

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

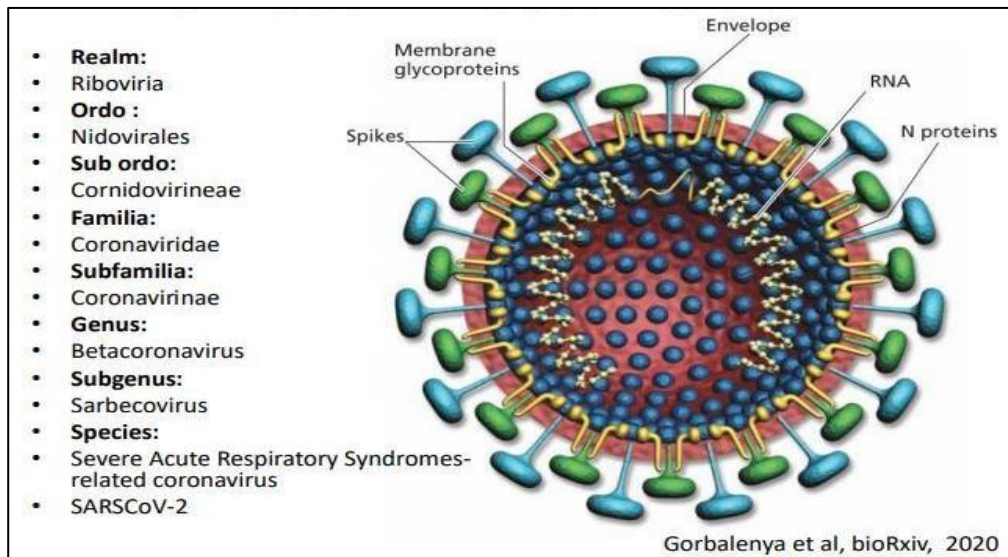
##### **1. COVID-19**

*Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)* adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARSCoV- 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)* kemudian WHO pada 11 Februari 2020 mengumumkan nama baru penyakit ini menjadi *Coronavirus Desease (Covid-19)* (Kemenkes, 2020).

*Coronavirus* adalah virus RNA yang menginfeksi hewan. *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 (Gorbalenya *et al.*, 2020).

##### **2. SARS-CoV-2**

SARS-CoV-2 merupakan *coronavirus* jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Dua jenis *coronavirus* yang diketahui menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)* dan *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)*. *Coronavirus* merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. *Coronavirus* tergolong ordo *Nidovirales*, keluarga *Coronaviridae*. *Coronaviridae* dibagi dua sub keluarga dibedakan berdasarkan serotipe dan karakteristik genom. Empat genus dari *coronavirus* yaitu *alpha coronavirus*, *betacoronavirus*, *deltacoronavirus* dan *gamma coronavirus*.



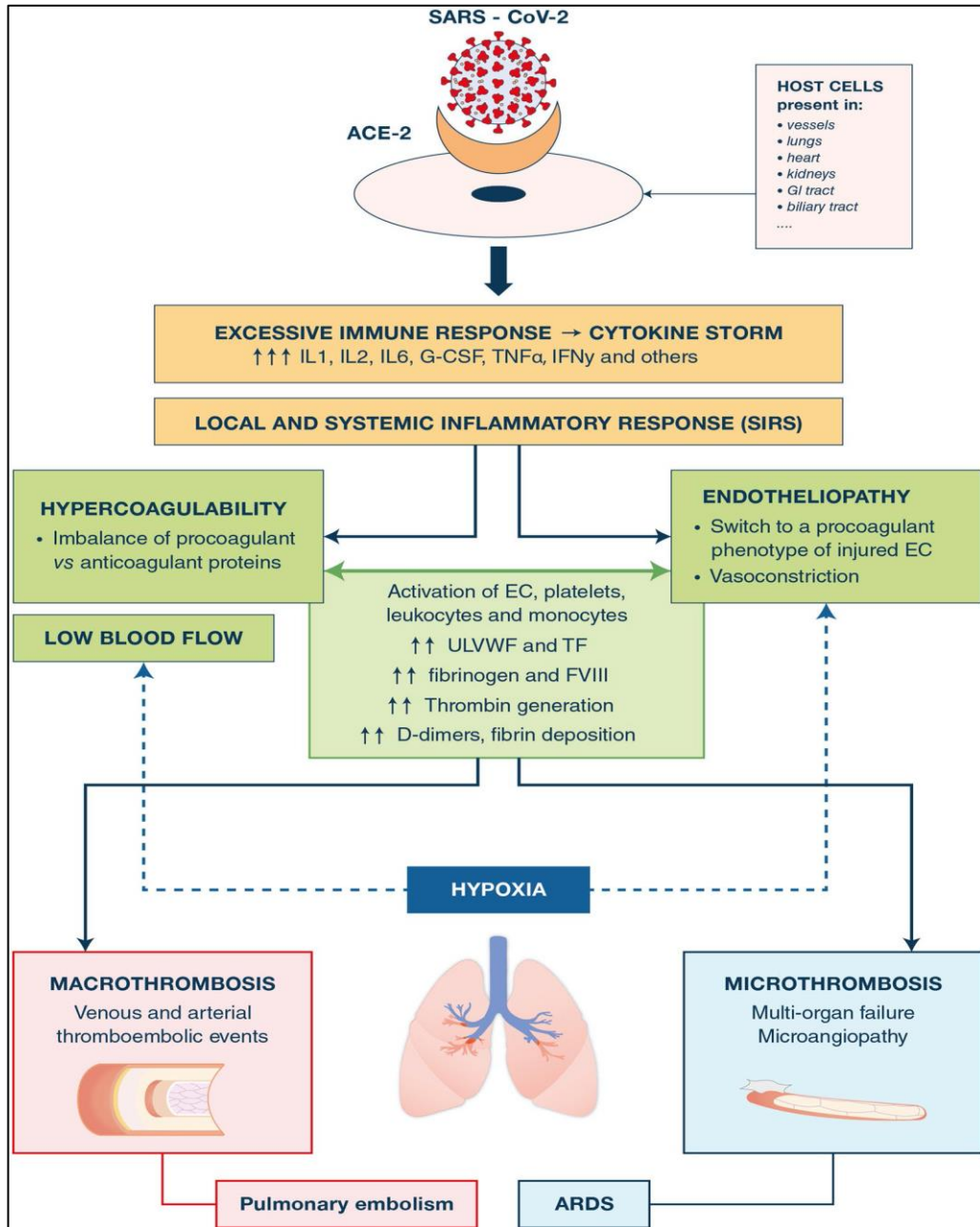
Sumber : Gorbalenya et al, bioRxiv, 2020

Gambar 2.1 Klasifikasi SARSCoV-2

SARS-CoV-2 diklasifikasikan pada genus *betacoronavirus*. Secara pohon evolusi sama dengan SARS-CoV dan MERS-CoV tetapi tidak tepat sama. *Coronavirus* memiliki kapsul, partikel berbentuk bulat atau elips, sering pleimorfik dengan diameter sekitar 50-200 mikron Struktur *Coronavirus* membentuk struktur seperti kubus dengan protein S berlokasi di permukaan virus. Protein S atau spike protein merupakan salah satu protein antigen utama untuk penulisan gen yang berperan dalam penempelan dan masuknya virus kedalam sel host (interaksi protein S dengan reseptornya di sel inang). *Coronavirus* bersifat sensitif terhadap panas dan secara efektif dapat diinaktifkan oleh disinfektan mengandung klorin, pelarut lipuid dengan suhu 56 selama 30 menit, eter, alcohol, asam perioksiasetat, detergen non-ionik, formalin, *oxidizing agent* dan kloroform. Klorheksidin tidak efektif dalam menonaktifkan virus (Destylya, 2021)

#### a. Patogenitas

Patogenitas dari SARS -Cov yaitu disebabkan karena *coronavirus* hanya bisa memperbanyak diri melalui sel host-nya. Virus tidak bisa hidup lagi tanpa sel host.



Sumber : <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06088-1/figures/1>

Gambar 2.2 Patogenesis koagulopati dan trombosis pada pasien Covid-19

SARS-CoV-2 memasuki sel inang dengan mengikat *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2), yang banyak diekspresikan dalam sel epitel alveolus paru, miosit jantung, endotel vascular, dan sel lainnya. Agregasi paru-paru oleh SARS-CoV-2 menyebabkan gangguan sel epitel dan sel endotel bersama-sama dengan infiltrasi sel inflamasi alveolar yang mengarah ke tingkat sitokin respon-proinflamasi awal. Respon imun yang berlebihan pada pasien Covid-19 yang sangat kritis

digambarkan sebagai badai sitokin sistemik yang memicu timbulnya Sindrom Respons Inflamasi Sistemik (SIRS). Respon imun yang berlebihan menyebabkan peradangan trombosis yang bertanggung jawab untuk endotelium dan keadaan hiperkoagulabilitas yang menyebabkan trombosis sistemik (hipoksia) serta makro dan mikro. Makro-trombosis menyebabkan disfungsi vascular paru yang parah dan mikro-trombosis menyebabkan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) (Berangere S. Joly dkk, 2020).

### b. Manifestasi Klinis

Diagnosis Covid-19 dapat ditegakan secara pasti melalui pemeriksaan RT-PCR dengan melakukan swab di hidung, mulut dan anal pada bayi. Derajat keparahan pada penderita Covid-19, dibedakan atas beberapa kelompok yaitu :

**Tabel 2.1** Kriteria Gejala Klinis dan Manifestasi Klinis yang Berhubungan dengan Covid-19

Kriteria Gejala	Manifestasi Klinis	Penjelasan
Tanpa Gejala (asimptomatik)	<i>Tidak ada gejala klinis</i>	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	<b>Pasien Remaja atau Dewasa</b> dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, dyspnea, napas cepat) dan tidak ada tanda pneumonia berat. <b>Anak</b> dengan pneumonia ringan mengalami batuk atau kesulitan bernapas + napas cepat: frekuensi napas: <2 bulan, $\geq 60$ x/menit; 2–11 bulan, $\geq 50$ x/menit; 1–5 tahun, $\geq 40$ x/menit dan tidak ada tanda pneumonia berat.

Sakit Berat	Pneumonia berat / ISPA berat	<p><b>Pasien remaja atau dewasa</b> dengan demam atau dalam pengawasan infeksi saluran napas, ditambah satu dari: frekuensi napas &gt;30 x/menit, distress pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO<sub>2</sub>) &lt;90% pada udara kamar.</p> <p><b>Pasien anak</b> dengan batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sianosis sentral atau SpO<sub>2</sub> &lt;90%;</li> <li>- distress pernapasan berat (seperti mendengkur, tarikan dinding dada yang berat);</li> <li>- tanda pneumonia berat: ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang.</li> </ul> <p>Tanda lain dari pneumonia yaitu: tarikan dinding dada, takipnea :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;2 bulan, ≥60x/menit;</li> <li>2–11 bulan, ≥50x/menit;</li> <li>1–5 tahun, ≥40x/menit;</li> <li>&gt;5 tahun, ≥30x/menit.</li> </ul> <p>Diagnosis ini berdasarkan klinis; pencitraan dada dapat membantu penegakan diagnosis dan dapat menyingkirkan komplikasi.</p>
Sakit Kritis	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</i>	<p>Onset: baru terjadi atau perburukan dalam waktu satu minggu.</p> <p>Pencitraan dada (CT scan toraks, atau ultrasonografi paru): opasitas bilateral, efusi pluera yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, kolaps paru, kolaps lobus atau nodul.</p> <p>Penyebab edema: gagal napas yang bukan akibat gagal jantung atau kelebihan cairan. Perlu pemeriksaan objektif (seperti ekokardiografi) untuk menyingkirkan bahwa penyebab edema bukan akibat hidrostatis jika tidak ditemukan faktor risiko. Kriteria ARDS pada dewasa :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARDS ringan: 200 mmHg &lt;PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mmHg (dengan PEEP atau <i>continuous positive airway pressure</i> (CPAP) ≥5 cmH<sub>2</sub>O, atau yang tidak diventilasi)</li> <li>• ARDS sedang: 100 mmHg &lt;PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200 mmHg dengan PEEP ≥5 cmH<sub>2</sub>O, atau yang tidak diventilasi)</li> </ul> <p>ARDS berat: &lt;PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 100 mmHg dengan PEEP ≥5 cmH<sub>2</sub>O, atau yang tidak diventilasi)</p>

### c. Gejala Klinis

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

Perjalanan penyakit dimulai dengan masa inkubasi sekitar 3-14 hari (median 5 hari). Pada masa inkubasi leukosit dan limfosit masih normal atau sedikit menurun dan pasien tidak bergejala (asimptomatik). Pada fase berikutnya (gejala awal), virus menyebar melalui aliran darah, terutama pada jaringan yang mengekspresi ACE-2 seperti paru-paru, jantung, dan saluran cerna. Gejala pada fase ini umumnya ringan. Serangan kedua terjadi empat sampai tujuh hari setelah timbul gejala awal. Pada fase ini pasien masih demam dan mulai sesak, limfosit menurun, lesi di paru memburuk, limfosit menurun. Mulai terjadi hiperkoagulasi dan penanda inflamasi mulai meningkat. Jika tidak diatasi, fase selanjutnya inflamasi semakin tak terkendali dan terjadi badai sitokin yang mengakibatkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis, dan komplikasi lainnya (Susilo *et al*, 2020).

Demam durasi demam: 4-13 hari (median 10 hari) Batuk durasi batuk: 12- 23 hari (median 19 hari), pasien dapat masih batuk saat discharge Sesak Sesak mulai hari 3-8 Pneumonia Pneumonia mulai hari 3-7 Rawat Inap Median durasi rawat inap: 11-16 hari Sepsis Sepsis muncul mulai hari 7-13 ARDS ARDS muncul mulai hari 8-12 Masuk ICU Median lama rawat ICU: 8 hari (4- 12) Miokarditis Muncul hari 10-17 Acute Kidney Injury Muncul hari 13-19 Median waktu dari onset gejala hingga meninggal: 18.5 hari (15-22). Hari ke-n setelah onset 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 ,17, 18, 19, 20, (Kemenkes, 2020).

Berdasarkan gejala klinis didapati berbagai keluhan yang timbul, diantaranya dapat terlihat pada tabel dibawah ini:

Tabel 2.2 Perjalanan penyakit COVID-19

	Durasi demam: 4-13 hari (median																						
Batuk	Durasi batuk: 12-23 hari (median 19 hari), pasien dapat masih batuk saat <i>Discharge</i>																						
Sesak					Sesak mulai hari 3-8																		
Pneumonia					Pneumonia mulai hari 3-7																		
Rawat Inap					Median durasi rawat inap: 11-16 hari																		
Sepsis																							
ARDS																							
Masuk ICU																							
Miokarditis																							
Acute Kidney																							
Median waktu dari onset gejala hingga meninggal: 18.5 hari (15-22)																							
Hari ke-n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19				
setelah																							

Sumber : Kemenkes, 2020

### 3. Hemostasis

Proses terbentuknya bekuan pada saat pembuluh darah atau jaringan mengalami kerusakan atau terputus disebut juga proses hemostasis. Proses hemostasis akan bermanfaat jika dibedakan menjadi hemostasis primer dan hemostasis sekunder. Hemostasis primer- trombosit ditandai dengan putusnya pembuluh darah yang menyebabkan dinding pembuluh darah memaparkan kolagen dan elemen dari matriks ekstraseluler ke tempat plasma, Factor Von Willebrand (VWF) dan trombosit akan terikat, suatu proses yang dipermudah dengan adanya gesekan (shear stress) dalam aliran darah. VWF yang terikat dengan kolagen akan memfasilitasi lebih banyak trombositlain untuk terikat. Selama proses pengikatan ini, trombosit teraktivasi, melepaskan Adenosin Difosfat (ADP), tromboksan A2 dan VWF sehingga trombosit terkativasi menghasilkan terbentuknya sumbat trombosit primer yang akan menghentikan

darah (Barbara Jane Bain, 2014).

Hemostasis sekunder-koagulasi yaitu proses terbentuknya factor jaringan yang diekspresi dalam jumlah besar oleh sel-sel di sekitar dinding pembuluh darah, membentuk selubung hemostasis. Faktor jaringan ini berikatan dengan factor VII di plasma, membentuk suatu kompleks aktivasi dan memicu pembekuan darah. Secara normal, proses pembekuan hanya terjadi pada lokasi cedera dan dikontrol oleh sejumlah protein anti-koagulan alami, yang teraktivasi selama proses hemostasis. Antikoagulan alami ini adalah protein S, protein C, dan antitrombin. Ketika hemostasis tercapai, bekuan darah yang terbentuk juga harus dilisiskan agar aliran darah pulih kembali seperti kondisi sebelum cedera proses tersebut yaitu fibrinolysis. Pembentukan fibrin akan menyebabkan terpajannya tempat ikatan untuk activator plasminogen jaringan dan plasminogen, keduanya secara normal terdapat di plasma, tapi dalam proses ini mereka menjadi sangat dekat. Pada pembekuan plasmin biasanya terbatas pada lokasi bekuan dan jika plasmin berdifusi ke plasma, akan diinaktivasi oleh inhibitor plasmin di sirkulasi. Plasmin memecah fibrin menjadi produk pecahan fibrin antaranya adalah D- dimer (Barbara Jane Bain, 2014).

Indikator koagulasi laboratorium yang umum digunakan antara lain D-dimer, PT, APTT, Fibrinogen (Hui long, dkk, 2020)

#### 4. **D-dimer**

D-Dimer dikenal sebagai produk degradasi *cross linked* yang merupakan hasil akhir dari pemecahan bekuan fibrin oleh plasmin dalam sistem fibrinolitik. Konsentrasi D-dimer plasma dapat mewakili indikasi fibrinolisis. Sejak tahun 1990, tes D-dimer ini sangat penting dalam menentukan pasien yang dicurigai mengalami trombosis. Suatu hasil tes yang menunjukkan kadar D-dimer dibawah nilai rujukan dapat mengesampingkan kecurigaan akan adanya trombosis, namun pada hasil yang menunjukkan kadar D-dimer diatas nilai rujukan dapat memprediksi adanya trombus walaupun tidak dapat mengesampingkan etiologi lainnya. Peningkatan D-dimer dapat di jumpai pada berbagai keadaan antara lain *disseminated intravascular coagulation* (DIC), *deep vein thrombosis* (DVT) dan terapi trombolitik. kadar D-dimer plasma



berkorelasi kuat dengan keberadaan CAD secara independent pada pasien dengan angina pektoris stabil. Hasil ini mendukung konsep peran serta fibrin intravaskuler ke arah atherothrombogenesis. Kadar D-dimer plasma dan fibrinogen berkorelasi kuat pada pasien infark miokard dan angina tidak stabil, sehingga D- dimer dan Fibrinogen dapat digunakan sebagai pemeriksaan skrining hemostasis. (Bayes-Genis dkk, 2020)

Pemeriksaan D-dimer menggunakan beberapa metode pemeriksaan antara lain adalah metode Elisa (*Enzym Linked Imunosorban Assay*), LA (*Latex Agglutination*), RBA (*Red Blood Agglutination*), ELFA (*Enzym Linked Florecent Assay*), *Floimmunometric* dan Imunokromatografi. Salah satu alat yang menggunakan prinsip diagnos kuantitatif dalam pemeriksaan D-Dimer adalah FREND™ System dari NanoEntek dengan nilai normal 50-10.000µg/L.

Peningkatan D-dimer sering ditemukan pada pasien COVID-19 berat dan merupakan prediktor terjadinya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Studi oleh Zhou *et al.*, dari rumah sakit Jinyitan dan rumah sakit Paru Wuhan menunjukkan bahwa peningkatan D-dimer  $>1.0 \mu\text{g/mL}$  ( $p=0,0033$ ) merupakan prediktor terkuat terjadinya mortalitas pada pasien COVID-19 .Studi oleh Cui *et al* menunjukkan bahwa D-dimer  $>0,5 \mu\text{l /ml}$  merupakan prediktor trombo emboli vena pada pasien Covid-19 (Herick, 2020)

##### 5. ***Protrombine Time (PT)***

*Prothrombin Time (PT)* adalah pengujian lama waktu pembekuan darah berdasarkan jalur ekstrinsik dan jalur umum. Tes ini dilakukan untuk mengetahui adanya gangguan perdarahan dan menilai pengobatan yang dilakukan untuk mencegah perdarahan. *Protrombine Time (PT)* mengukur faktor-faktor koagulasi yang berperan di jalur ekstrinsik dan jalur bersama. Dibandingkan dengan APTT, PT lebih sensitif terhadap faktor-faktor koagulasi yang tergantung pada vitamin K (II, VII, IX, X). PT diukur dalam detik. Pemeriksaan ini dilakukan dengan menambahkan ion Calcium dan tromboplastin/ faktor jaringan (murni atau rekombinan) pada plasma sitrat. Tromboplastin dapat dibuat dengan berbagai metoda sehingga menimbulkan variasi kepekaan terhadap penurunan faktor pembekuan yang bergantung pada vitamin K dan menyebabkan pengurangan waktu protrombin yang sama sering

mencerminkan ambang fek antikoagulan yang berbeda. Penambahan ini akan menimbulkan rangsangan yang kuat bagi aktivasi IV atau jalur bersama (Barbara Jane Bain, 2014)

*Prothrombin Time* (PT) dapat dilakukan dengan cara manual (visual), metode foto-optik atau elektromekanik. Teknik manual memiliki bias individu yang sangat besar sehingga tidak dianjurkan lagi. Tetapi pada keadaan kadar fibrinogen sangat rendah dan tidak dapat dideteksi dengan alat otomatis, metode ini masih dapat digunakan. Metode otomatis dapat memeriksa sampel dalam jumlah besar dengan cepat dan teliti. Hasil *Prothrombin Time* (PT) akan sangat bervariasi, tergantung pada jenis tromboplastin yang digunakan. Tromboplastin murni biasanya memberikan nilai normal antara 12,5- 16,5 detik (Barbara Jane Bain, 2014).

Pemanjangan *Prothrombin Time* (PT)  $>3$  detik atau *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT)  $>5$  detik merupakan penanda koagulopati dan prediktor komplikasi trombotik pada pasien Covid-19 (Herick, 2020).

Korelasi yang signifikan anatara faktor koagulasi dan hasil penyakit, menunjukkan hasil D-dimer, PT dan APTT dapat berfungsi sebagai indikator diagnostik untuk perkembangan penyakit menurut penelitian (Hui Long, dkk, 2020).

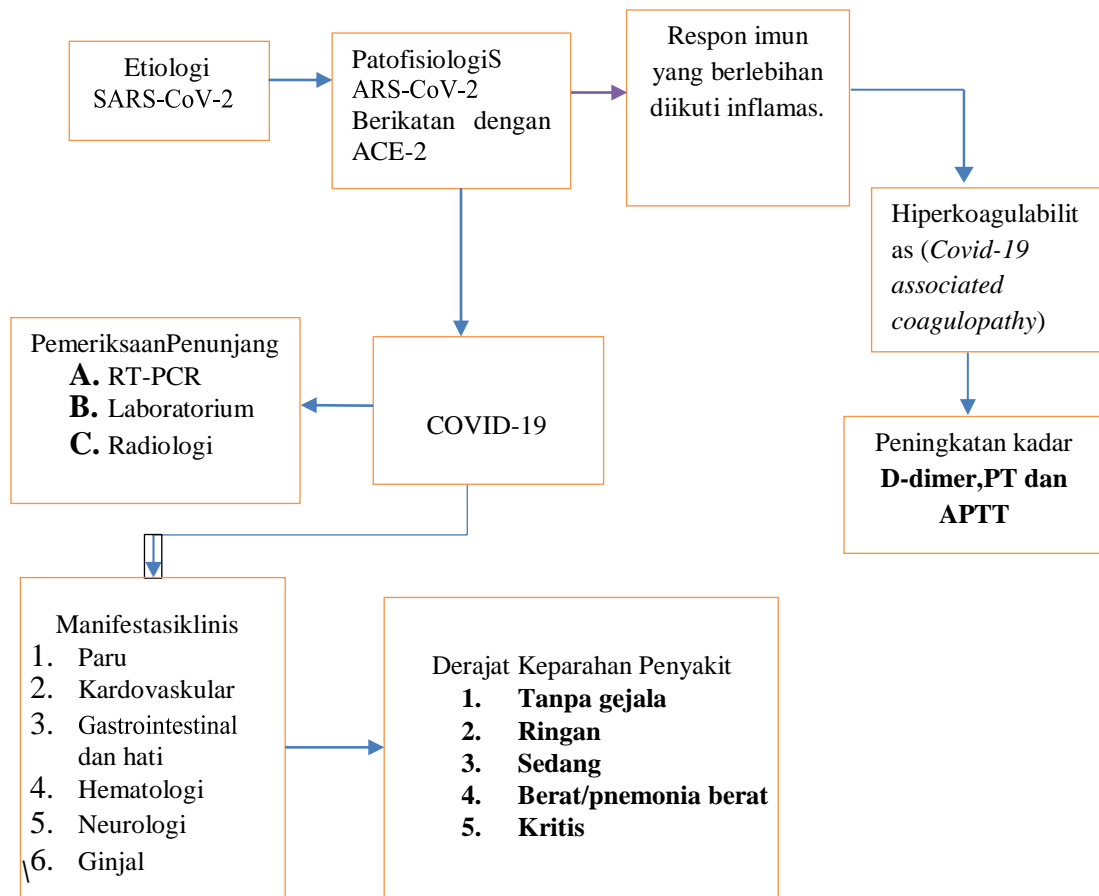
#### 6. ***Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT)**

*Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT) uji saring terhadap jalur intrinsik dan bersama yang digunakan untuk mendeteksi defisiensi terhadap semua faktor dari jalur intrinsik dan bersama (faktor V, VII, IX, XII, prekalkren, kininogen, protrombin dan fibrinogen). Tes ini memonitoring terapi heparin atau adanya circulating antikoagulan. APTT memanjang karena defisiensi faktor koagulasi instrinsik dan bersam jika kdarnya  $< 7$  detik dari nilai normal. Maka hasil pemeriksaan itu dianggap abnormal. APTT memanjang dijumpai pada defisiensi bawaan (Capoor MN, 2015).

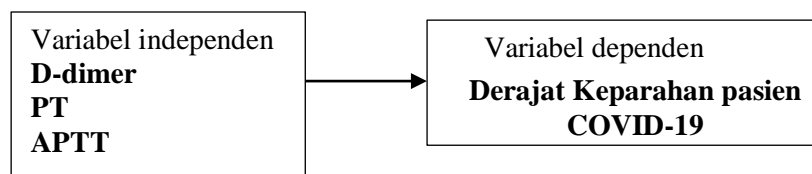
Pemeriksaan APTT dapat dilakukan dengan cara manual (visual) atau dengan alat otomatis (koagulometer), yang menggunakan metode foto-optik dan elektromekanik. Teknik manual memiliki bias indivisu yang sangat rendah dan tidak dapat dideteksi dengan alat otomatis, metode ini masih dapat

digunakan. Metode otomatis dapat memeriksa sampel dalam jumlah besar dengan cepat dan teliti. Prinsip dari pemeriksaan APTT adalah menginkubasikan plasma sitrat yang mengandung semua faktor koagulasi instrinsik kecuali kalsium dan trombosit dengan tromboplastin parsial (fosfolipid) dengan bahan pengaktif (mis. Kaolin, ellagic acid, micronized silica atau celite koloidal). Setelah ditambah kalsium maka akan terjadi pembekuan (bekuan fibrin). Waktu koagulasi dicatat sebagai APTT. Nilai normal uji APTT adalah 20-35 detik, namun hasil ini bisa bervariasi untuk tiap laboratorium tergantung pada peralatan dan reagen yang digunakan (Capoor MN,2015).

## B. Kerangka Teori



## C. Kerangka Konsep



## D. Hipotesis

Ho: Tidak ada korelasi D-Dimer, PT, APTT Terhadap Derajat Keparahan pada Pasien COVID-19

Hi : Ada korelasi D-Dimer, PT, APTT Terhadap Derajat Keparahan pada Pasien COVID-19

