

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)*

Coronavirus Disease 2019, juga dikenal sebagai COVID-19, adalah penyakit yang sama sekali baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Wabah COVID-19 disebabkan oleh virus Sars-CoV-2. Karena virus corona bersifat zoonosis, maka dapat menular dari hewan ke manusia (Kementerian Kesehatan, 2020).

Sekelompok virus yang dikenal sebagai coronavirus dapat menginfeksi manusia dan hewan. Mereka termasuk dalam keluarga virus Coronaviridae. Sementara beberapa virus corona pada manusia dapat menyebabkan penyakit ringan yang mirip dengan flu biasa, yang lain dapat menyebabkan penyakit yang lebih serius seperti MERS dan SARS. (World Health Organization, 2019).

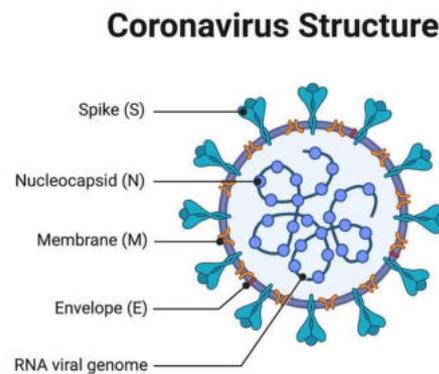
a. Virologi COVID-19

Sebagian besar virus corona serupa dalam struktur yang diselubungi tetapi hampir bulat dengan diameter sekitar 80-220 nm. Mereka ditandai dengan tonjolan permukaan seperti mahkota yang menonjol, panjangnya 20 nm, terdiri dari glikoprotein tipe I yang sangat terglykosilasi, yang disebut spike (S). Virus ini adalah virus RNA beruntai tunggal positif dengan nukleokapsid simetri heliks. Amplop virion terbuat dari cangkang dalam dan luar yang dipisahkan oleh ruang tembus pandang dengan membran dalam seperti lidah. Selain itu, virion mempunyai ribonucleoprotein (RNP) internal berukuran panjang 1-2 nm yang terkondensasi menjadi struktur menlingkar. Genom terdiri dari molekul linier RNA untai tunggal yang tertutup, poliadenilasi dan infeksius yang menyimpan sekitar 15.000 hingga 20.000 nukleotida dengan banyak gen yang mengkode polimerase dan protein struktural serta beberapa kerangka baca terbuka (ORF) yang diselubungi di antara gen-gen yang mengkodekan protein non-struktural.

Ada tiga protein struktural utama dalam virion coronavirus yaitu, nukleokapsid (N), glikoprotein membran integral kecil (M), dan spike (S).

Nukleokapsid memainkan peran penting dalam enkapsidasi RNA genomik, penggabungan selanjutnya ke dalam virion melalui pembentukan RNP dan replikasi DNA, membran protein memfasilitasi pematangan virus dan menentukan tempat berkumpulnya partikel virus, dan spike berperan dalam pengenalan reseptor dan fusi membran yang memfasilitasi masuknya ke dalam sel inang.

SARS-CoV adalah virus RNA yang terdiri dari ribuan basa nukleosida. Genom SARS-CoV pada dasarnya terdiri dari lima ORF utama yang mengkode poliprotein replika yaitu, glikoprotein spike (S), envelope (E), membran (M), dan Nukleokapsid (N) yang secara struktural dan fungsional mirip dengan protein dari virus corona lainnya. Ini juga memiliki urutan pengatur transkripsi (TRS) yang terletak di dekat awal setiap ORF dan di ujung 3' yang menghentikan transkripsi RNA oleh karena itu memfasilitasi sintesis spesies RNA rasa negatif subgenomik yang dapat diterjemahkan dalam sel yang terinfeksi (Abdullahi, 2020).



Sumber: <https://hajjnews.id/2020/12/23/bermutasi-virus-corona-di-indonesia>

Gambar 2.1. struktur genom Coronavirus

b. Epidemiologi COVID-19

China melaporkan pneumonia tak dikenal ini pertama kali ke WHO pada 31 Desember 2019. Puncak pandemi di China terjadi pada akhir Januari dan awal Februari. Hingga 32 Januari 2020, COVID-19 telah menyebar ke 19 negara lain, menginfeksi 11.791 dan menyebabkan 213 kematian. Pada 24 Maret 2020, populasi yang terkena dampak adalah: Wilayah Pasifik Barat yaitu Cina, Republik Korea, Australia, Malaysia, Jepang, Singapura, Selandia Baru dll, melaporkan total 96.580 kasus yang dikonfirmasi dan 3.502 kematian. Pada 24 Maret

2020, tercatat 943 kasus baru dan 29 kematian dalam satu hari. Wilayah Eropa (Italia, Spanyol, Jerman, Inggris, Norwegia, dll.) menyumbang total 195.511 kasus positif, dimana 24.087 terdaftar hanya dalam 1 hari. Angka tersebut memuncak hingga 10.189 kasus terkonfirmasi dan 1.447 kematian dalam 1 hari. Di wilayah Asia Tenggara, 1990 kasus yang dikonfirmasi dilaporkan dengan 65 kematian. Di wilayah Mediterania Timur, total 27.215 orang terkena dampak dan 1877 meninggal karena pandemi ini. Di Amerika, 49.444 kasus yang dikonfirmasi dan 565 kematian dilaporkan, dengan 12.428 kasus baru dan 100 kematian terdaftar dalam sehari. Di wilayah Afrika, 1305 kasus yang dikonfirmasi dan 26 kematian dilaporkan (Kumar., et. all. 2020).

Pada 2 Juni 2020, Pusat Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Eropa (ECDC) melaporkan insiden tertinggi COVID-19 di wilayah Amerika sebanyak 2.956 dengan Amerika Serikat memiliki insiden tertinggi di seluruh dunia yaitu sebanyak 1.811.27, diikuti Eropa 1.975.341, Asia 1.151.637, dan kemudian Afrika 152.485. Namun, kematian angka secara keseluruhan adalah tertinggi di Eropa 175.572, diikuti oleh Amerika 165.262, Asia 31.110, dan kemudian Afrika 4344 dengan kematian sedikitnya tercatat dalam Oceania (Abdullahi, 2020).



Sumber: *World Health Organization (WHO)*, 2021

Gambar. 2.2 epidemiologi Covid-19

c. Penularan Virus COVID-19

Ada tiga cara virus dapat menular dari orang sakit atau pembawa virus ke orang sehat. Berikut saluran-saluran tersebut:

1. Droplet, Percikan cairan atau lendir yang keluar dari mulut dan hidung ketika seseorang berbicara, batuk, atau bersin dianggap sebagai partikel sistem pernapasan. Percikan dari bibir dan hidung memiliki kemampuan untuk melakukan perjalanan antara satu dan dua meter, terutama saat batuk

atau bersin. Orang lain di sekitar memiliki kapasitas untuk menghirup percikan api.

2. Melakukan kontak yang sangat dekat dengan orang yang menular. Misalnya, berbicara, mengantri, mengikuti ibadah, pergi ke pesta, dan lain-lain adalah contoh kedekatan (kurang dari satu meter).
3. Kontak langsung dengan permukaan atau benda yang terkontaminasi virus. Misalnya meja, kursi, kertas, buku, dan lain-lain (Sabrina, 2020).

Jalur utama penularan adalah melalui kontak langsung dari manusia ke manusia. Rute penularan SARS-CoV-2 mirip dengan influenza, yang disebarkan terutama melalui tetesan. Ketika orang yang terinfeksi bersin, batuk, atau berbicara, virus dapat menular ke orang lain jika virus dalam sekresi pernapasan orang pertama bersentuhan dengan mukosa orang yang terinfeksi. Seseorang juga dapat tertular penyakit jika mereka menyentuh hidung, mulut, atau mukosa mata setelah melakukan kontak tangan dengan droplet yang disebarkan oleh orang yang terinfeksi melalui batuk dan bersin. Diperkirakan tetesan itu bisa mencapai jarak hingga 2 m.

RNA SARS CoV terdeteksi dalam sampel darah dan feses pasien. Tidak ada penularan infeksi fekal-oral yang signifikan yang dapat ditunjukkan, meskipun sampel virus hidup telah diisolasi dari kultur tinja. Penularan infeksi SARS CoV bervariasi menurut beberapa faktor individu, seperti jenis dan durasi kontak dengan orang yang membawa virus, penggunaan tindakan perlindungan, dan jumlah virus dalam sekresi pernapasan pembawa. Ada beberapa faktor penting yang belum diketahui terkait penularan, antara lain durasi inkubasi dan penularan, viral load, insiden dan kapasitas penularan kasus asimtomatik, jalur penularan selain melalui droplet, dan durasi infektivitas virus diluar tubuh (Metintas, 2021).

d. Gejala klinis COVID-19

Ada banyak manifestasi klinis COVID-19 yang berbeda, mulai dari tidak adanya gejala apa pun hingga yang sangat ringan, sedang, atau berat, serta situasi yang memerlukan perawatan spesialis, seperti gagal napas akut (Aditia, 2021).

Indikator gangguan pernapasan akut akibat infeksi COVID-19 antara lain demam, batuk, dan sesak napas. Potensi masa inkubasi infeksi COVID-19

terendah adalah tiga hari, sedangkan kemungkinan masa inkubasi terlama adalah empat belas hari. Sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, kematian, dan pneumonia semuanya terkait dengan kasus COVID-19 yang parah. Gejala dan tanda klinis yang paling sering ditemukan adalah demam, sementara beberapa pasien juga menunjukkan tanda-tanda kesulitan pernapasan. Pada sebagian besar pasien, sinar-X menunjukkan infiltrat pneumonia substansial di kedua paru-paru. (Kemenkes, 2020).

Gejala umum pada awal penyakit adalah demam (98%), batuk (76%), dan mialgia atau kelelahan (44%), sakit kepala (8%), batuk darah (5%), dan diare (3%) (Huang et al., 2020).

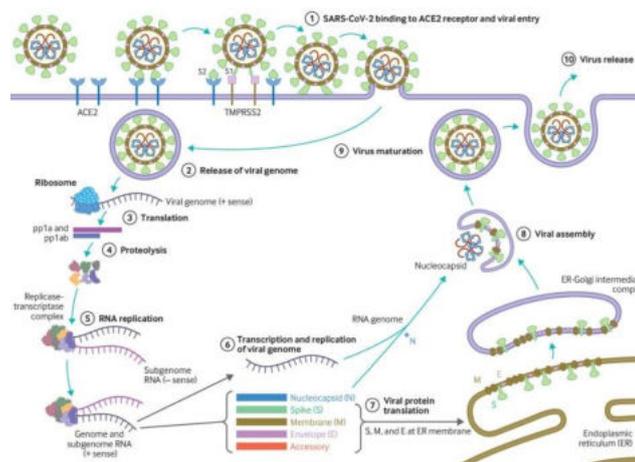
e. Patogenesis COVID-19

Masuknya virus ke jaringan inang difasilitasi oleh protein lonjakan pada selubung virus yang berikatan dengan reseptor manusia yaitu enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2). Replikasi virus terutama terjadi di epitel mukosa pernapasan bagian atas saluran, kemudian menyebar ke saluran pernapasan bagian bawah dan mukosa gastrointestinal di mana multiplikasi lebih lanjut diduga terjadi menghasilkan viremia ringan. Multiplikasi virus juga dapat terjadi di banyak organ seperti paru-paru, jantung, ginjal, lambung, kandung kemih, dan ileus karena ekspresi reseptor ACE2 di organ-organ ini yang akibatnya dapat mengakibatkan kerusakan organ multipel.

Mekanisme invasi virus ke dalam sel inang terdiri dari 5 langkah: perlekatan, penetrasi, biosintesis, pematangan, dan pelepasan. Pengikatan virus dengan reseptor ACE2 (perlekatan) menghasilkan mediasi masuknya virus ke jaringan inang melalui membran plasma atau dengan endositosis (penetrasi) melalui pelepasan protease. Setelah masuk, konten virus dilepaskan di dalam sel inang dan RNA lalu virus memasuki inang nukleus untuk replikasi, di mana mRNA virus akan menghasilkan protein virus (biosintesis). Protein virus kemudian akan membuat partikel virus baru (maturasi) yang kemudian dilepaskan ke jaringan inang dari nukleus,

Selain itu juga, peningkatan kadar sitokin proinflamasi ini dapat menyebabkan syok dan kerusakan jaringan di jantung, hati, dan ginjal,serta

kegagalan pernapasan atau kegagalan organ multipel. Selain itu, patologi paru-paru yang luas, yang mengarah ke infiltrasi besar-besaran neutrofil dan makrofag, kerusakan alveolar difus dengan pembentukan membran hialin dan penebalan difus dinding alveolar dikaitkan dengan tingkat tinggi sitokin proinflamasi. Demikian pula, otopsi pasien yang meninggal menunjukkan nekrosis kelenjar getah bening dan atrofi limpa menunjukkan kerusakan yang dimediasi kekebalan (Abdullahi, 2020).



Sumber: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3862>

Gambar. 2.3 patogenesis coronavirus

f. Diagnosis Laboratorium COVID-19

Salah satu teknik diagnostik yang dapat digunakan untuk memastikan tingkat keparahan penyakit dan memprediksi risiko yang akan dialami pasien COVID-19 adalah tinjauan hematologi pasien. Dari kelainan hematologi yang telah diidentifikasi pada pasien COVID-19, limfopenia sejauh ini adalah yang paling umum. (Mus et al., 2021).

2. Pemeriksaan hematologi rutin

a. Alat

Hematologi analyzer

Melakukan hitung darah lengkap memerlukan penggunaan penganalisis hematologi. Peralatan ini dapat mempersingkat durasi pengujian dan jumlah kesalahan yang dihasilkan karena tingkat presisi dan akurasi yang tinggi. (Faruq, 2018).

b. Parameter pemeriksaan

1) Sel darah putih (Leukosit)

Leukosit, atau sel darah putih, bertanggung jawab atas kekebalan, sistem pertahanan tubuh terhadap bahan kimia asing atau sel yang dapat membahayakan spesies lain.

Leukosit memiliki masa hidup maksimal yang pendek dibandingkan limfosit yang dapat hidup berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun. Jumlah leukosit pada orang dewasa biasanya berkisar antara 5.000 hingga 10.000 sel per mikroliter (Doda, et al. 2020).

Sel darah putih yang dikenal sebagai granulosit memiliki butiran di dalam sitoplasmanya. Granula eosinofil menunjukkan rona merah cerah, sedangkan granula basofil dan neutrofil masing-masing berwarna biru dan ungu pucat di sitoplasma.

Agranulosit, umumnya dikenal sebagai leukosit mononuklear, termasuk limfosit dan monosit. Sel darah putih ini mengandung sitoplasma yang halus daripada granular dengan nukleus lobus tunggal. Jumlah leukosit total orang dewasa terdiri dari sekitar 30% limfosit dan sekitar 5% monosit dalam keadaan normal. (Desmawati, 2013).

2) Trombosit

Proses pembekuan darah, juga dikenal sebagai koagulasi, selama hemostasis sangat dibantu oleh trombosit, juga dikenal sebagai trombosit darah, yang merupakan fragmen sel. Dalam kisaran tipikal, jumlah trombosit per mikroliter darah berkisar antara 150.000 hingga 400.000, dan masa hidup mereka adalah antara 5 dan 9 hari. (Doda, dkk. 2020).

Trombosit memecah sel induk sebagai respons terhadap pelepasan hormon tromboprotein. Trombosit memasuki aliran darah dan beredar selama sekitar 10 hari sebelum mereka mati (Wanda Lockwood, RN, BA, 2015).

3) Hemoglobin

Protein utama yang ada dalam sel darah merah, umumnya dikenal sebagai eritrosit atau hemoglobin atau Hb, adalah hemoglobin. Protein terkonjugasi yang disebut hemoglobin memiliki kapasitas untuk mengangkut oksigen dan karbon dioksida. Massa sel darah merah pada orang dewasa, yang umumnya terdiri dari

600g hemoglobin (Hb), dapat membawa hingga 300 ml oksigen. Karena jaringan memiliki tekanan oksigen lebih rendah daripada paru-paru, yang memiliki tekanan lebih besar, fungsi utama Hb adalah untuk memindahkan oksigen dari jaringan. (Gita,2020).

4) Hematokrit

Hematokrit atau PVC (volume sel kemas) digunakan untuk mengukur presentase sel darah merah dalam volume darah. Istilah hematokrit mengacu pada pemisahan darah yang terjadi ketika sampel darah ditempatkan dalam centrifuge yang memisahkan komponen darah. Sel darah merah tenggelam ke dasar sementara sel darah putih dan lempeng naik menjadi lapisan yang disebut “buffy coat”.

Hematokrit kurang dari 18% dapat menyebabkan gagal jantung sedangkan hematokrit lebih dari 54% dapat menyebabkan pembekuan darah spontan (Wanda Lockwood, RN, BA, 2015).

3. Hubungan Pemeriksaan Hematologi Rutin Pada Pasien COVID-19

Diketahui bahwa pada infeksi virus SARS-CoV-2, serta pada infeksi penyakit menular lainnya seperti flu, varicella, demam berdarah dengue, human immunodefisiensi virus (HIV), virus SARS-CoV dan MERS dapat menyebabkan terjadinya perubahan hematologi dan sering muncul, perubahan nilai pemeriksaan hematologi berguna untuk mengoptimalkan pemantauan proses infeksi virus atau untuk menunjukkan tingkat keparahan infeksi virus SARS-CoV-2 (Letícia de Oliveira Toledo et al., 2020).

Penurunan hemoglobin pada pasien COVID-19 diperkirakan karena banyaknya faktor yang berkontribusi terhadap anemia pada pasien yang sakit kritis atau dalam perawatan intensif. Anemia disebabkan karena kehilangan darah akibat proses pendarahan, penurunan eritopoesis sekunder akibat penekanan sumsum tulang karena infeksi virus, dan peningkatan kerusakan darah atau kekurangan nutrisi. Respon imun bawaan yang cepat dan terkoordinasi dengan baik merupakan garis pertahanan pertama terhadap infeksi virus, namun bila respon imun tidak diatur, maka akan mengakibatkan inflamasi yang berlebihan bahkan menyebabkan kematian (Sahu & Cerny, 2020).

Trombositopenia atau penurunan jumlah trombosit sering terjadi pada pasien dengan infeksi berat. Mekanisme terjadinya trombositopenia yaitu:

- a. Kerusakan endotel → aktivasi trombosit, agregasi, dan trombusis (terutama di paru-paru).
- b. Respon autoimun yang kuat → penghancuran trombosit.
- c. Defragmentasi platelet yang terganggu dari sel megakariosit dewasa akibat pergantian morfologi lapisan kapiler paru → trombosit yang dilepaskan di sirkulasi perifer berkembang

Virus secara langsung menginfeksi sel induk hematopoetik, megakariosit, dan trombosit (melalui CD13 atau CD66a) → apoptosis (Sahu & Cerny, 2020).

B. Kerangka Konsep

