

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Pada awal tahun 2020, *Dunia* dihebohkan dengan mewabahnya virus baru yaitu coronavirus jenis baru (SARS-CoV-2) dan penyakitnya yang disebut Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Diketahui, asal mula virus ini berasal dari Wuhan, Tiongkok. Ditemukan pada akhir Desember tahun 2019. Sebelum terjadinya wabah COVID-19, ada 6 jenis *coronavirus* yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus* 229E, *alphacoronavirus* NL63, *betacoronavirus* OC43, *betacoronavirus* HKU1, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus* (SARS-CoV), *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), dan 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) (WHO. 2020).

Coronavirus merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. Coronavirus tergolong ordo Nidovirales, keluarga Coronaviridae. Struktur coronavirus membentuk struktur seperti kubus dengan protein S berlokasi di permukaan virus. Protein S atau spike protein merupakan salah satu protein antigen utama virus dan merupakan struktur utama untuk penulisan gen. Protein S ini berperan dalam penempelan dan masuknya virus kedalam sel host (interaksi protein S dengan reseptornya di sel inang (Wang, 2020). Coronavirus bersifat sensitif terhadap panas dan secara efektif dapat diinaktifkan oleh desinfektan mengandung klorin, pelarut lipid dengan suhu 56°C selama 30 menit, eter, alkohol, asam perioksiasetat, detergen non-ionik, formalin, oxidizing agent dan kloroform. Klorheksidin tidak efektif dalam menonaktifkan virus (Wang, 2020; Korsman, 2012).

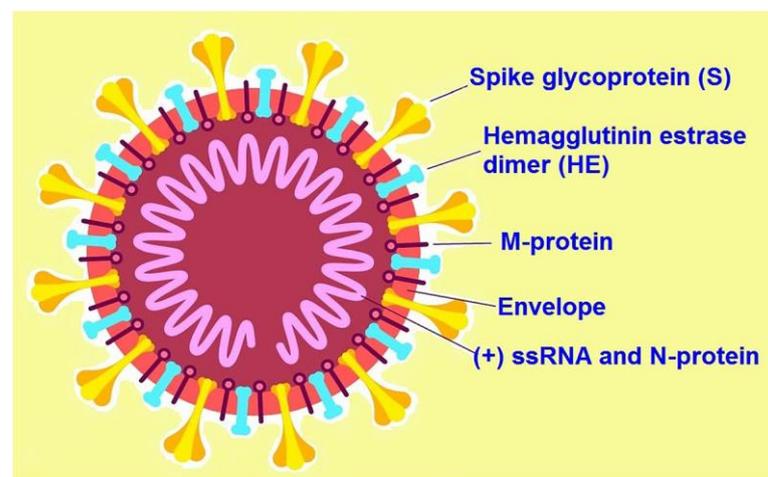
2. Epidemiologi

Pada bulan Desember 2019, terdapat kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya di Wuhan, Cina. Setelah dilakukan identifikasi, didapatkan bahwa penyebabnya adalah *Betacoronavirus* yang selanjutnya

dinamakan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* atau SARS-CoV-2. Virus SARS-CoV-2 berasal dari famili yang sama dengan virus penyebab SARS dan MERS (Guan et al., 2020). Wabah SARS-CoV-2 diduga berasal dari pasar makan laut di Wuhan yang penularannya secara zoonosis. Kemudian diketahui bahwa penularan dari manusia ke manusia yang menyebabkan wabah bertambah luas. Penyakit yang disebabkan oleh virus ini disebut dengan *Coronavirus Disease-19* (COVID-19) (Yuki et al., 2020). Pada tanggal 11 Maret 2020 WHO menetapkan COVID-19 sebagai pandemik (WHO,2020). COVID-19 telah tersebar luas di seluruh dunia dengan jumlah kasus yang terus meningkat, sampai tanggal 1 Januari 2022, WHO melaporkan 289.279.435 kasus telah terkonfirmasi dengan total 5.440.497 kematian di seluruh dunia (WHO, 2020).

Indonesia melaporkan kasus pertama COVID-19 pada 2 Maret 2020. Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan Indonesia melaporkan sampai dengan 1 Januari 2022 tercatat 4.262.994 kasus terkonfirmasi dan 144.096 kasus meninggal. Kasus positif paling banyak terjadi pada pasien usia 31-45 tahun dan usia 0-5 tahun kasus paling sedikit. Kasus kematian tertinggi ditemukan pada pasien usia 46-59 tahun (Kemenkes RI, 2020).

3. Etiologi



Sumber: Esakandari et al., 2020

Gambar 2.1 Struktur Virus SARS-CoV-2

Coronavirus adalah virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm. Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. *Coronavirus* yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus *betacoronavirus*. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *coronavirus* yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Illness* (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)

4. Patogenesis

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. Sama dengan SARS-CoV-2, 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 untuk 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. Pada SARS-CoV-2, Protein S dilaporkan sebagai determinan yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu. Telah diketahui bahwa masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel dimulai dengan fusi antara membran virus dengan plasma membran dari sel. Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi SARS-CoV-2. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi. Disregulasi sistem

imun 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.

5. Pemeriksaan Laboratorium

Infeksi SARS-CoV-2 diawali saat virus masuk dan bereplikasi dengan masa inkubasi rata-rata 5 hari. Partikel virus mulai terdeteksi sejak awal infeksi dan akan terus meningkat hingga mencapai puncak sekitar 7-14 hari setelah infeksi. Antibodi spesifik SARS-CoV-2 (IgM) kan muncul beberapa hari setelah infeksi, disusul dengan pembentukan antibodi IgG. Beberapa metode yang biasa digunakan untuk deteksi SARS-CoV-2 adalah pemeriksaan berbasis materi genetik virus dan antibodi individu.

a. Pemeriksaan Molekuler

Next Generation Sequencing (NGS) juga disebut sebagai *High Throughput Sequencing* (HTS). Metode ini dipakai untuk menentukan urutan genomik, digunakan lebih dari 1 juta pasang basa dalam satu kali pemeriksaan. Teknik ini, mampu mendiagnosis penyakit hereditas, kanker, dan penyakit infeksi serta untuk melacak wabah Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) di rumah sakit. Metode ini memiliki akurasi yang tinggi dan pelacakan yang baik untuk menelusuri sumber penularan. Saat ini, quantitative RT-PCR (qRT-PCR) merupakan pemeriksaan yang umum digunakan untuk diagnosis COVID-19 dan merupakan baku emas untuk diagnostik molekuler dari berbagai jenis virus atau bakteri patogen. Quantitative RT-PCR memiliki beberapa kelebihan yaitu lebih spesifik, konsisten, dapat digunakan dengan mudah, hanya memerlukan primer-probe tertentu yang dirancang dan disintesis sesuai gen target.

Menurut panduan WHO, spesimen yang diambil untuk pemeriksaan molekuler adalah spesimen saluran napas atas; swab bilasan nasofaring dan orofaring, dan atau spesimen saluran napas bawah sputum dan atau aspirat endotrakeal dan bronchoalveolar lavage (BAL) pada pasien dengan penyakit pernapasan berat. Pemeriksaan COVID-19 juga dapat dilakukan dengan tes

cepat molekuler (TCM), yaitu mobile platforms dan facility-based transforms.

b. Pemeriksaan Antigen Covid-19

Salah satu tes antigen yang sering digunakan saat ini yaitu *Rapid Diagnostic Test Antigen* (RDT-Ag). Metode pemeriksaan ini digunakan untuk pelacakan kasus ataupun *screening*. 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 qRT-PCR.

6. Panduan Pemeriksaan Laboratorium

Protokol laboratorium pasien terkonfirmasi maupun belum terkonfirmasi COVID-19:

a. Skrining

- 1) Hematologi
- 2) CRP > 10mg/L
- 3) Pemeriksaan molekuler (TCM, *Real Time PCR*), atau
- 4) Rapid Test Antigen/Antibodi (bila pemeriksaan molekuler tidak tersedia).

b. Diagnosis

- 1) Hematologi
- 2) CRP > 10mg/L
- 3) Pemeriksaan molekuler (TCM, *Real Time PCR*), atau
- 4) Kombinasi rapid test antibody dan PCR (konvensional/TCM/*Real Time PCR*).

c. Pemantauan

Pemantauan serial setiap 1-3 hari, disesuaikan kondisi klinis Pemeriksaan laboratorium:

- 1) Hematologi
- 2) CRP (mg/L atau mg/dL), procalcitonin
- 3) Feritin (*acute phase reactant*)
- 4) Analisa Gas Darah
- 5) Elektrolit

d. Pemeriksaan tambahan:

- 1) Hemostasis : PT, APTT, D-Dimer
- 2) Fungsi ginjal : Ureum, kreatinin
- 3) Fungsi hati : ALT, AST, LDH
- 4) Pemeriksaan lainnya sesuai komorbid, misal glukosa
- 5) darah untuk pasien Diabetes Mellitus
- 6) PCR (konvensional/TCM/*Real Time* PCR)

e. Surveilans/ Contact Tracing

Pemeriksaan Laboratorium: Kombinasi *rapid test* antibodi dan PCR (konvensional/TCM/*Real Time* RT-PCR).

7. Tingkat Keparahan Penyakit

Tingkat keparahan pasien COVID-19 diklasifikasikan sebagai berikut (WHO, 2020).

| | |
|------------------------|--|
| Penyakit ringan | <p>Pasien infeksi virus saluran pernapasan atas tanpa komplikasi mungkin memiliki gejala non-spesifik seperti demam, kelelahan, batuk (dengan atau tanpa produksi sputum), anoreksia, malaise, nyeri otot, sakit tenggorokan, dispnea, hidung tersumbat, atau sakit kepala. Jarang, pasien mungkin juga datang dengan diare, mual, dan muntah (3, 11-13).</p> <p>Orang tua dan immunosupresi dapat hadir dengan gejala atipikal. Gejala akibat adaptasi fisiologis kehamilan atau peristiwa kehamilan yang merugikan, seperti dispnea, demam, gejala GI, atau kelelahan, dapat tumpang tindih dengan gejala COVID-19.</p> |
| Radang paru-paru | <p>Dewasa dengan pneumonia tetapi tidak ada tanda-tanda pneumonia berat dan tidak membutuhkan oksigen tambahan.</p> <p>Anak dengan pneumonia tidak berat yang mengalami batuk atau kesulitan bernapas + napas cepat: napas cepat (dalam napas/menit): < 2 bulan: 60; 2–11 bulan: 50; 1-5 tahun: 40, dan tidak ada tanda-tanda pneumonia berat.</p> |
| Berat radang paru-paru | <p>Remaja atau dewasa: demam atau dugaan infeksi saluran pernapasan, ditambah salah satu dari berikut: laju pernapasan > 30 napas/menit; gangguan pernapasan parah; atau SpO₂ 93% pada udara kamar (diadaptasi dari 14).</p> <p>Berat radang paru-paru Anak dengan batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini: sianosis sentral atau SpO₂ < 90%; distres pernapasan yang parah (misalnya mendengus, tarikan dada yang sangat parah); tanda-tanda pneumonia dengan tanda bahaya umum: ketidakmampuan untuk menyusui atau minum, lesu atau tidak sadar, atau kejang(15). Tanda-tanda pneumonia lainnya mungkin ada: tarikan dada ke dalam, napas cepat (dalam napas/menit): < 2 bulan: 60; 2–11 bulan: 50; 1-5 tahun: 40(16). Sementara diagnosis dibuat atas dasar klinis; pencitraan dada dapat mengidentifikasi atau</p> |

| | |
|--|--|
| | menyinkirkan beberapa komplikasi paru. |
| Akut pernafasan kesulitan sindroma (ARDS) (17- 19) | <p>Serangan: dalam waktu 1 minggu setelah gangguan klinis yang diketahui atau gejala pernapasan baru atau yang memburuk. Pencitraan dada (radiografi, CT scan, atau USG paru): kekeruhan bilateral, tidak sepenuhnya dijelaskan oleh volume kelebihan beban, kolaps lobar atau paru, atau nodul. Asal infiltrat paru: gagal napas yang tidak sepenuhnya dijelaskan oleh gagal jantung atau kelebihan cairan. Membutuhkan penilaian objektif (misalnya ekokardiografi) untuk menyingkirkan penyebab hidrostatis infiltrat/edema jika tidak ada faktor risiko.</p> <p>Gangguan oksigenasi pada orang dewasa (17, 19) ARDS ringan: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ (dengan PEEP atau CPAP 5 cmH₂O, atau tidak berventilasi) ARDS sedang: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ (dengan PEEP 5 cmH₂O, atau tidak berventilasi) ARDS parah: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (dengan PEEP 5 cmH₂O, atau tidak berventilasi) Ketika PaO_2 tidak tersedia, $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 315$ menyarankan ARDS (termasuk pada pasien non-ventilasi).</p> <p>Gangguan oksigenasi pada anak: catatan OI = Indeks Oksigenasi dan OSI = Indeks Oksigenasi menggunakan SpO_2. Gunakan PaO_2-metrik berbasis bila tersedia. Jika PaO_2 tidak tersedia, saph FiO_2 mempertahankan $\text{SpO}_2 > 97\%$ untuk menghitung OSI atau $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ perbandingan: Bilevel (NIV atau CPAP) 5 cmH₂O melalui masker wajah penuh: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ atau $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 264$ ARDS ringan (ventilasi invasif): $4 < \text{OI} < 8$ atau $5 < \text{OSI} < 7,5$ ARDS sedang (ventilasi invasif): $8 < \text{OI} < 16$ atau $7,5 < \text{OSI} < 12,3$ Akut ARDS parah (ventilasi invasif): $\text{OI} > 16$ atau $\text{OSI} > 12,3$.</p> |
| Sepsis | <p>Dewasa: disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respons pejamu yang tidak teratur terhadap infeksi yang dicurigai atau terbukti. Tanda-tanda disfungsi organ meliputi: perubahan status mental, sulit atau cepat bernapas, saturasi oksigen rendah, output urin berkurang (5, 20), denyut jantung cepat, nadi lemah, ekstremitas dingin atau tekanan darah rendah, bintik-bintik kulit, atau bukti laboratorium koagulopati, trombositopenia, asidosis, laktat tinggi, atau hiperbilirubinemia. Anak-anak: infeksi yang dicurigai atau terbukti dan 2 kriteria sindrom respons inflamasi sistemik berdasarkan usia, yang salah satunya harus suhu abnormal atau jumlah sel darah putih.</p> |
| Syok Septik | <p>Dewasa: hipotensi persisten meskipun telah dilakukan resusitasi volume, membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan MAP $> 65 \text{ mmHg}$ dan kadar laktat serum $> 2 \text{ mmol/L}$. Anak-anak: setiap hipotensi ($\text{SBP} < 5$ persentil atau $> 2 \text{ SD}$ di bawah normal untuk usia) atau dua atau tiga dari berikut: perubahan status mental; takikardia atau bradikardia ($\text{HR} < 90 \text{ bpm}$ atau $> 160 \text{ bpm}$ pada bayi dan $\text{HR} < 70 \text{ bpm}$ atau $> 150 \text{ bpm}$ pada anak-anak); pengisian kapiler berkepanjangan (> 2 detik) atau denyut nadi lemah; takipnea; kulit berbintik-bintik atau dingin atau ruam petekie atau purpura; peningkatan laktat; oliguria; hipertermia atau hipotermia.</p> |

8. Respon Imun

Tubuh manusia memiliki sistem imun yang mengatur mekanisme perlindungan terhadap penyakit dengan mengidentifikasi dan membunuh patogen yang masuk ke dalam tubuh. Mekanisme ini diperankan oleh jaringan limfoid, sel imun yang merupakan sel efektor khusus, dan substansi kimia (seperti sitokin dan kemokin). Komponen-komponen tersebut akan berkerja sama dalam menjaga kekebalan tubuh. Sistem imun ini terbagi

menjadi dua yaitu sistem imun bawaan (*innate immunity*) dan sistem imun adaptif (*adaptive immunity*). Dua sistem ini saling berinteraksi untuk menyediakan perlindungan dengan aktivasi dan proliferasi sel-sel efektor.

a. Sistem imun bawaan (*innate immunity*)

Sistem imun bawaan, sel utama yang berperan dalam sistem imun bawaan (non-adaptif) adalah sel mononuklear (monosit dan makrofag) serta polimorfonuklear atau granulosit (neutrofil). Sel-sel ini berfungsi untuk menangkap, mengenali, serta mempresentasikan antigen tersebut pada sel T pada sistem imun adaptif. Selanjutnya, sel-sel ini disebut sebagai antigen presenting cell (APC). Sel dendritik ini adalah APC yang paling efektif dalam mengaktifkan dan mengawali respons imun seluler (Abbas AK *et al.*, 2016). Sebagai reseptor dari SARS-CoV-2, ACE2 banyak diekspresikan pada sel alveolar tipe 2 paru. Setelah memasuki sel, pada umumnya peptida antigen dari virus yang memasuki tubuh akan dikenali oleh APC. Di dalam alveolar paru sendiri dikenal sel makrofag khusus yang disebut sebagai makrofag alveolar (*dust cell*). Pengenalan terhadap antigen pada makrofag dilakukan melalui *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Untuk coronavirus ini, molekul RNA akan dikenali oleh TLR3 (untuk dsRNA) dan TLR7 (untuk ssRNA). Setelah dikenali, bersamaan dengan translokasi nuklear, terjadi kaskade pengaktifan NF κ B dan IRF3 (Abbas AK *et al.*, 2016).

Apabila melibatkan sel dendritik, presentasi antigen ini bergantung pada Komplek Histokompatibilitas Mayor (KHM) I (paling dominan) dan KHM II. Sel ini kemudian mengawali respons imunitas seluler dan humoral dengan mengaktifasi sel T naive sehingga respons sel T dimulai. Melalui KHM I, APC mengaktifkan sel T CD8⁺ (sitotoksik) dan melalui KHM II akan mengaktifkan sel T CD4⁺. Di dalam nukleus makrofag, kaskade pengaktifan NF κ B dan IRF3 menginduksi terekspresinya interferon (IFN) tipe I dan sitokin proinflamasi lainnya (IL-1 β , IL-6, IL-12, IFN γ , IP10, dan MCP1). Sistem imun bawaan dikatakan efektif melawan infeksi virus melalui terdapatnya respon IFN tipe I ini. Interferon ini adalah salah satu sitokin terpenting dari APC

yang akan mengaktifkan sistem imun non-spesifik, mengontrol replikasi virus, dan menginduksi respon sistem imun adaptif.

b. Sistem Imun Adaptif (*adaptive immunity*)

Sistem Imun Adaptif Secara umum, COVID-19 ini memiliki tiga tahapan perjalanan, terdiri dari tahap I adalah saat virus berada dalam masa inkubasi dan pasien tidak menunjukkan gejala, tahap II adalah pasien akan merasakan gejala dan mulai terdeteksi terdapatnya virus, dan tahap III adalah saat pasien akan merasakan gejala yang berat dan terdeteksi viral load yang tinggi (Wang D *et al.*, 2020). Pada tahap I dan II dibutuhkan respons imun adaptif untuk mengeliminasi virus dan mencegah progresi ke tahap III (Shi Y *et al.*, 2020). Limfosit merupakan sel yang berperan utama dalam sistem imun adaptif/spesifik ini. Sistem imun adaptif ini terdiri dari respons imun humoral dan seluler. Pada respons imun humoral terhadap SARS-CoV-2, sel T CD4+ akan berinteraksi dengan sel B. Kemudian sel B berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma dan menghasilkan antibodi (IgM dan IgG). Baik IgM dan IgG akan mulai muncul pada pertama kedua setelah pajanan virus, diikuti dengan antibodi yang mempunyai kemampuan untuk menetralkan infeksi virus (antibodi penetralan) (Wu F *et al.*, 2020). Produksi IgM mulai menurun pada minggu keempat dan akan hilang tiga minggu setelahnya. Sebagai tanda infeksi tahap akut, produksi IgM yang berkelanjutan hingga lebih dari satu bulan ini menandakan terjadinya pemanjangan replikasi SARS-CoV pada pasien yang terinfeksi. Berbeda dengan IgM, IgG dapat menetap hingga jangka waktu yang lebih lama, seperti IgG dari SARS-CoV yang masih dapat dideteksi hingga minggu ke-24. Bahkan, ada penelitian yang menunjukkan bahwa IgG dan antibodi penetralan dapat bertahan hingga dua tahun pasca infeksi. Hal ini menandakan bahwa IgG kemungkinan mempunyai sifat protektif terhadap infeksi berulang.

9. Neutrophil Limfosit Rasio (NLR)

Imunitas adalah kemampuan tubuh yang memiliki peran dalam mengenali dan menghancurkan benda asing (seperti bakteri dan virus) atau sel abnormal (sel kanker) yang berpotensi merugikan tubuh. Neutrofil disebut juga leukosit polimorfonuklear (PMN) merupakan tipe sel terbanyak dalam darah. Neutrofil diproduksi di sumsum tulang dalam jumlah besar yaitu 1.011 sel per harinya. Nilai normal neutrofil adalah 2.500-8.000 per mm³ (55-70%) (Pagana *et al.*, 2019). Dalam keadaan homeostatis, neutrofil masuk ke dalam sirkulasi, berpindah ke jaringan, disinilah neutrofil bekerja, dan akhirnya dieliminasi oleh makrofag dalam waktu satu hari. Neutrofil adalah sel-sel efektor penting dalam sistem imun (Rosales, 2018). Neutrofil akan bekerja secara terus-menerus di dalam darah untuk mencari tanda-tanda infeksi mikroba, dan jika ditemukan sel-sel ini akan cepat merespon untuk menangkap dan membunuh patogen yang menyerang. Tiga fungsi utama neutrofil: fagositosis, degranulasi, dan pelepasan material nuklear dalam bentuk *neutrophil extracellular traps* (NETs). Fungsi-fungsi ini dianggap sampai saat ini menjadi satu-satunya tujuan dari neutrofil.

Respon imun adaptif spesifik adalah serangan selektif yang ditunjukkan untuk membatasi atau menghancurkan sasaran tertentu pada tubuh secara spesifik setelah adanya pajanan. Terdapat dua kelas respon imun adaptif: (1) imunitas diperantarai-antibodi (imunitas hormonal), melibatkan pembentukan antibodi oleh turunan limfosit B yang dikenal sebagai sel plasma dan (2) imunitas diperantarai-sel, melibatkan pembentukan limfosit T aktif yang secara langsung menyerang sel yang tidak diinginkan. Limfosit secara spesifik mengenal dan secara selektif merespon terhadap hampir semua jenis agen asing serta sel kanker.

Proses pengenalan dan respon di sel B dan sel T berbeda. Secara umum, sel B mengenali penyusup asing seperti bakteri dan toksinnya yang berada dalam keadaan bebas dan beberapa virus, dilawan dengan mengeluarkan antibodi spesifik terhadap penyusup tersebut. Sel T secara khusus mengenali dan menghancurkan sel tubuh yang asing, termasuk sel yang terinfeksi oleh virus dan sel kanker. Mekanisme respon imun didapat terhadap invasi

bakteri: (1) sel B yang spesifik terhadap antigen independent-T diaktifkan dengan berikatan dengan antigen, (2) sel B yang spesifik terhadap antigen dependen-T menyajikan antigen ke sel T helper. Dengan berikatan dengan sel B, sel T helper mengaktifkan sel B, (3) klon sel B yang telah diaktifkan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma dan sel memori, (4) Sel plasma mengeluarkan antibodi spesifik, yang secara spesifik berikatan dengan bakteri yang masuk.

Aktivasi sel plasma ditingkatkan oleh IL-1 yang disekresi oleh makrofag dan sel T helper yang telah diaktifkan oleh antigen bakteri yang sama lalu diproses dan disajikan oleh makrofag atau sel dendrit, (5) Antibodi berikatan dengan bakteri yang masuk dan meningkatkan imunitas bawaan sehingga terjadi kehancuran bakteri. Secara spesifik, antibodi bekerja sebagai opsonin untuk meningkatkan aktifitas fagosit, mengaktifkan sistem komplemen yang mematikan (jalur komplemen klasik), dan merangsang sel *natural killer* (NK), yang secara langsung melisis bakteri, dan (6) Sel memori menetap dan mampu berespon secara lebih cepat dan lebih kuat seandainya bakteri yang sama kembali dijumpai dimasa mendatang. Nilai normal limfosit adalah 1.000-4.000 per mm³ (20-40%) (Pagana *et al.*, 2019).

Rasio neutrophil limfosit (NLR) adalah parameter inflamasi sistemik dan stres untuk pasien kritis dan merupakan parameter sederhana, mudah, dan cepat (Catandella *et al.*, 2017). Neutrofilia dan limfositopenia merupakan respon fisiologi sistem imun bawaan terhadap inflamasi sistemik. Limfositopenia terjadi akibat percepatan apoptosis di sistem retikuloendotelial, hati, dan sistem limfatik dan redistribusi limfosit dalam sistem limfatik. Neutrofilia merupakan fenomena sebaliknya, selama keadaan inflamasi sistemik, demarginalisasi neutrofil, penundaan apoptosis neutrofil dan stimulasi dari *stem cell* oleh *growth factor* (*granulocyte-colony stimulating factor*).

Neutrofil merupakan komponen utama dari leukosit yang secara aktif bermigrasi menuju sistem atau organ imunitas. Neutrofil mengeluarkan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dalam jumlah besar yang menginduksi kerusakan dari DNA sel dan menyebabkan virus bebas keluar dari sel. Kemudian ADCC

(*Antibody-Dependent Cell-Mediated Cell*) dapat langsung membunuh virus secara langsung dan memicu imunitas humoral. Neutrofil dapat dipicu oleh faktor-faktor inflamasi yang berkaitan dengan virus, seperti IL-6, IL-8, TNF, *granulocyte colony stimulating factor*, dan INF- γ , yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endotel. Di samping itu, respon imun manusia yang diakibatkan oleh virus terutama bergantung pada limfosit, dimana inflamasi sistemik secara signifikan menekan imunitas seluler, dimana secara signifikan menurunkan kadar CD4+ limfosit T dan meningkatkan CD8+ supresor limfosit T. Oleh karena itu, inflamasi yang dipicu oleh karena virus meningkatkan NLR (Yang *et al.*, 2020).

NLR juga dapat digunakan sebagai penanda inflamasi (Pantzaris *et al.*, 2018). NLR juga meningkat atau diatas normal pada pasien kanker paru (Amis, 2017). Penelitian terbaru, usia tua dan peningkatan NLR dapat dianggap sebagai biomarker independen yang menggambarkan hasil klinis buruk pada pasien Covid-19 (Yang *et al.*, 2020). Temuan laboratorium pada sebagian besar pasien COVID-19 derajat berat, adalah jumlah leukosit dan NLR meningkat, sedangkan jumlah limfosit rendah, sehingga NLR dipakai sebagai faktor risiko dan prognostik. Pasien dengan usia ≥ 50 tahun dan NLR $\geq 3,13$ akan berpotensi berkembang menjadi derajat berat dan membutuhkan segera akses ke perawatan intensif, sedangkan pasien usia ≥ 50 tahun dan NLR $\leq 3,13$ masih memungkinkan untuk isolasi diruangan non intensif dengan terapi suportif (F.Liu *et al.*, 2020). Peningkatan neutrofil mengindikasikan intensitas respon inflamasi, sedangkan penurunan jumlah limfosit menunjukkan kerusakan sistem imun. Oleh karena itu peningkatan NLR merupakan faktor risiko perburukan penyakit (Zhu *et al.*, 2020).

10. CRP (C-Reaktif Protein)

C-Reaktif Protein adalah protein inflamasi fase akut yang levelnya dalam serum manusia dapat meningkat dari $\sim 1\mu\text{g/ml}$ menjadi 1000 kali lipat saat infeksi, peradangan dan cedera jaringan. CRP diproduksi sebagai protein homopentamerik, yang disebut CRP asli (nCRP) dan CRP monomerik (mCRP). Tempat sintesis CRP yang utama di hepatosit hati, namun terdapat juga di sel otot polos, makrofag, sel endotel, limfosit dan adiposit.

Peningkatan kadar CRP berguna untuk mengukur infeksi dan cedera jaringan serta memantau perkembangan penyakit kronis (Sproston and Ashworth, 2018).

CRP menunjukkan peningkatan ekspresi selama inflamasi seperti pada rheumatoid arthritis, beberapa penyakit kardiovaskular dan infeksi. Sebagai protein fase akut, konsentrasi plasma CRP menjadi tidak normal setidaknya 25% selama inflamasi. Konsentrasi CRP tertinggi dalam serum ditemukan pada infeksi akibat bakteri yang dapat meningkat hingga 1000 kali lipat. Namun, ketika rangsangan berakhir, nilai CRP akan menurun selama 18-20 jam. Kadar CRP plasma meningkat dari sekitar 1 µg/ml menjadi lebih dari 500 µg/ml dalam 24-73 jam pada kerusakan jaringan yang parah dan kanker progresif (Sproston and Ashworth, 2018). Kadar CRP berkorelasi dengan tingkat inflamasi dan tingkat konsentrasinya tidak dipengaruhi oleh faktor usia, jenis kelamin dan kondisi fisik. (Wang, 2020).

Kadar CRP stabil dalam jangka waktu yang lama, tidak dipengaruhi oleh asupan makanan, dan tidak perlu mengambil sampel darah puasa untuk penilaian CRP. CRP sangat stabil, pengukuran dapat dilakukan secara akurat baik dalam plasma segar maupun beku tanpa persyaratan atau prosedur pengumpulan khusus. Hal ini disebabkan oleh struktur pentroksin CRP yang stabil dan waktu paruh plasma yang panjang antara 18 hingga 20 jam.

Peningkatan kadar CRP sering ditemukan pada saat inflamasi dan infeksi seperti pada pasien infeksi bakteri parah, apendisitis akut, keganasan, rheumatoid arthritis dan penyakit kardiovaskular (Liu, C. C., & Ahearn, 2005). Ada beberapa faktor yang dapat mengubah kadar CRP yaitu status merokok, berat badan, kadar lipid, dan tekanan darah (hipertensi).

11. C-Reaktif Protein pada inflamasi dan infeksi

a. CRP inflamasi dan infeksi

Kadar C-Reaktif protein diketahui meningkat secara drastis sebagai respon terhadap cedera jaringan, infeksi dan inflamasi. CRP merupakan protein fase akut sebagai respon terhadap inflamasi yang disintesis di sel hepatosit hati akibat rangsangan dari IL-6. Peran utama CRP dalam inflamasi berfokus pada aktivasi molekul C1q di jalur komplemen yang

mengarah ke opsonisasi patogen. CRP juga dapat memulai aktivasi komplemen dengan berikatan dengan reseptor Fc dari IgG. Ikatan antara CRP dan reseptor Fc ini menghasilkan pelepasan sitokin proinflamasi. Pada infeksi dan inflamasi isoform CRP asli (nCRP) dan CRP monomeric (mCRP) mengikat sel endotel, trombosit, neutrophil dan monosit melalui reseptor IgG spesifik. Mekanisme persinyalan ini diaktifkan secara bersamaan. nCRP berfungsi sebagai antiinflamasi respon imun bawaan, sedangkan mCRP berperan dalam proinflamasi dan protrombotik yang kuat (Wu et al., 2015).

b. C-Reactive Protein pada COVID-19

Respon inflamasi memiliki peran penting dalam penyakit COVID-19. Pada pathogenesis, virus berikatan dengan ACE2 dan masuk ke dalam sel untuk menginfeksi dan bereplikasi. Virus yang baru terbentuk selanjutnya akan dilepaskan keluar sel dan akan memicu respon imun tubuh. Berbagai macam respon imun selanjutnya akan mengeluarkan sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- α , TNF- β dan MCP 1. Sitokin proinflamasi ini selanjutnya akan merangsang produksi protein inflamasi fase akut salah satunya CRP. CRP terutama diproduksi oleh hepatosit, namun bisa juga oleh sel lain seperti sel otot polos, makrofag, sel endotel, limfosit dan adiposit. Semakin meningkatnya sitokin proinflamasi, maka semakin banyak CRP yang diproduksi dan terjadi peningkatan kadar CRP dalam serum. Sebagai protein fase akut, CRP berperan dalam penanda sensitif untuk inflamasi, infeksi dan kerusakan jaringan (F. Liu et al., 2020).

Penelitian 140 pasien COVID-19 yang dilakukan oleh Liu dkk. 2020 yang mengelompokkan pasien menjadi kelompok ringan dan kelompok parah, menunjukkan bahwa peningkatan kadar IL-6, CRP dan PCT tertinggi terdapat pada pasien kelompok parah. Hubungan antara kadar CRP dan COVID-19 menunjukkan bahwa pasien dengan kadar CRP > 41,8 mg/L lebih banyak berkembang menjadi parah. Penelitian ini menyimpulkan bahwa kadar IL-6 dan CRP serum memiliki korelasi yang signifikan dengan tingkat keparahan COVID-19 dan dapat digunakan

sebagai faktor dependen untuk memprediksi risiko penyakit (F. Liu et al., 2020). Suatu penelitian yang dilakukan Tan dkk. 2020 dengan meninjau perjalanan COVID-19 menemukan bahwa CRP meningkat secara signifikan pada tahap awal penyakit dan terus meningkat selama perkembangan penyakit. Dengan menggunakan analisis ROC, dapat dikonfirmasi bahwa CRP merupakan penanda awal yang baik untuk memprediksi keparahan COVID-19 (Tan et al., 2020).

Shang dkk., 2020 juga melakukan penelitian terhadap dua kelompok pasien yakni kelompok tidak parah dan kelompok parah. Penelitian ini menunjukkan pada pasien kelompok parah terjadi peningkatan CRP secara signifikan dibandingkan kelompok tidak parah. Ini membuktikan CRP sebagai faktor risiko independen untuk pasien COVID-19 yang parah. Selain itu, kadar CRP yang lebih tinggi dikaitkan dengan aspek tidak menguntungkan pada COVID-19 seperti cedera jantung, perkembangan ARDS dan kematian. Oleh karena itu, deteksi kadar CRP pada pasien COVID-19 sangat bermanfaat untuk menilai keparahan penyakit.

Studi retrospektif yang dilakukan oleh Luo dkk. 2020 menunjukkan usia, jumlah neutrofil, jumlah trombosit dan CRP sebagai prediktor independen untuk luaran yang buruk terutama pada pasien yang parah atau kritis. Studi ini juga menunjukkan bahwa CRP bekerja lebih baik daripada 3 parameter lainnya dalam memprediksi luaran yang buruk pada pasien COVID-19. Penyakit paru dengan gambaran inflamasi biasanya meningkatkan kadar CRP serum sebagai respon terhadap sitokin inflamasi. Hubungan antara kadar CRP serum yang tinggi dengan luaran yang lebih baik ditemukan pada pasien dewasa dengan *acute lung injury*/ARDS. Namun, pada pasien usia lanjut dengan *acute lung injury*, kadar CRP serum yang tinggi berkorelasi dengan mortalitas yang lebih tinggi. Serangan langsung dari SARS-CoV-2 dan kerusakan organ yang disebabkan oleh respon inflamasi yang berlebihan mungkin bertanggung jawab atas patogenesis perkembangan penyakit.

B. Kerangka Teori

