

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*)

a. Epidemiologi

Wabah penyakit coronavirus disease 2019 (COVID-19) pertama kali dilaporkan pada bulan Desember 2019 di Wuhan, Cina. Virus ini awalnya dikenal dengan *2019 Novel Coronavirus* (2019-nCoV), suatu jenis β -coronavirus yang baru ditemukan, lalu pada tanggal 11 Februari 2020 WHO meresmikan SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) sebagai nama resmi dari virus yang menyebabkan penyakit COVID-19. Penyakit ini kemudian menyebar ke seluruh bagian negara Cina dalam kurun waktu dua bulan (WHO, 2020).

WHO menyatakan COVID-19 sebagai pandemi global pada 11 Maret 2020, dan kasus pertama di Indonesia ditemukan pada awal Maret 2020 dengan peningkatan cepat yang telah mencapai lebih dari 28.000 kasus dan lebih dari 1.600 kematian pada awal Juni 2020. Berdasarkan data yang dikemukakan oleh WHO, jumlah kasus COVID-19 sampai tanggal 7 Januari 2022 sebanyak 298.915.721 dengan jumlah kematian sebanyak 5.494.3030 orang (WHO, 2022). Di Indonesia tercatat sebanyak 4.265.187 orang terkonfirmasi positif COVID-19 dengan 144.121 kasus kematian (Kemenkes, 2022).

b. Cara Penularan

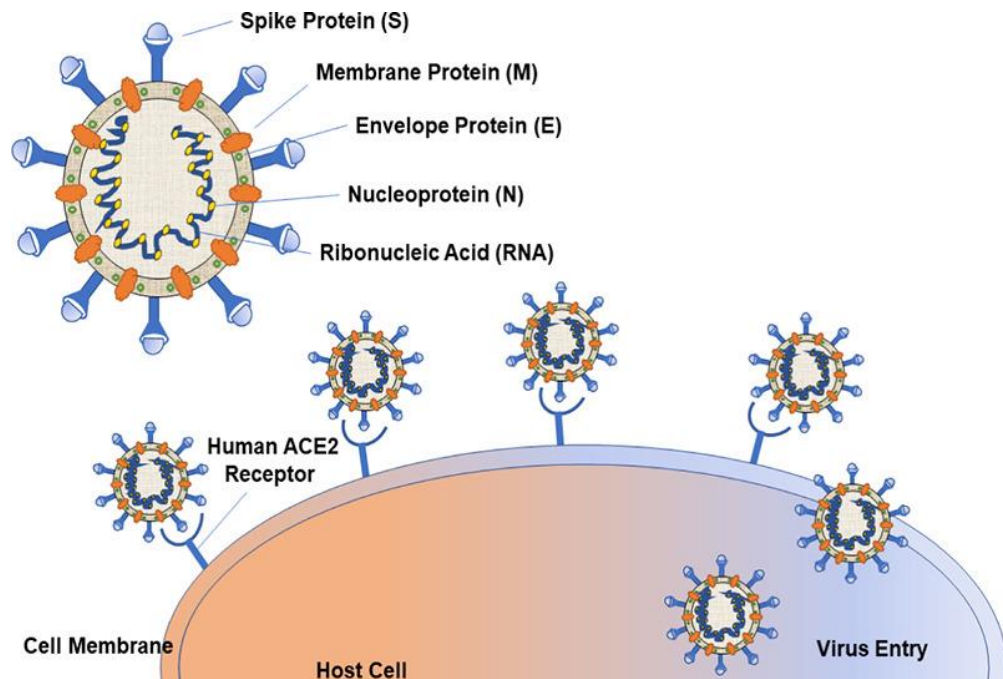
Berdasarkan studi epidemiologi dan virologi saat ini membuktikan bahwa COVID-19 utamanya ditularkan dari orang yang bergejala (simptomatik) ke orang lain yang berada jarak dekat melalui droplet. Droplet merupakan partikel berisi air dengan diameter $>5-10\ \mu\text{m}$. Penularan droplet terjadi ketika seseorang berada pada jarak dekat (dalam 1 meter) dengan seseorang yang memiliki gejala pernapasan (misalnya, batuk atau bersin) sehingga droplet berisiko mengenai mukosa (mulut dan hidung) atau konjungtiva (mata). Penularan juga dapat terjadi melalui benda dan

permukaan yang terkontaminasi droplet di sekitar orang yang terinfeksi. Oleh karena itu, penularan virus COVID-19 dapat terjadi melalui kontak langsung dengan orang yang terinfeksi dan kontak tidak langsung dengan permukaan atau benda yang digunakan pada orang yang terinfeksi (misalnya, stetoskop atau termometer) (Kemenkes, 2020).

c. Gejala Umum

Gejala-gejala COVID-19 yang paling umum adalah demam, batuk kering, dan rasa lelah. Gejala lainnya yang lebih jarang dan mungkin dialami beberapa pasien meliputi rasa nyeri dan sakit, hidung tersumbat, sakit kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, kehilangan indera rasa atau penciuman, ruam pada kulit, atau perubahan warna jari tangan atau kaki. Gejala-gejala yang dialami biasanya bersifat ringan dan muncul secara bertahap (WHO, 2022). Orang tua dan orang dengan komorbid (seperti diabetes, tekanan darah tinggi dan penyakit jantung) lebih rentan terhadap infeksi, yang terkait dengan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dan badai sitokin (Huang *et al.*, 2020).

d. Patogenesis



Sumber : A.A.T. Naqvi, dkk. BBA - Dasar Molekuler Penyakit 1866 (2020) 165878

Gambar 2.1 Representasi skematis dari struktur SARS-CoV-2 dan mode masuknya inang

Berdasarkan gambar 2.1 struktur virus SARS-CoV2 memiliki 4 protein struktural penting yaitu glycoprotein spike (S), glycoprotein envelope (E), glycoprotein membrane (M), dan nucleocapsid protein (N). Glycoprotein spike (S) merupakan protein transmembran yang berada di bagian terluar dari virus dan memiliki struktur menonjol keluar dari permukaan sel virus. Protein S berperan dalam proses invasi virus ke sel inang melalui ikatan protein S dengan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE-2) di sel-sel respiratori. Nucleocapsid atau protein N adalah komponen protein struktural dari virus corona yang terletak di daerah retikulum endoplasma-golgi dan secara struktural berikatan dengan materi genetik virus. Umumnya protein N terlibat dengan segala proses yang terjadi pada genome virus. Protein membrane (M) merupakan protein yang berperan dalam menentukan bentuk (*shape*) envelope dari virus. Terakhir protein Envelope (E) merupakan protein struktural terkecil dalam struktur SARS-CoV-2 yang memiliki peran dalam produksi dan pendewasaan dari sel virus (Naqvi *et al.*, 2020).

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2) reseptor banyak terdapat pada sel epitel alveolus tipe II di jaringan paru, serta jaringan *extrapulmonary* seperti jantung, ginjal, usus dan endotelium, yang berperan penting dalam *multi-organ effects* pada COVID-19 (Zaim *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 memasuki sel inang dengan mengikat *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE-2). Agregasi di paru-paru oleh SARS-CoV-2 menyebabkan gangguan sel epitel dan endotel alveolus, bersama dengan infiltrasi sel-sel inflamasi menyebabkan munculnya sitokin-sitokin proinflamasi (IL-1 β , IL-6, dan TNF α , dan lainnya). Pada pasien COVID-19 berat, respon imun ini dapat berlebihan dan menyebabkan badai sitokin sistemik yang mencetuskan terjadinya *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) (Joly BS *et al.*, 2020).

Penyebab kematian terbanyak pada pasien COVID-19 adalah gagal nafas progresif dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Mikrotrombosis berperan sangat penting dalam mekanisme ARDS dan gagal nafas pasien COVID-19. Kondisi ini ditambah dengan hipoksia, jejas endotel dan respon inflamasi sistemik sehingga meningkatkan pembentukan

mikrotrombosis vaskular paru, selanjutnya memicu terjadinya ARDS dan gagal nafas. Pemberian anti koagulan profilaksis dapat mencegah terjadinya tromboemboli dan memperbaiki prognosis pasien COVID-19 yang memiliki koagulopati (Willim *et al.*, 2020).

e. Manifestasi Klinik

Manifestasi klinis pasien COVID-19 mulai dari tanpa gejala. Gejala-gejala yang dialami biasanya bersifat ringan dan muncul secara bertahap. Beberapa orang yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala apapun dan tetap merasa sehat. Gejala COVID-19 yang paling umum adalah demam, rasa lelah, dan batuk kering. Beberapa pasien mungkin mengalami rasa nyeri dan sakit, hidung tersumbat, pilek, nyeri kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, hilang penciuman dan pembauan atau ruam kulit (Kemenkes, 2022). Pasien COVID-19 dengan pneumonia berat ditandai dengan demam, ditambah salah satu dari gejala: distress pernafasan berat, frekuensi pernapasan >30 x/menit, atau saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen (WHO, 2020).

Perjalanan penyakit dimulai dengan masa inkubasi rata-rata 5-6 hari dengan masa inkubasi terpanjang 14 hari. Pada kasus COVID-19 yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, dan bahkan kematian (Kemenkes, 2020). Pada masa inkubasi leukosit dan limfosit masih normal atau sedikit menurun dan pasien tidak bergejala (asimtomatik). Pada fase berikutnya (gejala awal), virus menyebar melalui aliran darah, terutama pada jaringan yang mengekspresi ACE-2 seperti paru-paru, jantung, ginjal dan saluran cerna. Gejala pada fase ini umumnya ringan. Serangan kedua terjadi empat sampai tujuh hari setelah timbul gejala awal. Pada fase ini pasien masih demam dan mulai sesak, limfosit menurun, lesi di paru memburuk, limfosit menurun. Mulai terjadi hiperkoagulasi dan penanda inflamasi mulai meningkat. Jika tidak diatasi, fase selanjutnya inflamasi semakin tak terkendali dan terjadi badai sitokin yang mengakibatkan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), sepsis, dan komplikasi lainnya (Susilo *et al.*, 2020).

Tabel 2.1 Kriteria Gejala Klinis dan Manifestasi Klinis yang Berhubungan dengan Infeksi COVID-19 Menurut Kemenkes RI

Kriteria Gejala	Manifestasi Klinis	Penjelasan
Tanpa Gejala (asimptomatik)	Tidak ada gejala klinis	Pasien tidak menunjukkan gejala apa pun
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.
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, distres pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO_2) $<90\%$ pada udara kamar.
Sakit Kritis	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS)	Onset: baru terjadi atau perburukan dalam waktu satu minggu. Pencitraan dada (CT scan toraks, atau ultrasonografi paru): opasitas bilateral, efusi pleura yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, kolaps paru, kolaps lobus atau nodul. Penyebab edema: gagal napas yang bukan akibat gagal jantung atau kelebihan cairan. Perlu pemeriksaan objektif (seperti ekokardiografi) untuk menyingkirkan bahwa penyebab edema bukan akibat hidrostatik jika tidak ditemukan faktor risiko. KRITERIA ARDS PADA DEWASA: - ARDS ringan: $200 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (dengan PEEP atau <i>continuous positive airway pressure</i> (CPAP) $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) - ARDS sedang: $100 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ dengan PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) - ARDS berat: $< PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ dengan PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi)

f. Diagnosa

Diagnosis COVID-19 ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang (foto thorax dan pemeriksaan laboratorium) (Kemenkes, 2020).

- 1) Anamnesis dilakukan dengan wawancara baik langsung pada pasien (Auto anamnese) atau pada orang tua atau sumber lain (Allo anamneses) untuk menegakkan diagnosa.
- 2) Pemeriksaan fisik atau pemeriksaan klinis adalah sebuah proses dari tenaga medis memeriksa tubuh pasien untuk menemukan tanda klinis penyakit (Kemenkes RI, 2020).

3) Pemeriksaan penagakkan diagnosis dan penunjang yang dilakukan sesuai dengan manifestasi klinis, antara lain:

a) Pemeriksaan laboratorium untuk membantu menegakkan diagnosis COVID-19 :

(1) Tes diagnostik cepat berbasis deteksi antigen

Tes diagnostik cepat (RDT) adalah salah satu cara mendeteksi adanya protein virus (antigen) COVID-19 pada sampel yang didapatkan dari saluran pernapasan seseorang. Jika konsentrasi antigen sasaran pada sampel cukup, antigen tersebut akan mengikat antibodi tertentu yang terdapat pada strip dan akan menghasilkan tanda visual, biasanya dalam waktu 30 menit. Antigen yang terdeteksi hanya bisa diekspresikan saat virus aktif bereplikasi, yaitu pada fase akut atau tahap awal infeksi (WHO, 2020).

Beberapa faktor bisa mempengaruhi kinerja alat tes, seperti waktu mulai munculnya gejala penyakit, konsentrasi virus pada spesimen, kualitas spesimen yang diambil, cara pemrosesan spsimen, serta formulasi reagen pada alat tes. Selain itu, hasil positif palsu kemungkinan dapat terjadi jika antibodi pada strip uji juga bereaksi terhadap antigen virus selain COVID-19, seperti tipe coronavirus penyebab influenza. Jika alat tes untuk mendeteksi antigen yang dikembangkan atau dijual menunjukkan hasil yang baik, maka alat tes tersebut dapat digunakan untuk uji triase yang mampu mengidentifikasi pasien suspek COVID-19 secara cepat sehingga dapat mengurangi kebutuhan tes konfirmasi molekuler yang berbiaya besar. Dengan keterbatasan data yang tersedia saat ini, WHO saat ini tidak merekomendasikan penggunaan tes diagnostik cepat berbasis deteksi antigen untuk perawatan pasien, tetapi sangat mendukung dilakukannya penelitian lanjutan untuk mengetahui kinerja dan potensi kegunaan diagnostiknya (WHO, 2020).

(2) Tes diagnostik cepat berbasis deteksi antibodi

Jenis tes diagnostik cepat COVID-19 lain yang umum dipakai adalah tes untuk mendeteksi keberadaan antibodi di dalam darah

orang yang diyakini telah terinfeksi COVID-19. Antibodi akan dihasilkan setelah beberapa hari atau minggu setelah terjadinya infeksi. Kekuatan respons tubuh menghasilkan antibodi bergantung pada beberapa faktor, seperti usia, tingkat keparahan penyakit, status nutrisi, dan pengobatan atau infeksi tertentu seperti HIV yang melemahkan sistem imun. Pada sebagian pasien COVID-19 yang terkonfirmasi melalui tes RT-PCR, respons antibodi dilaporkan lemah, terlambat, atau tidak terjadi. Penelitian mengindikasikan sebagian besar pasien baru memberikan respons antibodi pada pekan kedua setelah timbulnya gejala. Hal ini berarti diagnosis infeksi COVID-19 berbasis respons antibodi baru bisa dilakukan pada fase pemulihan. Deteksi antibodi COVID-19 juga memiliki kemungkinan bereaksi silang dengan jenis coronavirus yang lain, sehingga memberikan hasil positif palsu (WHO, 2020).

Rapid test antibodi ini dapat digunakan untuk diagnosis presumtif dimana tes molekularnya negatif namun gejala sangat mendukung kearah COVID-19. Berdasarkan data yang ada, WHO tidak merekomendasikan penggunaan tes diagnostik cepat berbasis deteksi antibodi untuk perawatan pasien tetapi mendorong dilanjutkannya upaya menetapkan kegunaannya dalam surveilans penyakit dan penelitian epidemiologi (WHO, 2020).

(3) Tes amplifikasi asam nukleat (NAAT)

Metode identifikasi dan konfirmasi laboratorium yang disarankan adalah pemeriksaan tes molekuler menggunakan reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) untuk mengekstraksi gen SARS-CoV-2. Sampel uji yang dapat digunakan adalah dari swab nasofaring dan orofaring. Swab nasofaring dan orofaring yang diambil menggunakan swab dari dacron atau rayon bukan kapas (WHO, 2020).

b) Pemeriksaan laboratorium untuk pemeriksaan penunjang COVID-19:

Darah lengkap/Darah rutin, LED, Gula Darah, Ureum, Kreatinin, SGOT, SGPT, Natrium, Kalium, Chlorida, Analisa Gas Darah, Procalcitonin, PT, APTT, Waktu perdarahan, Bilirubin Direct, Bilirubin Indirect, Bilirubin Total, pemeriksaan laboratorium RT-PCR, dan/atau semua jenis kultur MO (aerob) dengan resistensi Anti HIV.

4) Radiologi: Thorax AP/PA (Kemenkes RI, 2020).

2. *Blood Urea Nitrogen (BUN)*

BUN atau ureum adalah suatu produk sisa dari pemecahan protein. Kadar ureum dalam darah bergantung pada pemecahan protein dan asam amino di dalam hati yang di sekresikan ke dalam ginjal dan terekskresikan melalui urin (Sherwood, 2013).

Reabsorpsi urea bisa terjadi karena adanya reabsorpsi H_2O yang berlangsung di tubulus proksimal akibat reabsorpsi aktif Na^+ menghasilkan gradien konsentrasi untuk urea yang mendorong reabsorpsi pasif bahan sisa ini. Bahan-bahan yang telah terfiltrasi tetapi belum terabsorpsi di tubulus proksimal akan menjadi semakin pekat karena H_2O telah terabsorpsi sementara bahan sisa masih tertinggal, salah satu bahan sisa ini adalah urea. Konsentrasi urea sewaktu difiltrasi di glomerulus identik dengan konsentrasinya di plasma yang masuk ke dalam kapiler peritubulus. Namun, jumlah urea yang ada dalam 125 ml cairan yang difiltrasi di awal tubulus proksimal terkonsentrasi tiga kali lipat dalam 44 ml cairan yang tersisa di akhir tubulus proksimal. Akibatnya, konsentrasi urea di dalam cairan tubulus menjadi jauh lebih besar daripada konsentrasi urea di kapiler sehingga terbentuk gradien konsentrasi untuk urea sehingga urea akan berdifusi dari lumen tubulus ke dalam plasma kapiler peritubulus. Peningkatan konsentrasi kadar urea di plasma adalah salah satu karakteristik kimiawi pertama yang teridentifikasi sebagai gagal ginjal berat. Karena hal ini, pengukuran klinis BUN digunakan sebagai ukuran kasar fungsi ginjal (Sherwood, 2013).

COVID-19 dapat mempengaruhi fungsi ginjal dengan memasuki sel ginjal secara langsung (karena adanya ACE-2) dan kemudian mengaktifkan renin angiotensin aldosteron sistem (RAAS) dengan efek sistemik yang

dihasilkannya. RAAS meningkatkan penyerapan air dan natrium di tubulus ginjal, menyebabkan reabsorpsi pasif BUN (Cheng *et al*, 2020). Efek sistemik ini menyebabkan vasokonstriksi ginjal dan karenanya filtrasi glomerulus dan ekskresi BUN berkurang (Murata *et al*, 2018).

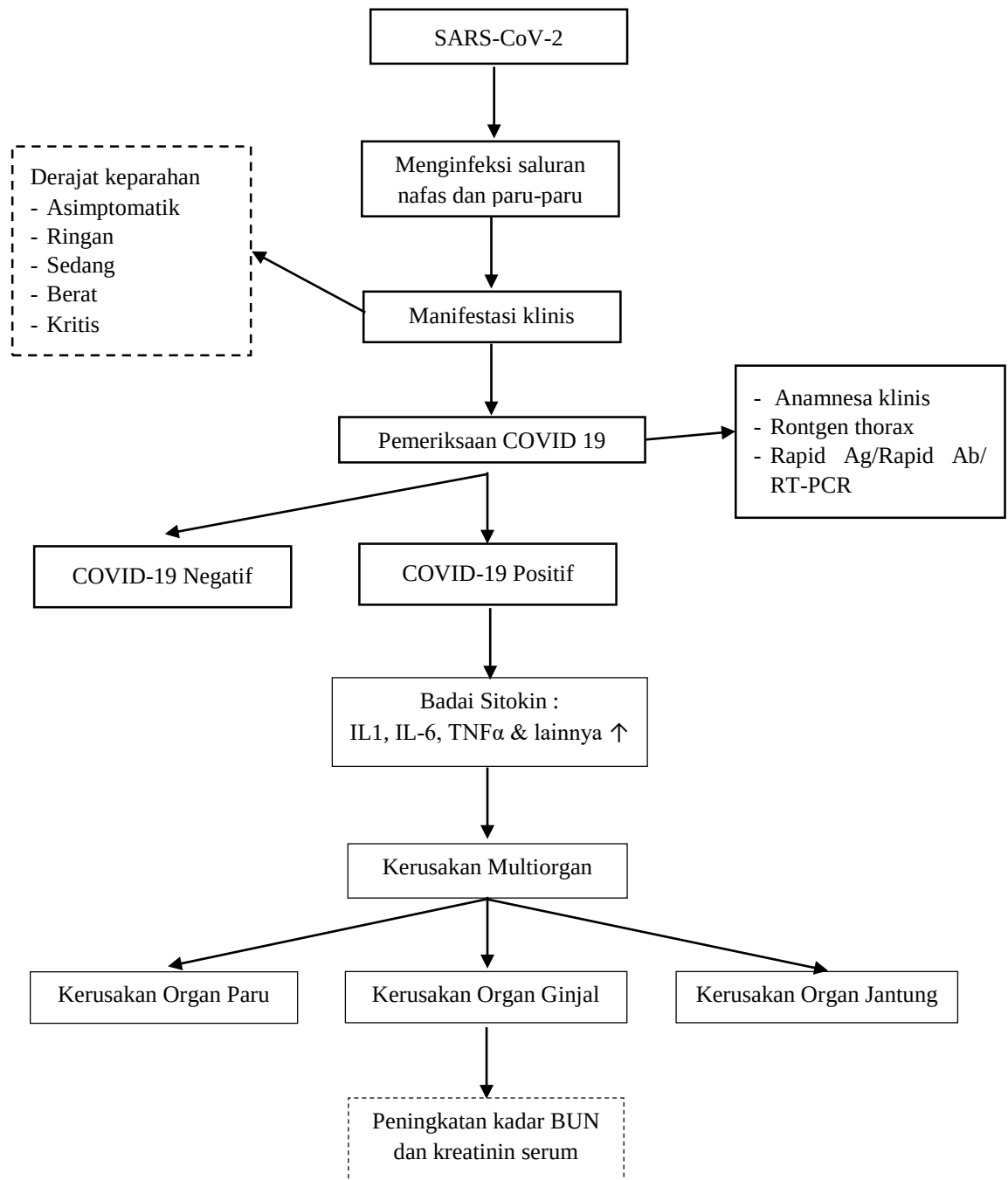
3. Kreatinin Serum

Kreatinin merupakan metabolisme endogen yang berguna untuk menilai fungsi glomerulus. Kreatinin diproduksi dalam jumlah yang sama dan diekskresikan melalui urine setiap hari (Suryawan *et al.*, 2016). Nilai normal kreatinin serum pada pria adalah 0,7 - 1,3 mg/dL, sedangkan pada wanita 0,6 - 1,1 mg/dL (PENEFRI, 2015).

Kreatinin merupakan limbah molekul kimia yang dihasilkan dari metabolisme otot. Kreatinin dihasilkan dari kreatin, yang merupakan molekul yang sangat penting dalam produksi energi di otot. Kreatinin sebagian besar dijumpai di otot rangka, tempat zat ini terlibat dalam penyimpanan energi sebagai kreatinin fosfat, dalam sintesis ATP dari ADP, kreatinin fosfat diubah menjadi kreatinin dengan katalisasi enzim kreatinin kinase. Reaksi ini berlanjut seiring dengan pemakaian energi sehingga dihasilkan kreatinin fosfat. Pada proses metabolisme kreatinin, sejumlah kecil kreatinin diubah secara ireversibel menjadi kreatin, yang dikeluarkan dari sirkulasi oleh ginjal. Kreatinin diangkut melalui aliran darah ke ginjal. Ginjal menyaring sebagian besar kreatinin dan membuangnya ke dalam urine. Kadar kreatinin akan berubah sebagai respon terhadap disfungsi ginjal. Kadar kreatinin serum ini mencerminkan kerusakan ginjal yang paling sensitif karena dihasilkan secara konstan oleh tubuh (Suryawan *et al.*, 2016).

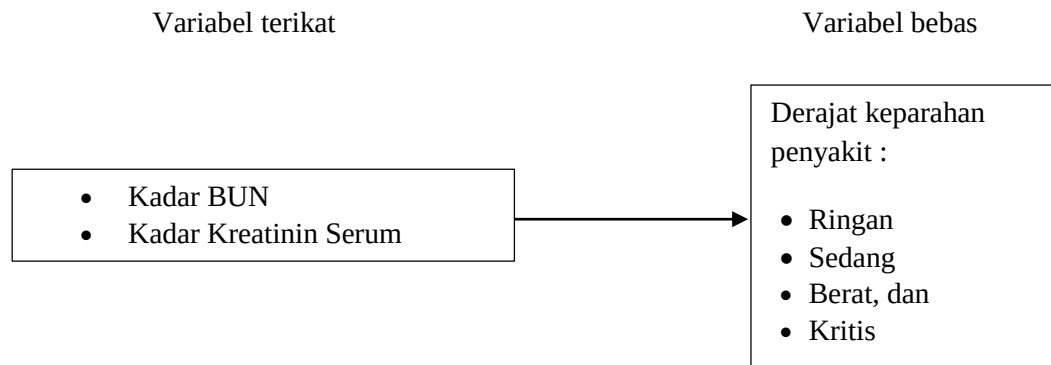
B. Kerangka Teori

Berdasarkan tinjauan pustaka di atas, maka dapat dibuat kerangka teori sebagai berikut:



Kemenkes RI (2020), WHO (2020), Joly et al (2020), Novianty (2020)

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Ho : Ada korelasi kadar *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan Kreatinin Serum terhadap derajat keparahan penyakit pada pasien COVID-19.