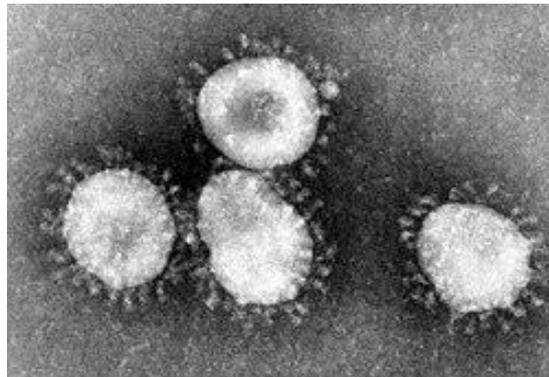


BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. *Coronavirus Disease (COVID-19)*

COVID-19 adalah akronim dari *Coronavirus Disease 2019*. Angka 19 menunjukkan tahun ditemukannya, yaitu 2019. Nama sementara yang dipergunakan yaitu 2019-nCoV. Angka 2019 menunjukkan tahun, huruf *n* pada *novel* berarti *new*, dan CoV merujuk pada *coronavirus*. Nama ini diberikan oleh *Centers for Disease Control and Prevention*, Amerika Serikat. Sedangkan, otoritas kesehatan China memberikan nama *Novel Coronavirus Pneumonia* (NCP) (Anies, 2020).



Sumber : Baharuddin & Rumpa, 2020.

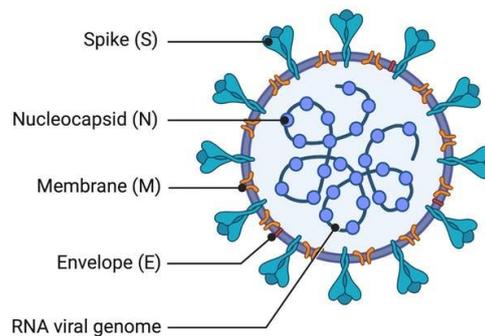
Gambar 2.1. Ilustrasi virus SARS-CoV-2 dengan mikroskop elektron.

COVID-19 ditimbulkan oleh infeksi virus SARS-CoV-2. Virus SARS-CoV-2 menyerang sel epitel pada saluran napas khususnya pada bagian alveolus organ paru-paru dengan atau tanpa gejala (Baharuddin & Rumpa, 2020). Secara luas, virus SARS-CoV-2 merupakan bagian dari famili virus corona yang mengakibatkan SARS dan MERS. Pada dasarnya, COVID-19 dan SARS sama-sama cepat menyebar dari manusia ke manusia dibandingkan dengan MERS. Namun, dibanding dengan SARS, COVID-19 memiliki rekor tertinggi dilihat dari kecepatan penyebarannya (Anies, 2020).

2. Etiologi COVID-19

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan kelompok virus *ribonucleic acid* (RNA) berasal dari genus *Betacoronavirus* famili *Coronaviridae*. Tubuh virus hanya berukuran sekitar 80-120 nm. Virus corona mengandung kata corona karena struktur virus mirip seperti matahari, hampir bulat dan terkonsentrasi di bagian tengah. Dalam laporan ilmiah virus corona juga digambarkan sebagai mahkota (Baharuddin & Rumpa, 2020).

Coronavirus Structure



Sumber : Biophysical Society, 2021.

Gambar 2.2. Ilustrasi struktur virus SARS-CoV-2.

Virus SARS-CoV-2 memiliki empat protein struktural utama yaitu protein Spike (S), Nukleokapsid (N), Membrane (M), Envelope (E) dan memiliki materi genetik yaitu RNA untai tunggal (ssRNA+). Protein spike (S) berperan dalam penempelan dan masuknya virus ke dalam sel host. Protein nukleokapsid (N) berperan dalam membentuk ribonukleokapsid bersama dengan RNA dan replikasi, transkripsi serta translasi virus. Protein membrane (M) berperan dalam pembentukan morfologi virus SARS-CoV-2. Protein envelope (E) berperan dalam siklus hidup virus termasuk perakitan dan pelepasan virus (Dharmayanti & Nurjanah, 2020).

3. Epidemiologi COVID-19

Pada akhir Desember 2019 ada kasus dengan tanda-tanda peradangan paru (pneumonia) di Tiongkok. Terdapat sebuah korelasi antara pasien yang sakit dengan kunjungan sebelumnya ke pasar *seafood* atau *live market* Huanan di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok. Kemudian, hasil pemeriksaan sampel spesimen pasien menunjukkan penyakit ini ditimbulkan oleh virus yang dinamakan 2019-novel Coronavirus (2019-nCoV). Kejadian

pada dua rumah di kota Wuhan mengakibatkan beberapa tenaga medis yang merawat pasien tersebut terinfeksi virus serupa, sehingga tim di Tiongkok mengkonfirmasi penyakit ini bisa terjadi melalui transmisi antara sesama manusia (Pradipta & Nazaruddin, 2020).

Pada awal Januari 2020, ditemukan pasien dengan gejala serupa di Korea Selatan yang dalam *suspect* terinfeksi Novel Coronavirus yang diketahui pasien memiliki riwayat perjalanan dari Kota Wuhan. Beberapa negara di Asia tenggara juga memiliki kasus ini dan menyebar hingga lintas benua. Pada akhir bulan Januari, tepatnya 30 Januari 2020, *The International Health regulations (IHR) Emergency Committee* dari *World Health Organization (WHO)* mendeklarasikan penyakit ini sebagai kejadian luar biasa dan sebagai perhatian internasional (Pradipta & Nazaruddin, 2020).

4. Penularan COVID-19

Virus corona dapat menular dari manusia ke manusia, sebagai berikut:

- a. Percikan air liur (*droplet*) orang yang terinfeksi (batuk dan bersin).
- b. Menyentuh tangan atau wajah orang yang terinfeksi.
- c. Menyentuh mata, hidung, atau mulut setelah memegang barang yang terkena percikan air liur orang yang terinfeksi.

Masa inkubasi COVID-19 memerlukan waktu 5-6 hari, hingga 14 hari. Orang yang terinfeksi dapat langsung menularkan dalam waktu 48 jam sebelum gejala (*pre-simptomatik*) dan juga 14 hari setelah gejala. Sebuah studi melaporkan 12,6% menunjukkan penularan presimptomatik yang memungkinkan virus menyebar melalui droplet atau kontak dari benda yang terkontaminasi dan terdapat juga kasus konfirmasi yang tidak bergejala (*asimptomatik*) (Anies, 2020).



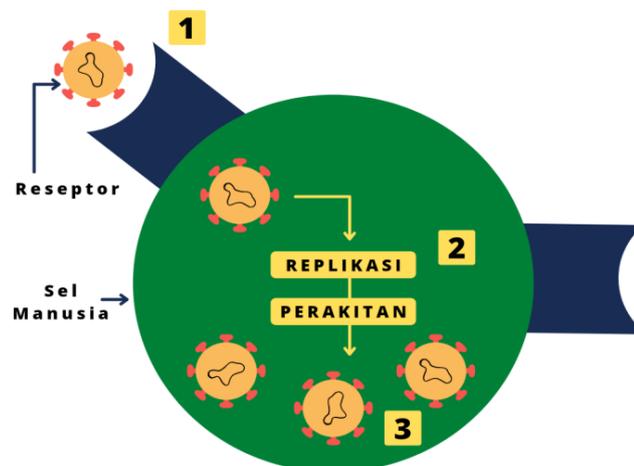
Sumber : Anies, 2020.

Gambar 2.3. Ilustrasi virus SARS-CoV-2 yang terbawa droplet.

World Health Organization (WHO) resmi mengeluarkan pernyataan bahwa virus corona dapat berlama-lama di udara dalam ruang tertutup. Kondisi ini tentu saja menyebar dengan cepat dari satu orang ke orang lain yang berada di dalam satu ruangan. Dikarenakan tetesan berukuran di bawah 5 mikrometer yang mengandung virus SARS-CoV-2 bisa melayang di udara selama beberapa jam. Penularan melalui udara ini disebut dengan airborne. Pernyataan ini dikeluarkan pada 9 Juli 2020 (Anies, 2020).

5. Siklus Replikasi COVID-19

Siklus hidup COVID-19 pertama adalah perlekatan virus terhadap sel, pada proses ini protein spike mempunyai peran penting. Kedua adalah replikasi dan sintesis, fase ini adalah tahapan penggandaan bagian tubuh dan material genetik untuk virus baru. Tahapan ketiga adalah lisis yang merupakan tahapan terakhir dan memiliki dampak negatif terhadap kehidupan sel dan jaringan tubuh, pada fase terakhir virus akan keluar dari sel. Kondisi ini juga akan membentuk manifestasi klinik yang buruk, seperti gangguan pada saluran napas dan naiknya suhu tubuh (Baharuddin & Rumpa, 2020).



Sumber : Baharuddin and Rumpa, 2020.

Gambar 2.4. Ilustrasi replikasi virus SARS-CoV-2.

6. Gejala Klinis COVID-19

Gejala infeksi COVID-19 menyerupai infeksi virus lain, yaitu gejala ringan seperti demam, batuk, pilek dan nyeri tenggorokan. Di beberapa keadaan, pasien yang berusia tua dan mempunyai daya tahan tubuh sangat rendah, gejala demam mungkin tidak kita dapatkan. Gejala lainnya dapat muncul, yaitu diare, nyeri perut, nyeri kepala, nyeri otot, dan nyeri sendi.

Daya tahan tubuh yang lemah mengakibatkan virus menyebar dengan gejala yang lebih berat, seperti peradangan paru yang disebut pneumonia. Pneumonia, yaitu batuk yang memberat disertai dengan sesak napas, peradangan yang hebat juga membuat kerusakan organ lainnya disebut keadaan sepsis, ditandai tekanan darah yang melemah hingga menyebabkan kematian (Pradipta & Nazaruddin, 2020).

7. Pemeriksaan Laboratorium COVID-19

a. Pemeriksaan Hematologi

Berdasarkan Iskandar & Susianti, (2021) pemeriksaan hematologi pada pasien COVID-19 terdapat beberapa pemeriksaan diantaranya:

- 1) Faal hemostasis, meliputi pemeriksaan D-Dimer yang meningkat pada pasien konfirmasi COVID-19.
- 2) Pemeriksaan darah perifer lengkap, meliputi pemeriksaan darah lengkap, leukosit, limfosit, neutrofil, monosit, *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR), dan trombosit.
- 3) Pemeriksaan Procalcitonin (PCT) merupakan prekursor 116-asam amino dari monecalcitonin, fungsi PCT sebagai penanda infeksi bakteri yang dimasukkan ke dalam algoritma pendukung keputusan dan prognostik untuk pengelolaan infeksi saluran pernapasan bagian bawah. Pada beberapa kasus, nilai PCT akan tetap dalam kisaran referensi pada pasien infeksi SARS-CoV-2 non-komplikasi, dan adanya pasien dalam kondisi berat yang memiliki prognosis buruk. Dalam hal ini dapat disimpulkan bahwa adanya peningkatan PCT serum berhubungan dengan beratnya klinis penyakit pada COVID-19 (Iskandar & Susianti, 2021).

b. Pemeriksaan Kimia Darah

Berdasarkan Iskandar & Susianti, (2021) pemeriksaan kimia darah pada pasien COVID-19 terdapat beberapa pemeriksaan diantaranya:

- 1) Pemeriksaan elektrolit serum, meliputi pemeriksaan natrium, kalium, klorida, dan kalsium.
- 2) Pemeriksaan fungsi ginjal.

3) Pemeriksaan fungsi hati, meliputi pemeriksaan bilirubin dan *lactate dehydrogenase* (LDH).

c. Pemeriksaan Imunoserologi

1) Pemeriksaan *Immunochromatographic Technique* (ICT)

a) *Rapid test* antigen

Pemeriksaan Rapid Diagnostik Test Antigen (RDT-Ag) dengan sampel *swab* nasal atau nasofaring memiliki sensitivitas yang sangat bervariasi yaitu 0-94%, namun memiliki spesifisitas yang tinggi secara konsisten yaitu lebih dari 97%. Biasanya jumlah virus yang tinggi ditemukan saat kondisi sebelum muncul gejala (1-3 hari sebelum muncul gejala) dan saat awal gejala muncul (5-7 hari pertama sejak muncul gejala), maka disimpulkan bahwa *rapid test* antigen lebih unggul digunakan untuk diagnosis awal COVID-19 (Iskandar & Susianti, 2021).

2) Pemeriksaan *Fluorescence Immunoassay* (FIA)

Pemeriksaan FIA merupakan pemeriksaan untuk penentuan kuantitatif dalam serum atau plasma dalam tubuh manusia. Hal ini sebagai bantuan dalam pengelolaan dan pemantauan penyakit autoimun, proses infeksi serta peradangan (Boditech, 2019).

Prinsip pemeriksaan CRP metode FIA adalah antibodi detektor dalam buffer mengikat antigen dalam sampel, membentuk kompleks antigen-antibodi, dan bermigrasi ke matriks nitroselulosa untuk ditangkap oleh antibodi amobil lainnya pada test strip. Banyaknya antigen dalam sampel akan membentuk lebih banyak kompleks antigen-antibodi yang mengarah pada sinyal *fluoresens* yang lebih kuat oleh antibodi detektor, yang diproses AFIAS 6 untuk memperlihatkan konsentrasi CRP pada sampel. (Boditech, 2019)

a) Pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP)

Pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP) dilakukan untuk merefleksikan keparahan penyakit, dan menjadi indikator kunci monitoring penyakit. Selain itu CRP merupakan pemeriksaan darah yang sederhana, cepat, dan efektif untuk menilai derajat kerusakan

jaringan yang terjadi pada pasien tersebut (Iskandar & Susianti, 2021). Pemeriksaan CRP dilakukan dengan metode imunodeteksi *sandwich* menggunakan *Fluorescence Immunoassay* (FIA) untuk mengetahui secara kuantitatif dan metode aglutinasi lateks yang meliputi pemeriksaan secara kualitatif dan semi-kuantitatif (Boditech, 2019).

d. Pemeriksaan Biomolekuler

Pemeriksaan biomolekuler pada pasien COVID-19 merupakan baku emas untuk penegakan diagnosa dengan mendeteksi RNA virus, terdapat beberapa pemeriksaan diantaranya:

1) *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

Tes ini mendeteksi keberadaan materi genetik yaitu RNA dari virus COVID-19, tes PCR diawali dengan pengambilan cairan dari bagian nasofaring (bagian antara hidung dan tenggorokan), orofaring (antara mulut dan tenggorokan). Jika di sampel tersebut ditemukan materi genetik virus SARS-CoV-2, sampel dinyatakan positif terinfeksi COVID-19 (Anies, 2020). Metode yang paling banyak digunakan adalah *real-time PCR* (qPCR) dimana metode ini menghitung asam nukelat yang telah diperbanyak menggunakan pewarnaan *fluoresens* (Iskandar & Susianti, 2021).

Prinsip pemeriksaan PCR terdapat tiga langkah yaitu denaturasi, *annealing* dan ekstensi. Namun, karena SARS-CoV-2 adalah virus RNA maka sebelumnya harus diubah terlebih dahulu menjadi DNA melalui proses transkripsi terbalik/*reverse transcription*. Pada denaturasi terjadi pemisahan rantai DNA menjadi *single stranded* DNA, selanjutnya terjadi penempelan primer pada rantai DNA template (*annealing*) dan pemanjangan salinan rantai DNA (ekstensi) dengan bantuan DNA polimerase untuk menambahkan nukleotida (Iskandar & Susianti, 2021).

2) Tes Cepat Molekuler (TCM)

Tes Cepat Molekuler (TCM) digunakan untuk memeriksa sampel sputum orang yang terinfeksi virus corona, tes ini menggunakan prinsip RT-PCR tetapi dengan menggunakan *cartridge* sehingga lebih

sederhana dan dikatakan cukup cepat. Membutuhkan waktu kurang lebih dua jam untuk mengetahui hasilnya (Anies, 2020). Salah satu metode dalam pemeriksaan TCM adalah GeneXpert Xpress dengan memiliki prinsip preparasi sampel, ekstraksi asam nukleat, amplifikasi dan pembacaan hasil dalam satu alur yang lebih sederhana, satu kaset/*catridges* yang digunakan berisi reagen RT-PCR beserta kontrol probe dan sampel (Iskandar & Susianti, 2021).

3) *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT)

Nucleic Acid Amplification Test (NAAT) merupakan pemeriksaan baku emas untuk diagnosis infeksi SARS-CoV-2. Metode *insulated isothermal PCR* (iiPCR) digunakan untuk pemeriksaan NAAT. Metode ini sudah pernah digunakan untuk mendeteksi *middle east respiratory corona virus* (MERS-CoV) dengan tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang baik untuk kedua gen yang dideteksi. Prinsip metode iiPCR adalah ekstraksi RNA dengan menggunakan magnetic bead dan pembacaan amplicon berbasis fluoresens (Iskandar & Susianti, 2021).

8. *C-Reactive Protein* (CRP)

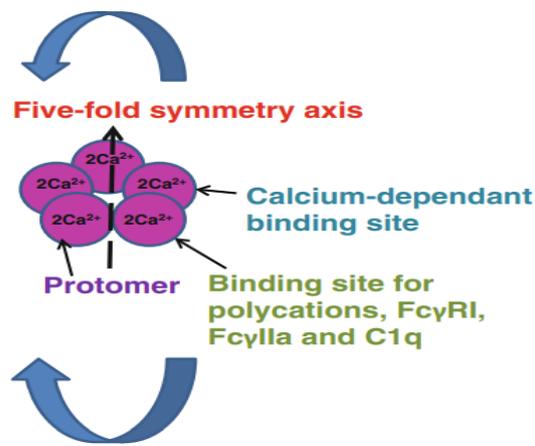
a. Pengertian *C-Reactive Protein* (CRP)

C-Reactive Protein (CRP) ditemukan tahun 1930 oleh William S. Tillet & Thomas Francis, Jr. Protein ini dikenal dengan protein plasma fase akut yang termasuk kedalam keluarga protein “Pentraxin” yang terlibat pada respon imunologis. Peran CRP menjadi Imunomodulator yang mengaktifkan sistem komplemen atau pemicuan opsonisasi, yang mengakibatkan fagositosis. Hal ini yang menjadikan CRP sebagai komponen sistem imun bawaan yang penting dan menjadi biomarker dalam kondisi inflamasi (Ansar & Ghosh, 2016). CRP secara luas digunakan sebagai penanda untuk menilai inflamasi yang sedang terjadi. CRP muncul di dalam darah dalam waktu 6-10 jam setelah adanya kerusakan jaringan (Iskandar & Susianti, 2021).

b. Struktur *C-Reactive Protein* (CRP)

C-Reactive Protein (CRP) dikenal sebagai salah satu protein plasma yang berhubungan dengan imunitas fase akut yang termasuk kedalam

keluarga protein “Pentraxin” yang terlibat dalam respon imunologis. Terdapat tiga protein fase akut utama yaitu CRP, SAP, dan HSAP dengan memiliki struktur yang berbeda secara signifikan dalam pengikatan kalsium. Pada mikroskop elektron terlihat bentuk pentamer dengan lima sub-unit protomer polipeptida identik disatukan oleh ikatan non-kovalen dengan konfigurasi seperti cakram simetris siklik. Berat dari molekul pentamer ini berkisar sekitar 110 dan 144 kDa, dan berat molekul sub-unit bervariasi dari 20 hingga 30 kDa (Ansar & Ghosh, 2016).



Sumber : Ansar & Ghosh, 2016.

Gambar 2.5. Ilustrasi struktur molekul CRP.

c. Sintesis *C-Reactive Protein* (CRP)

Pada tahun 1966 J. Hurlimann pertama kali menjelaskan bahwa hati merupakan tempat pembentukan *C-Reactive Protein* (CRP). Selain itu CRP juga dapat diproduksi pada sel seperti otot polos dan makrofag, walaupun sintesis utamanya terjadi di hepar (Ansar & Ghosh, 2016). CRP memiliki waktu paruh plasma 19 jam, dan dihasilkan tanpa respons memori. Pada individu sehat normal, kadar CRP dalam darah dilaporkan <10 mg/L. Kadar CRP antara 10-50 mg/L merupakan diagnostik dari adanya respons inflamasi yang sedang berlangsung, bisa akut atau kronis, kadar CRP >100 mg/L pada penyakit tertentu merupakan penentu adanya inflamasi yang berkaitan dengan prognosis penyakit yang buruk (Iskandar & Susianti, 2021).

d. Kegunaan Pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP)

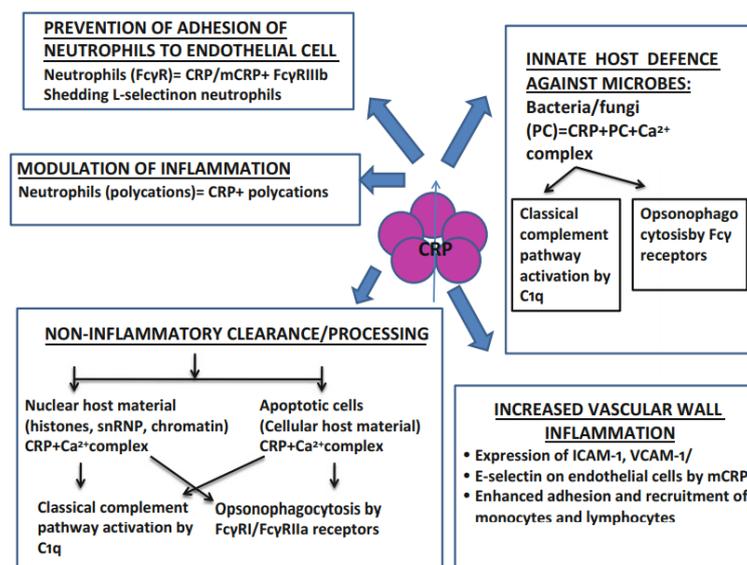
Berdasarkan Wirawan, (2016) pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP) dilakukan untuk mengetahui beberapa hal diantaranya, sebagai berikut:

- 1) Memberikan informasi seberapa akut dan seriusnya suatu penyakit.
- 2) Mendeteksi proses peradangan sistemik di dalam tubuh.
- 3) Dapat membedakan antara infeksi aktif dan inaktif.
- 4) Dapat mengetahui adanya infeksi pasca operasi.
- 5) Mengikuti hasil pengobatan infeksi bakterial setelah pemberian antibiotika.
- 6) Mendeteksi infeksi dalam kandungan karena robeknya amnion.

e. Fungsi Biologis *C-Reactive Protein* (CRP)

C-Reactive Protein (CRP) termasuk dalam kelompok protein non-antibodi dan terlibat dengan baik untuk membangun sistem kekebalan tubuh. CRP berperan penting dalam imunoglobulin, seperti kemampuan untuk fiksasi komplemen dan fagositosis. Berdasarkan bentuk struktural CRP yang memiliki lima sub-unit protomer, terdapat fungsi masing-masing pada protomernya diantaranya :

- 1) Menjaga terjadinya adhesi antara sel neutrofil ke sel endotel.
- 2) Proses modulasi inflamasi.
- 3) Proses clearance non-inflamasi.
- 4) Sistem imun bawaan melawan mikroba.
- 5) Peningkatan inflamasi dinding vaskuler (Ansar & Ghosh, 2016).



Sumber : Ansar & Ghosh, 2016.

Gambar 2.6. Ilustrasi fungsi biologis CRP.

9. Mekanisme *C-Reactive Protein* (CRP) Pada COVID-19

Sebanyak 20% pasien terinfeksi SARS-CoV-2 terjadi patologi yang mengancam nyawa, yaitu peradangan akut, badai sitokin, komplikasi syok septik, disfungsi koagulasi, hipoksia, asidosis metabolik, dan kegagalan multiorgan. Beberapa penanda imunologi pada penderita COVID-19 yaitu leukosit normal sampai rendah, peningkatan IL-6 yang kemudian memberi frekuensi pada hati untuk meningkatkan sintesis dan sekresi CRP. Penelitian di Wuhan ditemukan sebanyak 99 pasien COVID-19 memperlihatkan adanya peningkatan jumlah neutrofil, *interleukin-6* (IL-6), dan *C-Reactive Protein* (CRP) kurang lebih yaitu 38%, 52%, dan 86% secara berurutan, serta 35% penurunan dari total limfosit (Iskandar & Susianti, 2021).

Peran *C-Reactive Protein* (CRP) pada infeksi COVID-19 merupakan imunomodulator pada proses opsonisasi sel dimana terjadi pelapisan antigen oleh antibodi dan komplemen untuk memudahkan proses fagositosis sel yang sudah terinfeksi oleh virus SARS-CoV-2. Selain itu, CRP juga berperan pada proses fiksasi komplemen yaitu aktivasi sistem komplemen oleh kompleks antigen-antibodi dimana ketika terjadinya infeksi virus SARS-CoV-2 protein pertama pada rangkaian protein komplemen diaktifkan, selanjutnya memicu serangkaian aktivasi protein komplemen berikutnya (jalur berantai atau *cascade*) dan mengakibatkan lisisnya patogen seperti virus yang dalam hal ini yaitu virus SARS-CoV-2 (Ansar & Ghosh, 2016).

B. Kerangka Konsep

