

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. *Coronavirus Disease (COVID-19)*

a. Definisi

Menurut *World Health Organization (WHO)*, *Coronavirus Disease (COVID-19)* adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. Virus dan penyakit ini belum diketahui sebelum adanya wabah yang muncul pertama kali di Wuhan, Cina, pada Desember 2019. Penyakit ini awalnya bernama *novel coronavirus (2019-nCov)* hingga kemudian WHO mengumumkan bahwa penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 disebut sebagai *Coronavirus Disease (COVID-19)*. (*World Health Organization*, 2020)

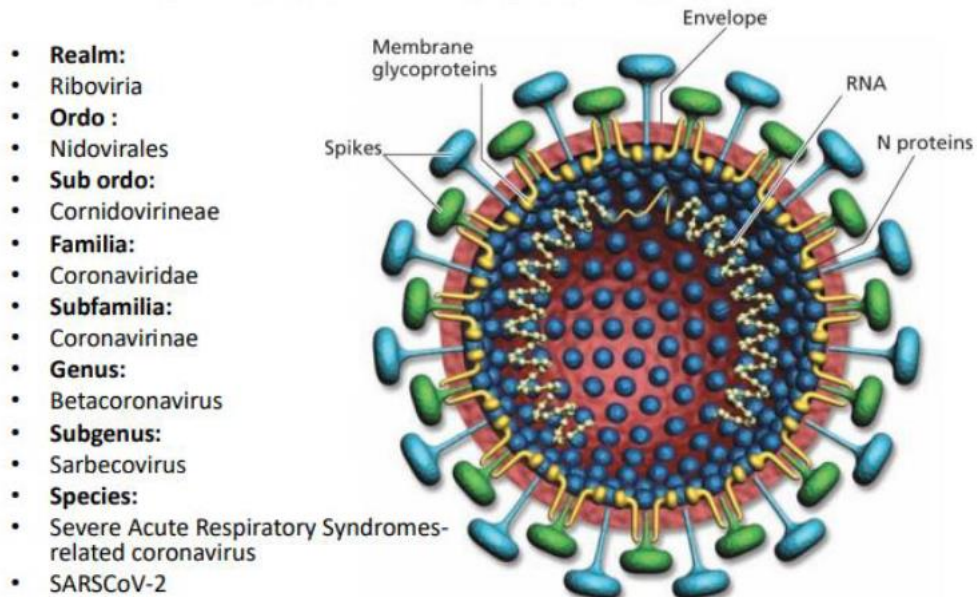
b. Etiologi

SARS-CoV-2 merupakan *Coronavirus* jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Ada setidaknya dua jenis *Coronavirus* yang diketahui menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)* dan *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)*. (Levani *et al.*, 2021)

Coronavirus merupakan virus RNA strain 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*, *beta coronavirus*, *delta coronavirus* dan *gamma coronavirus*. (Levani *et al.*, 2021)

Coronavirus mempunyai sampul (*enveloped*), dengan partikel bulat dan seringkali berbentuk pleomorfik. Dinding *Coronavirus* dilapisi oleh protein S sebagai protein antigenik utama yang dapat berikatan dengan reseptor yang ada di tubuh hostnya. *Coronavirus* termasuk virus yang menyerang saluran pernapasan. Virus yang berhubungan dengan infeksi pada saluran pernapasan akan menggunakan sel epitel dan mukosa saluran napas sebagai target awal dan

menyebabkan infeksi pada saluran pernapasan atau kerusakan organ. (Levani *et al.*, 2021)



Sumber: Gorbalenya *et al.*, 2020

Gambar 2.1 Klasifikasi SARS-CoV -2

Coronavirus yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus *beta coronavirus*. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *coronavirus* yang menyebabkan wabah SARS pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*. Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-2. (Susilo *et al.*, 2020)

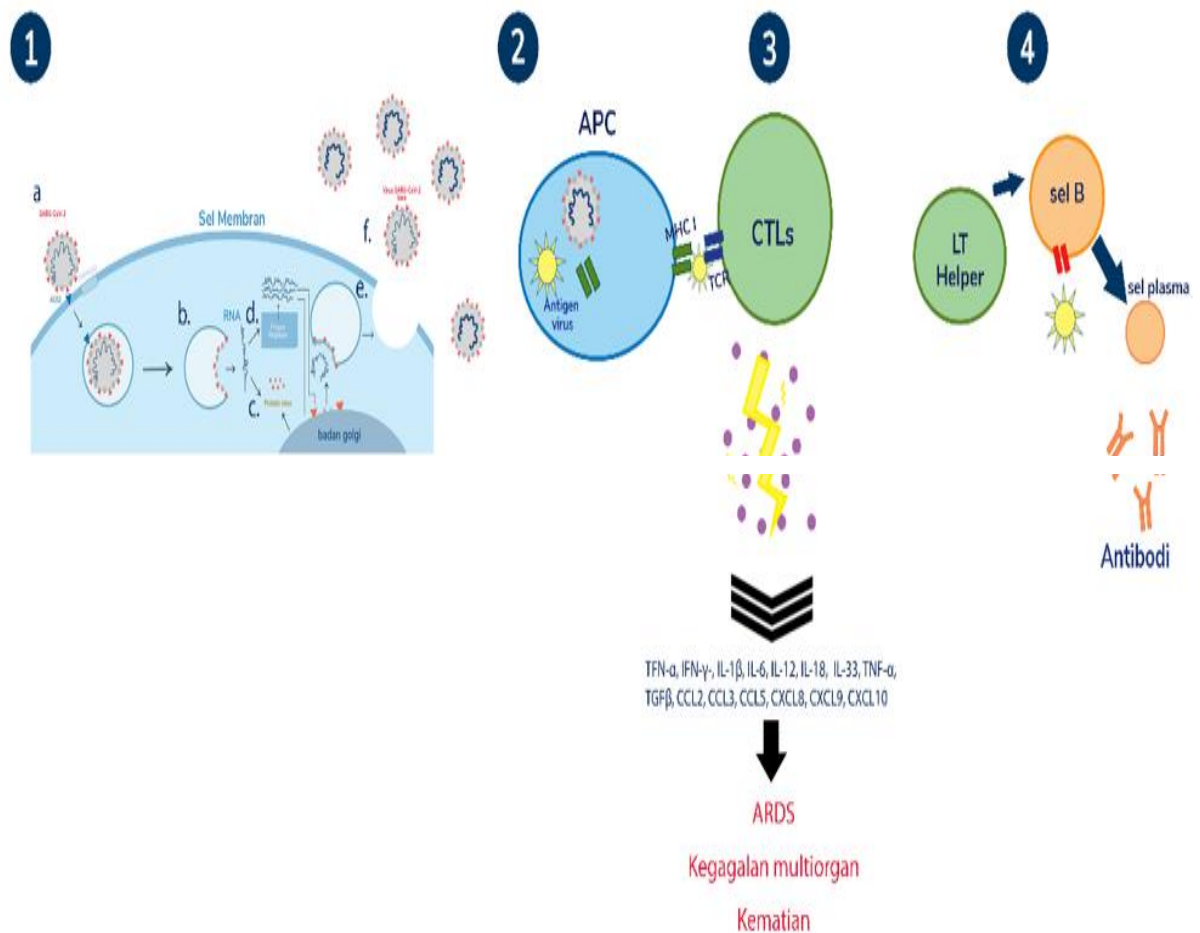
c. Patogenesis

Patogenesis SARS-CoV-2 masih belum banyak diketahui, tetapi diduga tidak jauh berbeda dengan SARS-CoV yang sudah lebih banyak diketahui. Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang terdapat pada *envelope spike* virus akan berikatan dengan reseptor selular berupa ACE2 pada SARS-CoV-2. Di dalam sel, SARS-CoV-2 melakukan duplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan, kemudian membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel. (Susilo *et al.*, 2020)

Sama dengan SARS-CoV, pada SARS-CoV-2 diduga setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom virus akan mulai bereplikasi. Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam membran retikulum endoplasma atau Golgi sel. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan Golgi sel. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru. (Susilo *et al.*, 2020)

Pada SARS-CoV, Protein S dilaporkan sebagai determinan yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu. Telah diketahui bahwa masuknya SARS-CoV ke dalam sel dimulai dengan fusi antara membran virus dengan plasma membran dari sel. Pada proses ini, protein S2' berperan penting dalam proses pembelahan proteolitik yang memediasi terjadinya proses fusi membran. Selain fusi membran, terdapat juga *clathrin-dependent* dan *clathrin-independent endocytosis* yang memediasi masuknya SARS-CoV ke dalam sel pejamu. (Susilo *et al.*, 2020)

Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi SARS-CoV. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi. Disregulasi sistem imun kemudian berperan dalam kerusakan jaringan pada infeksi SARS-CoV-2. Respons imun yang tidak adekuat menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Di sisi lain, respons imun yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan. (Susilo *et al.*, 2020)



Keterangan:

1. Proses replikasi SARS-CoV-2
 - a. Protein virus berikatan dengan ACE2, kemudian masuk ke dalam sel dibantu oleh enzim TMPRSS2
 - b. Virion melepaskan RNA
 - c. Beberapa RNA ditranslasi menjadi protein
 - d. Beberapa dari protein virus bereplikasi untuk membuat lebih banyak RNA
 - e. Protein virus dan RNA bergabung untuk membuat virion baru di badan golgi
 - f. Virion dilepaskan
2. Antigen virus dipresentasikan kepada APC, yang mempresentasikan MHC. Presentasi antigen menstimulasi respon imun seluler (3) dan humoral (4).
3. Terjadi pelepasan banyak sitokin dan kemokin (badai tiroid) yang secara cepat dapat menginduksi ARDS, kegagalan multiorgan, dan kematian.

Sumber: Susilo *et al.*, 2020

Gambar 2.2 Skema replikasi dan patogenesis virus

Respons imun yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 juga belum sepenuhnya dapat dipahami, namun dapat dipelajari dari mekanisme yang ditemukan pada SARS-CoV dan MERS-CoV. Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke *antigen presenting cells* (APC). Presentasi antigen virus terutama bergantung pada molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I. Namun, MHC kelas II juga turut berkontribusi. (Susilo *et al.*, 2020)

APC kemudian bermigrasi ke kelenjar getah bening untuk mempresentasikan antigen virus ke sel T yang memulai tanggapan sel T dengan sel T CD4⁺ dan CD8⁺ yang memainkan peran paling penting: Sel T CD4⁺ mengaktifkan sel B untuk meningkatkan produksi antibodi spesifik virus, sedangkan Sel T CD8⁺ dapat membunuh sel yang terinfeksi virus. (Luis and Moncayo, 2020)

Presentasi antigen selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus. Pada respons imun humoral terbentuk IgM dan IgG terhadap SARS-CoV. IgM terhadap SARS-CoV hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan jangka panjang. Hasil penelitian terhadap pasien yang telah sembuh dari SARS menunjukkan setelah 4 tahun dapat ditemukan sel T CD4⁺ dan CD8⁺ memori yang spesifik terhadap SARS-CoV, tetapi jumlahnya menurun secara bertahap tanpa adanya antigen. (Susilo *et al.*, 2020)

Virus memiliki mekanisme untuk menghindari respons imun pejamu. SARS-CoV dapat menginduksi produksi vesikel membran ganda yang tidak memiliki *pattern recognition receptors* (PRRs) dan bereplikasi dalam vesikel tersebut sehingga tidak dapat dikenali oleh pejamu. Jalur IFN-I juga diinhibisi oleh SARS-CoV dan MERS-CoV. Presentasi antigen juga terhambat pada infeksi akibat MERS-CoV. (Susilo *et al.*, 2020)

1) Respons Imun pada Pejamu pada COVID-19 dengan Klinis Ringan

Pasien COVID-19 dengan gejala klinis ringan menunjukkan respon imun didapatkan peningkatan sel T terutama CD8⁺ pada hari ke 7-9, selain itu ditemukan T helper folikular dan *Antibody Secreting Cells* (ASCs). Pada hari ke-7 hingga hari ke-20, ditemukan peningkatan IgM dan IgG secara progresif. (Li *et*

al., 2020) Jika dibandingkan dengan kontrol sehat, jumlah monosit CD14+ dan CD16+ mengalami penurunan. Namun pada pasien COVID-19 dengan tanda dan gejala yang ringan tidak ditemukan peningkatan kemokin dan sitokin proinflamasi. (Levani *et al.*, 2021)

2) Respons Imun pada Pejamu pada COVID-19 dengan Klinis Berat

Pada pasien COVID-19 dengan gejala klinis berat memberikan hasil profil imunologi yang berbeda dengan klinis ringan. Pada kasus klinis berat ditemukan hitung limfosit yang lebih rendah, leukosit dan rasio neutrofil-limfosit yang lebih tinggi. Kemudian didapatkan hitung limfosit yang rendah, serta hasil monosit, basofil, dan eosinofil lebih rendah pada pasien COVID-19 dengan klinis berat. Terdapat pula peningkatan mediator proinflamasi (TNF- α , IL-1, IL6 dan IL 8), namun pada sel T helper, T supresor dan T regulator mengalami penurunan. (Levani *et al.*, 2021)

Terjadi nya peningkatan mediator proinflamasi yang tidak terkontrol dapat menyebabkan terjadinya *cytokine storm* (badai sitokin) yang dapat mengakibatkan respons imun tidak terkendali (berlebihan) dan dapat mengakibatkan kerusakan jaringan paru, gangguan fungsi, dan penurunan kapasitas paru. Badai sitokin adalah respons inflamasi sistemik yang tidak terkontrol yang terjadi karena pelepasan sitokin pro-inflamasi dan kemokin oleh efektor imun sel yang mengakibatkan respons imun inflamasi berlebihan yang berkontribusi terhadap sindrom gangguan gagal pernapasan akut (ARDS), kegagalan banyak organ, dan akhirnya kematian pada kasus infeksi SARS-CoV-2 yang parah. Pada pasien COVID-19 yang mengalami ADRS ditemukan sel T CD4+ dan CD8+ mengalami penurunan, sedangkan limfosit CD4+ dan CD8+ mengalami hiperaktivasi. (Levani *et al.*, 2021)

d. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis pasien COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, ARDS, sepsis, hingga syok sepsis. Sekitar 80% kasus tergolong ringan atau sedang, sekitar 13,8% mengalami sakit berat, dan sebanyak 6,1% pasien jatuh ke dalam keadaan kritis. Berapa besar proporsi infeksi asimtomatik belum diketahui.

Viremia dan *viral load* yang tinggi dari swab nasofaring pada pasien yang asimtomatik telah dilaporkan. (Susilo *et al.*, 2020)

Gejala ringan didefinisikan sebagai pasien dengan infeksi akut saluran napas atas tanpa komplikasi, bisa disertai dengan demam, *fatigue*, batuk (dengan atau tanpa sputum), anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, atau sakit kepala. Pasien tidak membutuhkan suplementasi oksigen. Pada beberapa kasus pasien juga mengeluhkan diare dan muntah. Pasien COVID-19 dengan pneumonia berat ditandai dengan demam, ditambah salah satu dari gejala: (1) frekuensi pernapasan > 30x/menit (2) distress pernapasan berat, atau (3) saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen. Pada pasien geriatri dapat muncul gejala-gejala yang atipikal. (Susilo *et al.*, 2020)

Sebagian besar pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan gejala-gejala pada sistem pernapasan seperti demam, batuk, bersin, dan sesak napas. Berdasarkan data 55.924 kasus, gejala tersering adalah demam, batuk kering, dan *fatigue*. Gejala lain yang dapat ditemukan adalah batuk produktif, sesak napas, sakit tenggorokan, nyeri kepala, mialgia/artralgia, menggigil, mual/muntah, kongesti nasal, diare, nyeri abdomen, hemoptisis, dan kongesti konjungtiva. Lebih dari 40% demam pada pasien COVID-19 memiliki suhu puncak antara 38,1-39°C, sementara 34% mengalami demam suhu lebih dari 39°C. (Susilo *et al.*, 2020)

Perjalanan penyakit dimulai dengan masa inkubasi yang lamanya sekitar 3-14 hari (median 5 hari). Pada masa ini leukosit dan limfosit masih normal atau sedikit menurun dan pasien tidak bergejala. Pada fase berikutnya (gejala awal), virus menyebar melalui aliran darah, diduga terutama pada jaringan yang mengekspresi ACE2 seperti paru-paru, saluran cerna dan jantung. Gejala pada fase ini umumnya ringan. Serangan kedua terjadi empat hingga tujuh hari setelah timbul gejala awal. Pada saat ini pasien masih demam dan mulai sesak, lesi di paru memburuk, limfosit menurun. Penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika tidak teratasi, fase selanjutnya inflamasi makin tak terkontrol, terjadi badai sitokin yang mengakibatkan 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 KMK NOMOR HK.01.07/MENKES/413/2020.

Kriteria Gejala	Manifestasi Klinis	Penjelasan
Tanpa Gejala (asimptomatik)	Tidak ada gejala klinis	Pasien tidak menunjukkan gejala apapun
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, =60x/menit; 2–11 bulan, =50x/menit; 1–5 tahun, ≥40x/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 (SpO₂) <90% pada udara kamar. Pasien anak dengan batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini: - Sianosis sentral atau SpO₂<90%; - Distress pernapasan berat (seperti mendengkur, tarikan dinding dada yang berat); - tanda pneumonia berat: ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang. Tanda lain dari pneumonia yaitu: tarikan dinding dada, takipnea : <2 bulan, =60x/menit; 2–11 bulan, =50x/menit; 1–5 tahun, =40x/menit; >5 tahun, =30x/menit. Diagnosis ini berdasarkan klinis; pencitraan dada dapat membantu penegakan diagnosis dan dapat menyingkirkan komplikasi.
Sakit Kritis	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS)	Onset: baru terjadi atau perburukan dalam waktu satu minggu. Pencitraan dada (CT scan toraks, atau ultra sonografi paru): opasitas bilateral, efusi plura 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 factor risiko.
Kriteria ARDS pada dewasa :
• ARDS ringan: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (dengan PEEP atau <i>continuous positive airway pressure</i> (CPAP) $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) • ARDS sedang: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ dengan PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) • ARDS berat: $< \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ dengan PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi)

e. Cara Penularan

Saat ini, penyebaran SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia menjadi sumber transmisi utama sehingga penyebaran menjadi lebih agresif. Transmisi SARS-CoV-2 dari pasien simptomatik terjadi melalui *droplet* yang keluar saat batuk atau bersin. Selain itu, telah diteliti bahwa SARS-CoV-2 dapat viabel pada aerosol (dihasilkan melalui *nebulizer*) selama setidaknya 3 jam. WHO memperkirakan *reproductive number* (R0) COVID-19 sebesar 1,4 hingga 2,5. Namun, studi lain memperkirakan R0 sebesar 3,28. (Susilo *et al.*, 2020)

Beberapa laporan kasus menunjukkan dugaan penularan dari karier asimtomatis, namun mekanisme pastinya belum diketahui. Kasus-kasus terkait transmisi dari karier asimtomatis umumnya memiliki riwayat kontak erat dengan pasien COVID-19. Beberapa peneliti melaporkan infeksi SARS-CoV-2 pada neonatus. Namun, transmisi secara vertikal dari ibu hamil kepada janin belum terbukti pasti dapat terjadi. Bila memang dapat terjadi, data menunjukkan peluang transmisi vertikal tergolong kecil. Pemeriksaan virologi cairan amnion, darah tali pusat, dan air susu ibu pada ibu yang positif COVID-19 ditemukan negatif. (Susilo *et al.*, 2020)

SARS-CoV-2 telah terbukti menginfeksi saluran cerna berdasarkan hasil biopsi pada sel epitel gaster, duodenum, dan rektum. Virus dapat terdeteksi di feses, bahkan ada 23% pasien yang dilaporkan virusnya tetap terdeteksi dalam

feses walaupun sudah tak terdeteksi pada sampel saluran napas. Kedua fakta ini menguatkan dugaan kemungkinan transmisi secara fekal-oral. (Susilo *et al.*, 2020)

2. Pemeriksaan Laboratorium Pada SARS-CoV-2

a. Pemeriksaan Skrining

1) Pemeriksaan Darah Lengkap

Penelitian yang dilakukan oleh Guan *et al* (2019) terhadap 1.099 pasien dari 552 lokasi yang berbeda, dilaporkan bahwa saat masuk rumah sakit 83,2% pasien mengalami limfopenia dan 33,7% menderita leukopenia. Kemudian sebuah penelitian pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit di Singapura menunjukkan, limfosit secara signifikan lebih rendah pada pasien yang dirawat di ICU dan menunjukkan neutrofilia pada pasien yang dirawat di ICU. (Fan *et al.*, 2020) Demikian halnya penelitian di Wuhan yang melaporkan bahwa pada kasus yang berat menunjukkan neutrofil yang lebih tinggi, limfosit yang lebih rendah, rasio neutrofil-limfosit yang lebih tinggi serta presentase monosit, eosinofil dan basofil yang lebih rendah. (Luis and Moncayo, 2020)

Kemudian terdapat penelitian pada sebagian besar pasien COVID-19 yang menunjukkan kadar hemoglobin yang normal. Tidak ada abnormalitas signifikan terkait sel darah merah dan anemia. Namun, ada kecenderungan anemia lebih buruk pada pasien dengan penyakit berat, dengan median hemoglobin 13,2 g/dL pada pasien yang membutuhkan unit perawatan intensif dibandingkan 14,2 g/dL pada pasien yang tidak membutuhkan unit perawatan intensif. (Tan, 2021)

Studi yang dilakukan oleh Guan *et al.*, (2020) mendapatkan 46,6% pasien COVID-19 yang dirawat di unit perawatan intensif, menggunakan ventilasi mekanis atau meninggal memiliki jumlah trombosit $< 150 \times 10^9/L$. Studi lain yang dilakukan oleh Zhou *et al.*, (2020) melaporkan bahwa jumlah trombosit $< 100 \times 10^9/L$ lebih sering terlihat pada pasien meninggal daripada yang membaik (20% vs 1%). Dua metaanalisis menunjukkan bahwa jumlah trombosit yang lebih rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko COVID-19 yang lebih berat dan juga kematian. Pada penelitian yang dilakukan oleh Guan *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa trombositopenia saat masuk rumah sakit lebih sering pada pasien COVID-19 bergejala berat (57,7%). Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Zhou *et al.*, (2020) melaporkan bahwa 20% dari *non-survivor* COVID-19 mempunyai

trombosit lebih rendah dibandingkan dengan yang *survive*. Trombositopenia berat adalah tanda prognosis buruk. Mekanisme trombositopenia karena infeksi virus adalah perkembangan autoantibodi dan kompleks imun yang memediasi infeksi langsung pada sel induk/progenitor hematopoetik dan keturunan megakariositik melalui CD13 atau CD66a yang mengakibatkan penurunan produksi *platelet*, serta aktivasi patologis jalur koagulasi dan konsumsi trombosit. (Tan, 2021)

2) Pemeriksaan Kimia Darah

Sebuah penelitian yang dilakukan pada pasien COVID-19 di Provinsi Jiangsu, Cina, ditemukan hasil bahwa uji fungsi hati seperti kadar *alanine aminotransferase* (ALT) lebih tinggi pada pasien kondisi berat daripada kelompok pasien kondisi ringan, sedangkan albumin ditemukan lebih rendah pada kelompok pasien kondisi berat. Pada uji fungsi ginjal, ditemukan kadar kreatinin lebih tinggi pada pasien kondisi berat. Untuk uji fungsi jantung, ditemukan pada pasien kondisi berat bahwa kadar *lactate dehydrogenase* (LDH) lebih tinggi daripada kelompok pasien kondisi ringan. Temuan laboratorium yang sama juga didapatkan dari studi meta-analisis beberapa penelitian yang melaporkan bahwa ditemukan sejumlah abnormalitas hasil pemeriksaan darah pasien COVID-19, antara lain terjadi penurunan albumin sebesar 75,8%, peningkatan LDH sebesar 57.0%, dan peningkatan CRP sebesar 58.3%. (Mus *et al.*, 2021)

Penelitian yang dilakukan Li *et al.*, (2020) terkait hasil pemeriksaan kimia darah pada 26 pasien kondisi berat dan 43 pasien kondisi ringan ditemukan hasil yang serupa, yaitu terjadi peningkatan kadar LDH pada pasien kondisi berat dengan nilai median 247 U/L, sedangkan nilai median LDH pada pasien kondisi ringan adalah 197 U/L. Pada kadar albumin juga mengalami penurunan pada pasien kondisi berat dibandingkan dengan pasien kondisi ringan. Hal yang sama juga ditemukan oleh Guo *et al.*, (2020) dalam penelitiannya yang menunjukkan bahwa kadar albumin menurun, sedangkan kadar LDH, kreatinin, AST dan ALT meningkat. Hal ini menandakan adanya kerusakan organ ekstrapulmonal, seperti kerusakan ginjal, hati dan jantung. (Mus *et al.*, 2021)

Studi penelitian lain menyatakan bahwa, pemeriksaan rasio SGOT, SGPT, LDH, dan bilirubin total dapat menjadi faktor prediksi kuat untuk deteksi dini kerusakan hati dan berkorelasi positif dengan kematian pasien COVID-19.

Selain itu, albumin, serum urea nitrogen dan kreatinin merupakan faktor risiko untuk menilai kerusakan ginjal dan perkembangan penyakit COVID-19 ini. (Fadillah *et al.*, 2020)

3) Pemeriksaan Marker Infeksi

Meskipun pemeriksaan CRP dan LED sama-sama diterapkan pada kejadian inflamasi yang sifatnya non spesifik, ada perbedaan dalam kedua parameter tersebut. CRP memiliki pengaruh sensitivitas yang tinggi dan keberadaannya muncul lebih cepat mendahului peningkatan LED selama inflamasi. Berdasarkan kondisi pasien COVID-19 yang sering mengalami inflamasi, maka pemeriksaan LED dan CRP sering dilakukan terhadap pasien COVID-19. Terdapat penelitian di Cina yang menyatakan bahwa nilai CRP dan LED pada pasien COVID-19 mengalami peningkatan yang relatif signifikan. (Bedah, Chairlan and Sari, 2021)

Penelitian yang dilakukan oleh Chen *et al.*, (2020) menyatakan bahwa dari 73 sampel pasien COVID-19 yang diteliti didapatkan kadar CRP tinggi atau abnormal pada 86% pasien COVID-19 yang diteliti. Hal ini menunjukkan bahwa dalam suatu infeksi, terjadi proses inflamasi yang memproduksi sitokin yang merupakan pemicu utama pembentukan protein fase akut, termasuk CRP. Kemudian dilakukan pula penelitian yang menunjukkan 85% dari 99 sampel pasien COVID-19 yang diteliti didapatkan kadar LED abnormal. Terdapat pula penelitian lain yang dilakukan oleh Zhang *et al.*, (2020) yang menyebutkan bahwa dari 43 pasien COVID-19 yang melakukan pemeriksaan laboratorium didapatkan kenaikan yang signifikan pada parameter CRP dan LED. (Bedah *et al.*, 2021)

4) Pemeriksaan Hemostasis

Pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 harus diperiksa status koagulasi saat masuk rumah sakit meliputi D-dimer, PT, aPTT, fibrinogen, dan jumlah trombosit. Meningkatnya D-dimer yang terkait dengan *nonsurvivor*, dan penurunan fibrinogen yang cepat terkait dengan DIC, dapat dilihat dalam 7 hingga 11 hari setelah timbulnya gejala atau 4 hingga 10 hari setelah rawat inap. Peningkatan D-dimer, pemanjangan PT, dan aPTT, dengan penurunan fibrinogen dan jumlah trombosit, dalam durasi rawat inap dimulai antara hari ke-7 dan ke-10

hari setelah masuk, meskipun peningkatan D-dimer dapat dimulai pada hari ke-4. (Luis and Moncayo, 2020)

Penanda koagulopati yang disepakati oleh NCCN, AS, ISTH adalah jumlah platelet, PT, fibrinogen, dan D-dimer. Penelitian retrospektif pada pasien COVID-19 yang terkonfirmasi menunjukkan peningkatan D-dimer yang signifikan pada pasien dengan infeksi berat. Studi prospektif yang dilakukan terhadap pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit menunjukkan bahwa, peningkatan D-dimer dan pemanjangan waktu PT secara signifikan berkaitan dengan mortalitas lebih tinggi. Pemanjangan PT dan aPTT, serta peningkatan D-dimer telah terbukti menyertai peningkatan troponin-T yang memperkuat hubungan antara respons inflamasi sistemik, gangguan koagulasi dan injuri di jantung. (Luis and Moncayo, 2020)

Pemanjangan PT > 3 detik atau aPTT > 5 detik merupakan penanda koagulopati dan prediktor komplikasi trombotik pada pasien COVID-19. Peningkatan fibrinogen sering ditemukan pada COVID-19 dan berkorelasi dengan proses inflamasi dan kadar IL-6, namun pada kasus berat dapat terjadi penurunan kadar fibrinogen sebagai akibat perburukan koagulopati. (Willim *et al.*, 2020)

Sebuah studi kohort retrospektif yang dilakukan oleh Yu *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa, kadar D-dimer yang meningkat di atas 0,5 µg/mL pada pasien COVID-19 berhubungan dengan risiko COVID-19 yang berat. Studi terbaru melaporkan bahwa perubahan kadar D-dimer mungkin berhubungan dengan perjalanan penyakit COVID-19. Kadar D-dimer yang lebih dari 1 µg/mL ditemukan sebagai faktor risiko prognosis buruk dan prediktor terbaik untuk mortalitas pasien COVID-19. (Supit, 2021)

b. Pemeriksaan Diagnostik

1) Pemeriksaan Serologi

a) Tes Rapid Antigen

Rapid Diagnostic Test (RDT) antigen merupakan teknologi membrane nanopartikel koloidal emas yang menggunakan *antibody monoclonal* untuk mendeteksi presensi dari *nucleoprotein* antigen virus SARS-CoV dan SARS-CoV-2. Test ini bertujuan untuk mendeteksi protein *nucleocapsid* (N) dan protein *spike* (S) pada antigen virus. Salah satu alat yang digunakan yaitu COVID-19 Ag

Respi-Strip. Pemeriksaan ini dilakukan dengan mendeteksi presensi dari protein virus (antigen) COVID-19 pada sampel yang berasal dari saluran pernapasan seseorang. Jika konsentrasi antigen sasaran pada sampel cukup, antigen tersebut akan mengikat antibodi yang terdapat pada strip uji dan akan menghasilkan tanda visual, hasil biasanya didapatkan dalam waktu 30 menit. Antigen yang terdeteksi hanya bisa diekspresikan saat virus aktif bereplikasi. Oleh karena itu, tes ini paling baik digunakan untuk mengidentifikasi infeksi pada fase akut atau tahap awal infeksi. (Yanti *et al.*, 2020)

Tes deteksi cepat antigen mampu mendeteksi SARS-CoV-2 dengan sensitivitas tinggi dalam sampel nasofaring dengan *viral load* tinggi, tetapi sensitivitas menurun ketika *viral load* menurun, hal ini sering terjadi pada pasien COVID-19. Pada penelitian sebelumnya didapatkan nilai spesifisitas dari tes ini adalah 100%, namun sensitivitas hanya 30,2%. Sensitivitas buruk COVID-19 Ag Respi-Strip menyebabkan hasil negatif palsu. Hasil negatif palsu pada masa pandemi seperti saat ini dapat berakibat besar. Oleh karena itu tes COVID-19 Ag Respi-Strip tidak boleh digunakan sendiri untuk diagnosis COVID-19 harus diikuti dengan pemeriksaan RT-qPCR. Selain hasil negatif palsu, hasil positif palsu juga dapat terjadi jika antibodi pada strip uji bereaksi dengan antigen virus selain COVID-19. (Yanti *et al.*, 2020)

b) Tes Rapid Antibodi

Salah satu uji antibodi yang dapat dilakukan yaitu RTD antibodi dari virus COVID-19. Test ini bertujuan untuk mendeteksi antibodi IgM dan IgG yang muncul sebagai respon imun seseorang. Sampel yang diambil berupa *whole blood*, plasma dan darah kapiler. (Yanti *et al.*, 2020)

Deteksi antibodi ini juga dapat terjadi reaksi silang dengan patogen lainnya seperti jenis *Coronavirus* yang menyerang manusia lainnya sehingga memberikan hasil positif palsu. Tes ini berperan penting dalam membantu upaya penemuan vaksin namun tidak untuk diagnosis klinis dikarenakan tidak dapat diketahui apakah sedang berlangsung infeksi akut pada pasien tersebut dan berdampak pada pengambilan keputusan klinis. WHO tidak merekomendasikan penggunaan tes diagnostik cepat berbasis deteksi antibodi untuk perawatan pasien,

namun tes ini dapat membantu dalam surveilans penyakit dan penelitian epidemiologis. (Yanti *et al.*, 2020)

2) PCR

Polymerase Chain Reaction (PCR) merupakan pemeriksaan secara molekuler dengan mendeteksi materi genetik dari suatu virus. Virus SARS-CoV-2 merupakan virus RNA sehingga membutuhkan bantuan enzim *Reverse Transcriptase* untuk menjadi DNA sehingga untuk mendeteksinya menggunakan *Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). RT-PCR merupakan salah satu jenis uji molekuler yang dapat digunakan untuk mendeteksi infeksi COVID-19. RT-PCR merupakan metode identifikasi dan konfirmasi laboratorium kasus COVID-19 yang paling disarankan. (Yanti *et al.*, 2020)

RT-PCR digunakan untuk mendeteksi adanya virus RNA yang muncul pada sampel pasien. Pemeriksaan ini bekerja dengan menangkap dan memperjelas material genetik seperti protein S, protein N dan *envelope* dari virus. Untuk mengukur viral RNA, RNA perlu dikonversi menjadi DNA dan disalin secara berulang menggunakan siklus temperatur yang terdapat pada mesin PCR dan kemudian menggunakan marker *fluorescent* untuk mendeteksi virus. Jika nilai fluoresen mencapai level tertentu, maka hal ini mengkonfirmasi presensi dari virus. Hasil tes positif menginterpretasikan bahwa pasien saat ini sedang terinfeksi oleh virus dan hasil tes negatif menunjukkan bahwa pasien tidak sedang terinfeksi virus atau virus tidak ditemukan pada spesimen yang digunakan atau kualitas sampel yang diambil rendah atau pemeriksaan terlalu cepat ataupun terlalu terlambat dilakukan untuk mendeteksi replikasi dari virus. (Yanti *et al.*, 2020)

Distribusi virus di sepanjang saluran pernapasan berbeda pada setiap pasien, sehingga jika seseorang terinfeksi, virus mungkin hanya terdeteksi di sputum atau swab nasofaringeal, namun tidak di kedua tempat sekaligus. RT-PCR untuk COVID-19 hanya dapat memberikan informasi bahwa seseorang terinfeksi COVID-19, namun tidak dapat memberikan informasi tentang gejala maupun penyakit lainnya. (Yanti *et al.*, 2020)

3. Kelainan Darah Lengkap Pada Pasien COVID-19

Pasien yang terinfeksi virus SARS-CoV-2 sebagian memiliki gejala pernafasan yang berat yang berpotensi mengancam nyawa. Namun, banyak juga individu yang terinfeksi tidak mengalami tanda atau gejala, atau hanya gejala ringan. Sekelompok pasien yang memiliki gejala berat dapat mengalami kegagalan multi organ yang patofisiologinya karena gangguan pada jalur fisiologis termasuk hemostasis dan fibrinolisis. (Mardewi and Yustiani, 2021)

Dari beberapa penelitian menunjukkan nilai laboratorium yang tidak normal pada pasien yang dirawat inap dapat memprediksi luaran yang lebih berat. Nilai laboratorium yang tidak normal berperan penting untuk membantu mengelompokkan dan menilai prognosis pasien sehingga dapat memberikan terapi lebih awal yang diharapkan dapat mencapai luaran yang lebih baik. Identifikasi dini pada pasien yang beresiko jatuh ke dalam kondisi kritis sangat penting sehingga dapat mengurangi jumlah pasien yang dirawat pada ruangan intensif. (Mardewi and Yustiani, 2021)

Beberapa penelitian juga menyebutkan bahwa pada pasien COVID-19 dapat terjadi anemia dan trombositopenia. Penyebab anemia pada pasien COVID-19 terjadi karena beberapa mekanisme yaitu interaksi antara virus SARS-CoV-2 dengan molekul hemoglobin melalui CD147, CD26 dan reseptor lainnya yang terletak pada eritrosit yang akan menginduksi hemoglobinopati yang menginduksi hemolisis dan disfungsi hemoglobin. Mekanisme lainnya yaitu aksi *viral spike hepcidine mimet* yang menginduksi penghambatan ferroportin yang menyebabkan dismetabolisme zat besi dengan hiperferitinemia dan ferroptosis. Pada pasien dengan COVID-19 berat, kadar hemoglobin didapatkan signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pasien COVID-19 dengan gejala ringan. (Mardewi and Yustiani, 2021)

Penelitian yang dilakukan terhadap 1476 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa 306 pasien (20.7%) mengalami trombositopenia. Tingkat mortalitas rumah sakit pada kelompok trombosit 0-50.000 sel/ μ L, 50.000-100.000 sel/ μ L, 100.000-150.000 sel/ μ L, dan > 150.000 sel/ μ L secara berturut-turut 92.1%, 61.2%, 17.5%, dan 4.7%. Semakin rendah jumlah trombosit, maka tingkat mortalitas semakin tinggi. (Willim, Hardigaloeh and Supit, 2020)

4. Kelainan Sistem Hemostasis Pada Pasien COVID-19

Patogenesis koagulopati yang diinduksi COVID-19 belum sepenuhnya dapat dijelaskan, tetapi beberapa mekanisme mungkin tumpang tindih dengan koagulopati akibat bakterial/DIC. Setelah masuk melalui reseptor ACE-2, SARS-CoV-2 akan masuk ke dalam sel dan akan menginduksi pembentukan fibrinogen. SARS-CoV-2 secara simultan memicu produksi TNF, INF-1, IL-1, IL-6, dan IL-12. SARS-CoV-2 juga masuk ke dalam trombosit dan selanjutnya terjadi konversi prostaglandin H₂ menjadi tromboksan A₂, menyebabkan agregasi trombosit dan vasokonstriksi. Sitokin, tromboksan serta mediator inflamasi yang dikeluarkan akan menyebabkan kaskade koagulasi. Jalur kaskade koagulasi baik jalur intrinsik dan jalur bersama menyebabkan pembentukan fibrin. Fibrin selanjutnya terakumulasi dan mengikat trombosit sehingga menyebabkan hiperkoagulasi dan pembentukan *clot*. (Luis and Moncayo, 2020)

Produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan, peningkatan kadar *damage associated molecular patterns* (DAMPs), stimulasi mekanisme kematian sel, dan kerusakan endotel pembuluh darah merupakan penyebab utama gangguan koagulasi pada kasus COVID-19 berat. Infeksi COVID-19 selalu disertai dengan aktivasi komplemen, peningkatan LDH, D-dimer, bilirubin, anemia ringan, gangguan ginjal dan jantung serta ditemukannya trombosis mikroangiopati difus. (Luis and Moncayo, 2020)

Dalam sebuah penelitian retrospektif terhadap 201 pasien dengan pneumonia COVID-19, gangguan penanda koagulasi dikaitkan dengan peningkatan risiko ARDS dan kematian. Pemanjangan PT dikaitkan dengan ARDS sementara peningkatan D-dimer dikaitkan dengan ARDS dan kematian. Penelitian yang dilakukan oleh Tang *et al.*, pada tahun 2020 terhadap 183 pasien pneumonia COVID-19 di rumah sakit Tongji di China menunjukkan bahwa, pasien *non-survivor* memiliki D-dimer, produk FDP, PT, dan APTT yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan *survivor*. (Luis and Moncayo, 2020)

D-dimer merupakan produk degradasi fibrin yang terbentuk selama proses degradasi bekuan darah oleh fibrinolisis. Peningkatan D-dimer sering ditemukan pada pasien COVID-19 berat dan merupakan prediktor terjadinya ARDS, kebutuhan perawatan di unit perawatan intensif, dan kematian. Studi yang

dilakukan oleh Zhou *et al.*, pada tahun 2020 menunjukkan bahwa peningkatan kadar D-dimer $> 1.0 \mu\text{L/mL}$ merupakan prediktor terkuat terjadinya mortalitas pada pasien COVID-19. (Willim *et al.*, 2020)

5. Hubungan D-dimer dan Trombosit

SARS-CoV-2 telah diidentifikasi sebagai patogen yang bertanggung jawab atas sindrom pernafasan akut yang terkait dengan proses inflamasi berat dan pneumonia. Selain itu COVID-19 juga diduga berperan dalam menyebabkan koagulasi darah yang apabila terjadi pada pembuluh darah menuju paru-paru dapat menyebabkan sumbatan, mengganggu proses transportasi oksigen ke paru dan kemudian mengakibatkan emboli paru (*pulmonary embolism*). (Rusdiana and Akbar, 2020)

Awalnya masih sangat jarang disebut bahwa COVID-19 memiliki keterkaitan dengan ketidaknormalan proses koagulasi darah (kejadian tromboemboli) sampai akhirnya terdapat penelitian terhadap pasien COVID-19 di Cina yang menyatakan bahwa 20 dari 81 (25%) pasien mengalami kejadian tromboemboli vena, bahkan 8 pasien diantaranya meninggal dunia. Penelitian lain di Wuhan, Cina, melaporkan insiden yang sangat tinggi yaitu sekitar 85% pasien (41 dari 48 pasien COVID-19 bergejala berat) mengalami kejadian DVT tungkai bawah berdasarkan pemeriksaan ultrasonografi kompresi. (Rusdiana and Akbar, 2020)

Parameter laboratorium yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi terjadinya gangguan koagulasi darah pada pasien COVID-19 adalah pemeriksaan D-dimer, PT, aPTT, jumlah trombosit, dan fibrinogen. Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa pada pasien COVID-19 terdapat kecenderungan peningkatan kadar fibrinogen dan peningkatan kadar D-dimer, perpanjangan PT dan aPTT, serta trombositopenia. Pasien dengan COVID-19 berat jika dibandingkan pasien dengan manifestasi ringan, lebih cenderung menunjukkan peningkatan level D-dimer dan trombositopenia. (Rusdiana and Akbar, 2020)

D-dimer adalah produk degradasi *cross-linked* yang merupakan hasil akhir dari pemecahan bekuan fibrin oleh plasmin dalam sistem fibrinolitik. Fibrinolisis adalah proses penghancuran deposit fibrin oleh sistem fibrinolitik sehingga aliran darah terbuka kembali. Proses ini bertujuan menjaga keseimbangan mekanisme

hemostasis. Enzim yang bertanggungjawab terhadap proses ini adalah plasmin. Plasminogen (plasmin yang tidak aktif) akan diaktifkan untuk menghancurkan formasi fibrin dengan membuat FDP (*fibrin degeneration product*). Setelah itu proses berlanjut dengan membentuk fragmen X yang selanjutnya akan dipecah menjadi fragmen Y, D dan E. Dua fragmen D dan satu fragmen E akan berikatan dengan kuat membentuk D – dimer, jadi D – dimer adalah fragmen terkecil hasil pemecahan fibrin dalam darah. (Luis and Moncayo, 2020)

Terdapat sebuah penelitian yang menyatakan bahwa, kadar D-dimer yang meningkat ($> 0,5 \mu\text{g/mL}$) berkaitan dengan kasus yang lebih parah. Dalam sebuah studi yang dilakukan oleh Zhou *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa kadar D-dimer tinggi ($> 1 \mu\text{g/mL}$) ditemukan pada 81% pasien COVID-19 yang meninggal. Kadar D-dimer yang meningkat ($> 1 \mu\text{g/mL}$) sangat terkait dengan kematian pada pasien rawat inap. (Luis and Moncayo, 2020)

Penyebab trombositopenia pada COVID-19 kemungkinan terjadi secara multifaktorial. Ini mungkin disebabkan oleh serangan langsung SARS-CoV-2 pada sumsum tulang. Sel punca hematopoietik di sumsum tulang juga memiliki reseptor ACE2 sehingga memungkinkan virus menginfeksi sel dan bereplikasi hingga akhirnya menginduksi terjadinya apoptosis sel. Reseptor ACE2 juga ditemukan pada sel stroma sumsum tulang dan sel hati yang mensintesis trombopoietin (TPO), komponen yang bertanggung jawab untuk merangsang trombopoiesis, pematangan megakariosit, dan diferensiasi. Apabila virus menempel pada reseptor ACE2, hal ini dapat menghambat trombopoiesis sehingga menyebabkan trombositopenia. Infeksi virus juga dapat merangsang sintesis dan pelepasan antibodi dan kompleks imun yang mungkin menempel pada trombosit yang mendorong penghancuran trombosit. Apabila penghancuran trombosit terus terjadi maka hal ini dapat menyebabkan peradangan dan badai sitokin yang bisa menghambat proses trombopoiesis. (Mayestika and Hasmira, 2021)

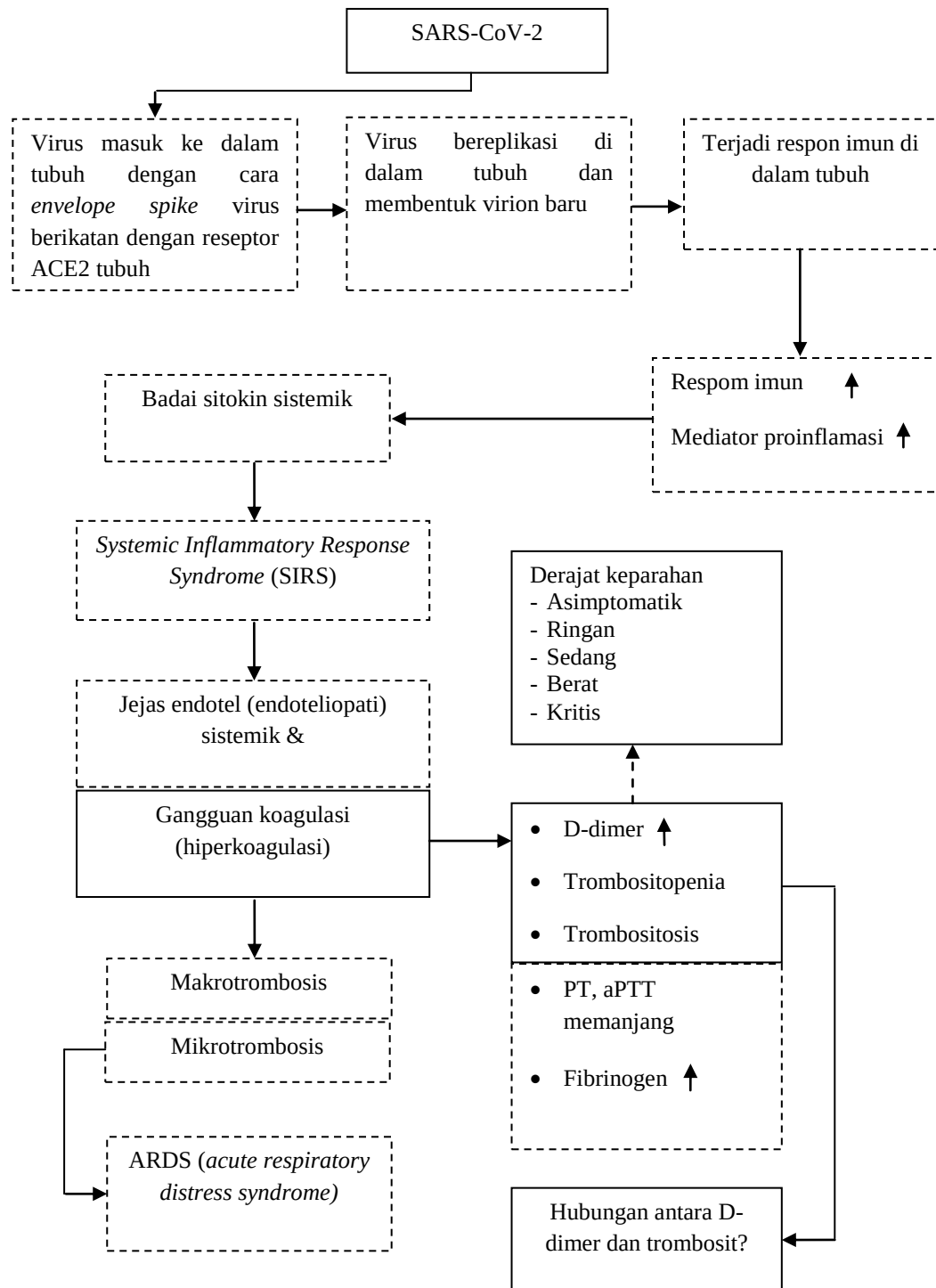
Sebagaimana diketahui secara luas, infeksi COVID-19 dapat merusak jaringan paru dan sel endotel paru, sehingga dapat menyebabkan apoptosis sel endotel dan kebocoran pembuluh darah. Kerusakan pada jaringan tersebut akan mengaktifkan trombosit sehingga dapat memicu terjadinya agregasi dan enkapsulasi trombosit yang menyebabkan terjadinya koagulasi dan penipisan trombosit di mikrovaskuler paru. Kerusakan jaringan paru-paru dapat menurunkan ketersediaan bed kapiler yang berfungsi dan berkontribusi secara efektif pada degradasi produksi trombosit sehingga menyebabkan trombositopenia. (Mayestika and Hasmira, 2021)

Penelitian pada COVID-19 lebih banyak berfokus pada penurunan jumlah trombosit. Penelitian lainnya mengenai jumlah trombosit pada COVID-19 menyatakan bahwa ada beberapa kasus yang mengalami peningkatan jumlah trombosit. Trombositosis biasanya terjadi pada fase lanjut dan menggambarkan keparahan penyakit. Trombositosis pada COVID-19 dapat terjadi melalui beberapa mekanisme. Mekanisme peningkatan jumlah trombosit berkaitan dengan adanya sitokin proinflamasi. Badai sitokin (berbagai sitokin seperti IL-3, IL-6, IL-9, IL-11) dapat merangsang produksi megakariosit. IL-6 dapat secara langsung merangsang trombopoiesis, yang menyebabkan peningkatan sintesis trombosit. Cedera endotel menyebabkan pelepasan von Willebrand factor (vWF) yang kemudian dapat berinteraksi dengan megakariosit melalui pensinyalan GPIb-vWF untuk meningkatkan produksi trombosit. Pelepasan trombopoietin merangsang megakariosit untuk memproduksi trombosit. (Mayestika and Hasmira, 2021)

Trombositopenia atau trombositosis dapat menunjukkan peningkatan inflamasi. Penurunan jumlah trombosit mengindikasikan peningkatan konsumsi trombosit akibat pembentukan thrombus. Peningkatan jumlah trombosit dapat menunjukkan adanya badai sitokin. Hal ini menunjukkan bahwa trombosit memiliki peranan penting dalam hemostasis, inflamasi, dan sistem imun sehingga perubahan jumlah trombosit serial harus menjadi perhatian karena dapat memberikan informasi yang bermanfaat mengenai klinis dan prognosis pasien. (Mayestika and Hasmira, 2021)

Trombosit sendiri dalam tubuh berperan dalam proses pembekuan darah. Jika terjadi luka, trombosit akan berkumpul karena adanya rangsangan kolagen yang terbuka sehingga trombosit akan menuju ke tempat luka kemudian memicu pembuluh darah untuk mengkerut dan memicu pembentukan benang-benang pembekuan darah yang disebut dengan benang-benang fibrin. Benang-benang fibrin tersebut akan membentuk formasi seperti jaring-jaring yang akan menutupi daerah luka sehingga menghentikan pendarahan yang terjadi pada luka. Peran lain yang dimiliki trombosit yaitu melawan infeksi virus dan bakteri dengan memakan virus dan bakteri yang masuk ke dalam tubuh. (Durachim and Astuti, 2018)

B. Kerangka Teori



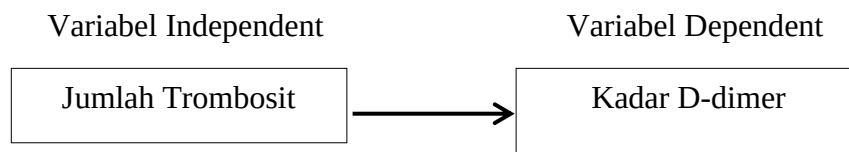
Keterangan:

Dilakukan Penelitian

Tidak Dilakukan Penelitian

Sumber: Willim dkk (2020)

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah:

1. Ha:

Ada hubungan yang bermakna antara kadar D-dimer dan jumlah trombosit berdasarkan tingkat keparahannya pada pasien COVID-19.

2. Ho:

Tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar D-dimer dan jumlah trombosit berdasarkan tingkat keparahannya pada pasien COVID-19.