipertensi, dan dislipidemia. Gangguan elastisitas dinding dada dan



penurunan kompians sistem pernapasan yang menyebabkan kerusakan fungsi paru, tingkat status proinflamasi dan interleukin (IL)-6 yang lebih tinggi, dan risiko trombosit yang lebih tinggi, semuanya berkontribusi pada peningkatan risiko COVID-19 parah pada pasien obesitas. ACE2 diekspresikan secara berlebihan dalam adiposit orang gemuk. Keterlibatan ACE2 dalam lipofibroblas paru dan sel mirip adiposa lainnya selama infeksi SARS-CoV-2 sebagian besar masih belum diketahui. Selanjutnya, kadar ACE2 yang larut dalam plasma dikaitkan dengan BMI dan leptin, biomarker untuk obesitas, HbA1C dan penilaian model homeostatik resistensi insulin (HOMA-IR), biomarker untuk resistensi insulin dan hiperglikemia, menunjukkan kemungkinan peran resistensi insulin pada COVID-19 keparahan. Semua aspek ini mungkin berperan dalam tingkat keparahan COVID-19 yang lebih tinggi (Gao *et al.*, 2021)

#### 5. Virulensi

Pada umumnya flu, pilek, dan influenza adalah infeksi yang mungkin terjadi selama musim dingin, begitu juga dengan pneumonia virus. Virus yang menyebabkan pneumonia virus biasanya yaitu influenza/orthomyxo virus, virus parainfluenza, adenovirus, rhinovirus, cytomegalovirus, dan coronavirus. Komplikasi terutama berhubungan dengan beban virus, virulensi, rute infeksi, usia, dan status imun pasien. Viral load SARS-CoV-2 yang lebih tinggi mungkin dapat memperburuk hasil, hal ini didukung data dari China yang menunjukkan viral load lebih tinggi pada pasien dengan lebih banyak penyakit parah (De Soto, Hakim and Boyd, 2020).



Pemahaman tentang COVID-19 menunjukkan bahwa patogenesis influenza memberikan wawasan tentang COVID-19, terutama yang berkaitan dengan gangguan respons host IFN-I dan -III. Namun, temuan pada influenza tidak dapat menjelaskan perjalanan klinis yang berbeda pada COVID-19 yang parah, endotelitis, peran IFN-II, dan limfopenia yang terkait dengan COVID-19 yang parah. Pada akhirnya, hubungan mekanistik antara biologi penuaan dan kerentanan relatif terhadap ARDS yang diinduksi oleh pneumonia virus parah membawa implikasi klinis substansial (Torres Acosta and Singer, 2020).

Namun demikian, penelitian terbaru mengungkap korelasi aktivitas ACE2, viral load, dan tingkat keparahan penyakit dengan konsensus awal dari peningkatan ekspresi SARS-CoV-2 dan aktivitas ACE2 ditemukan pada organtoksisitas virus langsung pada COVID-19 yang parah/kritis dan peningkatan viral load berhubungan dengan peningkatan keparahan. Namun, aktivitas ACE2 dan kerentanan terhadap COVID-19 belum ditentukan. Studi klinis lebih lanjut diperlukan untuk memahami hubungan ACE2 dengan kerentanan dan tingkat keparahan penyakit (Pathangey *et al.*, 2021).

Beban SARS-CoV-2 yang tinggi dapat dideteksi pada awal gejala, menunjukkan tingkat tinggi dalam 24 jam pertama dan memuncak pada hari ke 5-6 penyakit. Viral load telah ditunjukkan lebih tinggi pada anak-anak bergejala ( $1,3 \times 10^7$  salinan/mL [IQR  $5,6 \times 10^4$  hingga  $3,8 \times 10^8$ ]) dibandingkan pada anak-anak tanpa gejala ( $2,0 \times 10^3$  eksemplar/mL [IQR 162 hingga  $1,7 \times 10^5$ ]). Hasil ini menekankan perlunya deteksi dini infeksi



untuk meminimalkan transmisi potensial. Paparan sejumlah besar infeksi SARS-CoV-2 dan kinetika viral load adalah penanda yang sangat prediktif untuk perjalanan penyakit yang parah dan hasil pada pasien yang lebih tua. Ada kontroversi tentang hubungan antara viral load dan keparahan penyakit pada pasien dengan COVID-19. Satu studi mengklaim bahwa viral load tampaknya menjadi prediktor yang buruk dari hasil penyakit dan itu tidak tergantung usia. Viral load dalam sampel paling tinggi selama percobaan onset gejala minggu pertama, kemudian secara progresif menurun sampai 20 hari kecuali untuk satu pasien yang PCR positif SARS-CoV-2 bertahan selama hingga 25 hari. Studi lain menunjukkan bahwa variabilitas respon antivirus pada laki-laki dan pasien lanjut usia dengan COVID-19 bergantung pada viral load dan waktu infeksi. Beban virus terkait dengan ekspresi ACE2 dan dapat memengaruhi prognosis COVID-19. Nilai ambang siklus (Ct) dari pasien parah dengan COVID-19 secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pasien ringan pada saat masuk dan viral load rata-rata pasien parah sekitar 60 kali lebih tinggi daripada pasien ringan pasien (Gao *et al.*, 2021).

## 7. Merokok

Merokok merupakan faktor risiko utama untuk hasil pernapasan dan kardiovaskular, merokok dapat meningkatkan keparahan dan kematian infeksi bakteri dan virus melalui induksi perubahan mekanis dan struktural pada saluran pernapasan dan perubahan respon imun yang dimediasi sel. Dalam hal virus pernapasan, merokok telah dilaporkan menyebabkan peningkatan rawat inap di rumah sakit dan ICU dengan infeksi influenza,



keparahan yang lebih besar dengan bronkiolitis virus pernapasan dan peningkatan mortalitas dengan pneumonia virus (Reddy *et al.*, 2021).

Merokok dikaitkan dengan ekspresi ACE2 yang lebih tinggi di saluran napas sel epitel, predisposisi individu terhadap infeksi SARS-CoV-2. Ada semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa merokok juga terkait dengan tingkat keparahan dan kematian COVID-19, seperti yang disarankan oleh WHO. Sebuah metaanalisis baru-baru ini menemukan bahwa 25,6% (8417/32849) pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit memiliki riwayat merokok. Perokok saat ini memiliki peningkatan risiko yang signifikan COVID-19 (RR: 1,80; 95%CI: 1,14–2,85), dan parah atau kritis COVID-19 (RR: 1,98; 95%CI: 1,16–3,38). Mantan perokok juga memiliki peningkatan risiko COVID-19 parah yang signifikan (RR: 1,31; 95%CI: 1,12–1,54) dan COVID-19 parah atau kritis (RR: 1,35; 95%CI: 1,19–1,53) (Gao *et al.*, 2021).

Pasien lanjut usia, yang sering memiliki penyakit penyerta termasuk penyakit kardiovaskular, hipertensi, diabetes, dan penyakit ginjal kronis, lebih mungkin menggunakan ACEI atau ARB dan berisiko lebih besar tertular infeksi COVID-19 yang simptomatik dan bahkan fatal daripada anak-anak. Dua mekanisme dapat melindungi anak-anak dari infeksi COVID-19: (1) antibodi pelindung silang dari berbagai infeksi saluran pernapasan atas yang disebabkan oleh virus corona alfa penyebab flu biasa, dan (2) lebih sedikit reseptor ACE2 di saluran pernapasan bawah mereka untuk menarik ikatan Protein S dari beta coronavirus. Pengamatan imunologi dan molekuler ini mendukung pengamatan klinis infeksi COVID-19 yang jarang terjadi pada anak-anak

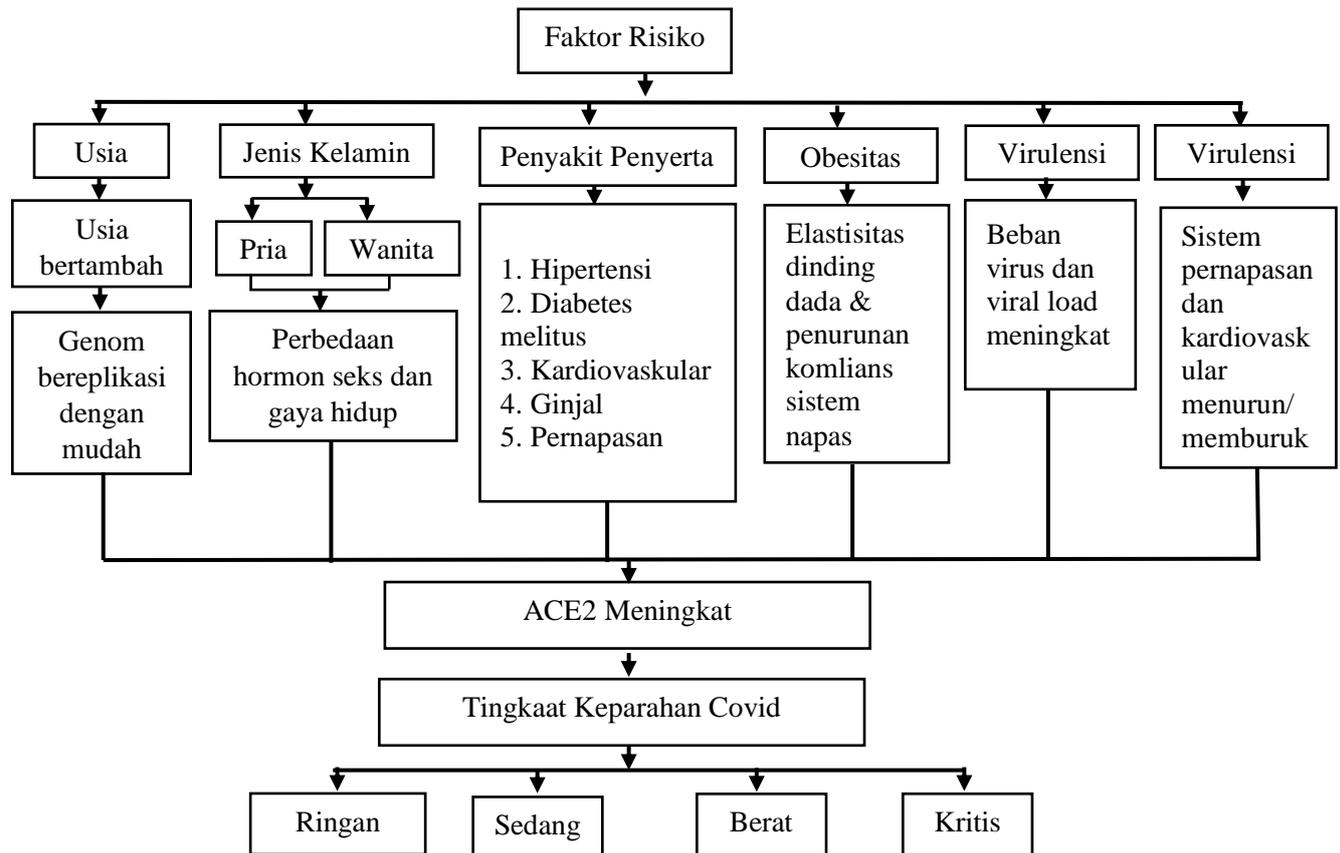


dibandingkan dengan infeksi COVID-19 yang lebih sering pada pasien usia lanjut, terutama mereka yang memiliki kondisi komorbiditas. Selain status lansia dengan penyakit penyerta, pengobatan hipertensi dan gangguan kardiovaskular lainnya dengan ACEI atau ARB tampaknya menjadi faktor risiko untuk hasil penyakit yang lebih parah termasuk masuk ICU, ventilasi mekanis, dan kematian, pada pasien dengan infeksi COVID-19. (Diaz, 2021).

Infus intravena penghambat enzim pengubah angiotensin (ACEI) dan penghambat reseptor angiotensin (ARB) pada hewan percobaan meningkatkan jumlah reseptor enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2) dalam sirkulasi kardiopulmoner. Reseptor ACE2 berfungsi sebagai tempat pengikatan virion SARS-CoV-2 di paru-paru. Pasien yang menggunakan ACEI dan ARBS mungkin berada pada peningkatan risiko hasil penyakit yang parah karena infeksi SARS-CoV-2. ACEI dan ARB adalah obat yang sangat direkomendasikan untuk pasien dengan penyakit kardiovaskular, seperti hipertensi refrakter, penyakit arteri koroner, gagal jantung, dan status infark pasca miokard. ACEI dan ARB juga direkomendasikan untuk pengelolaan penyakit kardiovaskular pada pasien usia lanjut, dan pada pasien dengan diabetes dan insufisiensi ginjal. Karena pasien yang diobati dengan ACEI dan ARBS akan memiliki peningkatan jumlah reseptor ACE2 di paru-paru mereka untuk mengikat protein S coronavirus, dan pasien mungkin berada pada peningkatan risiko hasil penyakit yang parah karena infeksi SARS-CoV-2 (Diaz, 2021).



## 2.3 Kerangka Teori



Gambar 2.1 : Kerangka Teori Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Tingkat Keparahan pada Pasien Covid-19 di RSUD Kabupaten Jombang.

