BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

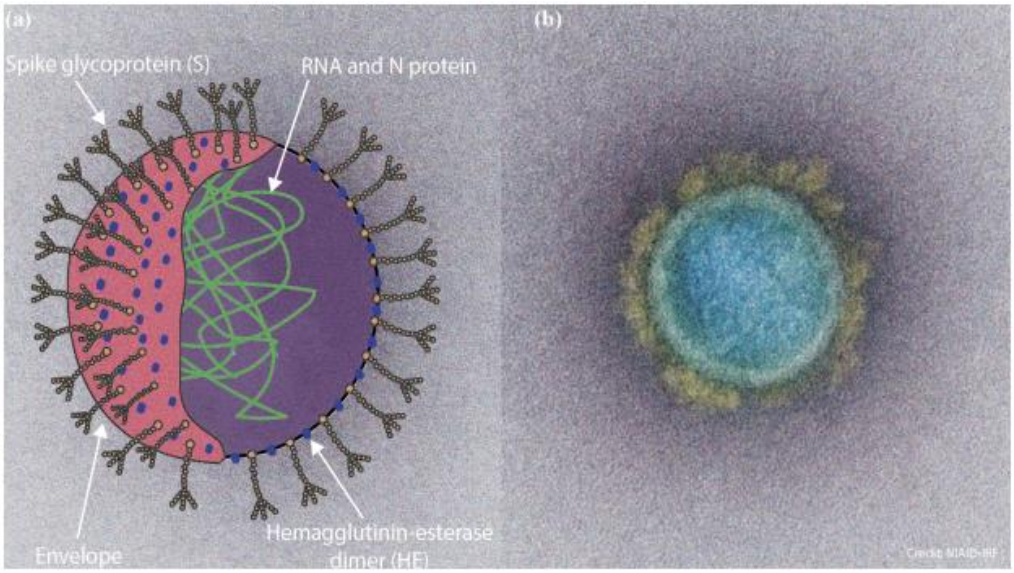
1. Virus SARS-CoV-2

Wabah penyakit koronavirus 2019 atau coronavirus disease 2019 (COVID-19) pertama kali dilaporkan pada bulan Desember 2019 di Wuhan, Cina. Saat itu COVID-19 dikenal sebagai pneumonia misterius yang disebabkan oleh infeksi 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), suatu jenis β-coronavirus yang baru ditemukan. Virus ini kemudian dikenal dengan nama *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*-2 (SARS-CoV-2) (YR. Guo *et al*., 2020).

SARS-CoV-2 ditransmisikan melalui *droplet* dan *microdroplet* (*airborne*) dari saluran pernafasan penderita ke orang lain (Kementrian Dalam Negeri, 2020). Gejala klinis pada pasien COVID-19 meliputi demam, batuk, kelelahan dan sebagian kecil pasien muncul gejala infeksi saluran cerna. Orang tua dan orang dengan penyakit bawaan (seperti diabetes, tekanan darah tinggi dan penyakit jantung) lebih rentan terhadap infeksi, yang terkait dengan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dan badai sitokin (Guo YR *et al*., 2020).

Klasifikasi Virus SARS-CoV-2

Grup	: +ssRNA
Ordo	: Nidovirales
Sub Ordo	: Coronavirineae
Famili	: Coronaviridae
Sub Famili	: Orthocoronavirinae
Genus	: Betacoronavirus
Sub Genus	: Sarbecovirus
Spesies	: *Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus* (Zhu N *et al*., 2020; Gorbalenya *et al*., 2020)



Sumber : https://doi.org/10.1128/mSystems.00245-20

Gambar 2.1. Struktur Virus SARS-CoV-2. (a) Ilustrasi dari struktur dan penampang virus SARS-CoV-2, (b) Mikrograf elektron transmisi partikel virus SARS-CoV-2 yang diisolasi dari pasien, dipindai oleh NIH NIAID Integrated Research Facility di Fort Detrick Maryland

Genom coronavirus terdiri dari 4 protein utama, yaitu :

a. *Spike* (S)

Protein S berkumpul menjadi *trimer* pada permukaan virus membentuk *corona* yang khas, atau seperti bentuk mahkota. Protein S adalah molekul yang berfungsi untuk pengikatan virus dan penetrasi virus. Dua domain S1 dari virus corona mengenali berbagai reseptor inang. Protein S pertama-tama mengikat reseptor pada permukaan sel inang melalui subunit S1 kemudian menggabungkan virus dan membran sel inang melalui subunit S2. Protein S menjadi penentu utama patogenitas coronavirus (Fang Li, 2016; Belouzard *et al.*, 2012).

b. *Membrane* (M)

Protein M merupakan protein membrane virion yang paling banyak. Protein M memiliki peran penting dalam perakitan virus, mengubah membran seluler menjadi tempat replikasi virus. Selain perannya dalam perakitan virus, protein M coronavirus diyakini memiliki fungsi dalam interaksi inang (protein M mengikat sel bagian luar maupun bagian dalam) (Neuman *et al.*, 2010).

c. *Envelope* (E)

Protein E pada coronavirus merupakan protein membrane integral kecil yang terlibat dalam siklus hidup virus, seperti perakitan virus, pembentukan tunas, pembentukan selubung virus, dan patogenitas (Schoeman & Fielding, 2019).

d. *Nucleocapsid* (N)

Protein N coronavirus memiliki peran penting dalam perakitan virus dan transkripsi RNA virus (Sheikh *et al*., 2020). Nukleokapsid coronavirus adalah protein struktural yang membentuk komplek ribonucleoprotein dengan RNA genomik, berinteraksi dengan membran virus selama perakitan virion. Dan memainkan peran penting dalam meningkatkan efisiensi transkripsi dan perakitan virus (Mc. Bride *et al*., 2014).

2. Coronavirus Disease (Covid-19)

a. Etiologi

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).

b. Epidemiologi

Wabah kluster pneumonia yang yang tidak diketahui penyebabnya terjadi di Wuhan, ibukota provinsi Hubei, Cina, sejak Desember 2019. Virus baru dari keluarga coronavirus diketahui setelah dilakukan isolasi dari pasien di Wuhan, selanjutnya, teridentifikasi sebagai penyebab pneumonia yang menular dengan cepat tersebut. WHO mengumumkan penyakit ini sebagai *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) dengan virus penyebabnya teridentifikasi sebagai *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) pada Februari 2020. Penyakit

ini kemudian menyebar ke seluruh bagian negara Cina dalam kurun waktu dua bulan (WHO, 2020).

WHO menyatakan COVID-19 sebagai pandemi global pada 11 Maret 2020, dan kasus pertama di Indonesia ditemukan pada awal Maret 2020 dengan peningkatan cepat yang telah mencapai lebih dari 28.000 kasus dan lebih dari 1.600 kematian pada awal Juni 2020. Peningkatan kasus kematian yang sangat signifikan di Indonesia mulai dari Juli 2021, sebanyak 1.000-1.500 orang dilaporkan meninggal setiap hari diakibatkan COVID-19 (Kemenkes, 2021).

c. Patogenesis

Reseptor utama SARS-CoV-2 adalah *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2). ACE2 banyak diekspresikan di dalam sel epitel alveolus paru-paru. Selain itu ACE2 juga ditemukan pada jantung, endotel pembuluh darah, ginjal, dan saluran gastrointestinal sehingga dapat terjadi manifestasi multi organ pada infeksi COVID-19 (Chen Y. *et al*., 2020; Qi F *et al*., 2020).

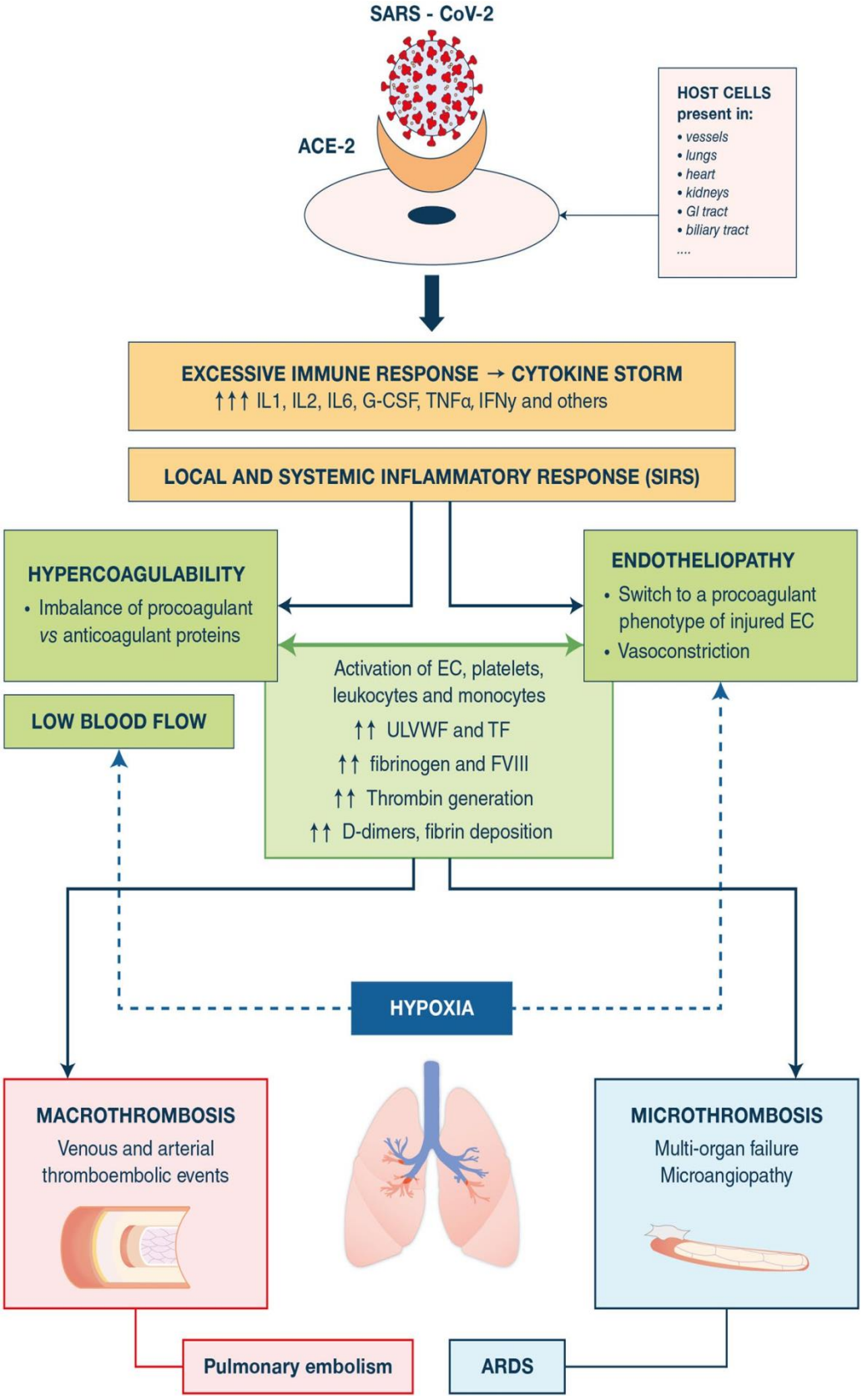
SARS-CoV-2 memasuki sel inang dengan mengikat *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE2). Agregasi di paru-paru oleh SARS-CoV-2 menyebabkan gangguan sel epitel dan endotel alveolus, bersama dengan infiltrasi sel-sel inflamasi menyebabkan munculnya sitokin-sitokin proinflamasi (IL-1β, IL-6, TNFα, dan lainnya). Pada pasien COVID-19 berat, respon imun ini dapat berlebihan dan menyebabkan badai sitokin sistemik yang mencetuskan terjadinya *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) (Joly BS *et al*., 2020).

Hipoksia terkait COVID-19 dapat menyebabkan vasokonstriksi dan penurunan aliran darah yang berkontribusi terhadap jejas endotel. Fenotip dasar antitrombotik dan antiinflamasi pada endotel dapat bergeser menjadi fenotip prokoagulan dan proinflamasi akibat hipoksia. Sitokin proinflamasi menginduksi jejas endotel yang mengakibatkan pelepasan *Ultra Large Von Willebrand Factor* (ULVWF) yang berperan dalam proses hemostasis. ULVWF berperan sebagai penghubung antara jejas endotel dan aktivasi trombosit. ULVWF memicu agregasi

trombosit dan inisiasi trombogenesis dalam mikrovaskulatur yang dapat menyebabkan terbentuknya mikrotrombus (Joly BS. *et al*,. 2020).

Monosit, neutrofil, trombosit, dan mikropartikel dalam sirkulasi akan menempel pada endotel yang teraktivasi, bersama dengan *Tissue Factor* (TF) dan *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs) akan menginisiasi koagulasi, akibatnya dihasilkan trombin yang berlebihan dan menyebabkan keadaan hiperkoagulasi (Joly BS. *et al*,. 2020).

Penyebab utama kematian pada pasien COVID-19 adalah kegagalan pernafasan progresif dan ARDS, diakibatkan kerusakan paru-paru yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Mikrotrombosis juga memiliki peranan penting dalam hal ini, selain mekanisme ARDS dan gagal nafas yang disebabkan oleh faktor inflamasi. Infeksi primer virus menyebabkan jejas endotel dan mengakibatkan tingginya produksi sitokin-sitokin proinflamasi. Keadaan hipoksia, jejas endotel, dan respon inflamasi berkelanjutan meningkatkan keadaan prokoagulan yang dapat menyebabkan terjadinya mikrotrombosis vaskular paru, yang memicu terjadinya ARDS dan gagal napas (Joly BS. *et al*,. 2020; Connors JM. *et al*,. 2020).



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

Gambar 2.2. Patogenesis koagulopati dan trombosis pada COVID-19

d. Penularan

SARS-CoV-2 merupakan zoonosis, sehingga terdapat kemungkinan virus berasal dari hewan dan ditularkan ke manusia. Perkembangan selanjutnya menunjukkan penularan dari manusia ke manusia, yang diprediksi melalui droplet dan kontak langsung. Hal ini sesuai dengan kejadian penularan dari pasien COVID-19 kepada petugas kesehatan yang merawatnya (PDPI, 2020).

Penyebaran SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia baik melalui kontak langsung atau droplet menjadi sumber penularan utama . Transmisi SARS-CoV-2 dari pasien COVID-19 terjadi melalui droplet yang keluar saat batuk atau bersin. CDC Ghuangzhou menemukan SARS-CoV-2 dari rumah pasien yang terkonfirmasi positif, sebagai bukti penularan kontak. Selain itu, virus hidup telah ditemukan dalam tinja sebagian besar pasien COVID-19, dan virus didalam tinja dapat bertahan hidup selama 1-2 hari pada suhu ruang. Namun penularan virus secara fekal-oral belum dapat dibuktikan. Selain itu, SARS-CoV-2 dapat menyebar di lingkungan yang tidak berventilasi dengan aerosol virus yang tinggi (Yu Han *and* Hailan Yang, 2020).

e. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis pasien COVID-19 mulai dari tanpa gejala, gejala ringan, penumonia, pneumonia berat, ARDS, sepsis hingga syok sepsis. 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: distres 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).

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 *imunocompromised* 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 (SpO_2) <90% pada udara kamar. Pasien anak dengan batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dar iberikut ini: - Sianosis sentral atau SpO_2<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	*Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS)	Onset: baru terjadi atau perburukan dalam waktu satu minggu. Pencitraan dada (CT scan toraks, atau ultra sonografi paru): opasitas bilateral, efusi pluera 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 mmHg $<PaO_2/FiO_2\leq$ 300 mmHg (dengan PEEP atau *continuous positive airway pressure* (CPAP) $\geq$5 cmH_2O, atau yang tidak diventilasi) • ARDS sedang: 100 mmHg $<PaO_2/FiO_2\leq$200 mmHg dengan PEEP $\geq$5 cmH_2O, atau yang tidak diventilasi) • ARDS berat: $<PaO_2/FiO_2\leq$100 mmHg dengan PEEP $\geq$5 cmH_2O, atau yang tidak diventilasi)

Sumber : https://infeksiemerging.kemkes.go.id

f. Diagnosa COVID-19

Diagnosis COVID-19 ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang (foto thorax dan pemeriksaan laboratorium). Anamnesis terutama gambaran riwayat perjalanan atau riwayat kontak erat dengan kasus terkonfirmasi atau bekerja di fasyankes yang merawat pasien COVID-19 atau berada dalam satu rumah atau lingkungan dengan pasien terkonfirmasi COVID-19 disertai gejala klinis dan komorbid (PDPI, 2020).

Pemeriksaan laboratorium untuk membantu menegakkan diagnosis COVID-19 :

1) Tes diagnostik cepat berbasis deteksi antigen

Tes diagnostik cepat (RDT) adalah salah satu cara mendeteksi adanya protein virus (antigen) COVID-19 pada sampel yang didapatkan dari saluran pernapasan seseorang. Jika konsentrasi

antigen sasaran pada sampel cukup, antigen tersebut akan mengikat antibodi tertentu yang terdapat pada strip dan akan menghasilkan tanda visual, biasanya dalam waktu 30 menit. Antigen yang terdeteksi hanya bisa diekspresikan saat virus aktif bereplikasi, yaitu pada fase akut atau tahap awal infeksi (WHO, 2020).

Beberapa faktor bisa mempengaruhi kinerja alat tes, seperti waktu mulai munculnya gejala penyakit, konsentrasi virus pada spesimen, kualitas spesimen yang diambil, cara pemrosesan spesimen, serta formulasi reagen pada alat tes. Selain itu, hasil positif palsu kemungkinan dapat terjadi jika antibodi pada strip uji juga bereaksi terhadap antigen virus selain COVID-19, seperti tipe coronavirus penyebab influenza. Jika alat tes untuk mendeteksi antigen yang dikembangkan atau dijual menunjukkan hasil yang baik, maka alat tes tersebut dapat digunakan untuk uji triase yang mampu mengidentifikasi pasien suspek COVID-19 secara cepat sehingga dapat mengurangi kebutuhan tes konfirmasi molekuler yang berbiaya besar (WHO, 2020).

Dengan keterbatasan data yang tersedia saat ini, WHO saat ini tidak merekomendasikan penggunaan tes diagnostik cepat berbasis deteksi antigen untuk perawatan pasien, tetapi sangat mendukung dilakukannya penelitian lanjutan untuk mengetahui kinerja dan potensi kegunaan diagnostiknya (WHO, 2020).

2) Tes diagnostik cepat berbasis deteksi antibodi

Jenis tes diagnostik cepat COVID-19 lain yang umum dipakai adalah tes untuk mendeteksi keberadaan antibodi di dalam darah orang yang diyakini telah terinfeksi COVID-19. Antibodi akan dihasilkan setelah beberapa hari atau minggu setelah terjadinya infeksi. Kekuatan respons tubuh menghasilkan antibodi bergantung pada beberapa faktor, seperti usia, tingkat keparahan penyakit, status nutrisi, dan pengobatan atau infeksi tertentu seperti HIV yang melemahkan sistem imun. Pada sebagian pasien COVID-19 yang terkonfirmasi melalui tes RT-PCR, respons antibodi dilaporkan

lemah, terlambat, atau tidak terjadi. Penelitian mengindikasikan sebagian besar pasien baru memberikan respons antibodi pada pekan kedua setelah timbulnya gejala. Hal ini berarti diagnosis infeksi COVID-19 berbasis respons antibodi baru bisa dilakukan pada fase pemulihan. Deteksi antibodi COVID-19 juga memiliki kemungkinan bereaksi silang dengan jenis coronavirus yang lain, sehingga memberikan hasil positif palsu (WHO, 2020).

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

3) Tes amplifikasi asam nukleat (NAAT)

Metode identifikasi dan konfirmasi laboratorium yang disarankan adalah pemeriksaan tes molekuler menggunakan *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) untuk mengekstraksi 2 gen SARS-CoV-2. Sampel uji yang dapat digunakan adalah dari swab nasofaring dan orofaring. Swab nasofaring dan orofaring yang diambil menggunakan swab dari dacron atau rayon bukan kapas (WHO, 2020).

g. Pencegahan

Untuk mencegah transmisi COVID-19, WHO merekomendasikan serangkaian tindakan komprehensif diantaranya:

1) Sesegera mungkin mengidentifikasi kasus suspek, melakukan tes, dan mengisolasi semua orang yang terinfeksi.
2) Mengidentifikasi dan mengarantina semua orang yang memiliki kontak erat dengan orang yang terinfeksi. Melakukan tes terhadap orang-orang yang menunjukkan gejala sehingga dapat diisolasi jika terinfeksi dan membutuhkan perawatan.

3) Selalu menggunakan masker kain dalam situasi-situasi tertentu, seperti saat berada di ruang publik dimana terjadi transmisi komunitas dan langkah-langkah pencegahan lain seperti penjagaan jarak fisik tidak memungkinkan.
4) Waspada terhadap kontak dan droplet untuk tenaga kesehatan yang merawat pasien suspek dan terkonfirmasi COVID-19, dan waspada terhadap airborne jika melakukan prosedur/tindakan yang menghasilkan aerosol.
5) Selalu menggunakan masker bagi tenaga kesehatan yang bekerja di area klinis, sepanjang shift kerjanya.
6) Selalu mencuci tangan, menjaga jarak fisik, dan menjalankan etiket batuk dan bersin.
7) Menghindari tempat-tempat yang ramai, tempat-tempat kontak erat, dan tertutup, dan tempat-tempat dalam ruangan dengan ventilasi yang buruk.
8) Selalu mengenakan masker kain saat berada di ruang tertutup yang dan memastikan ventilasi lingkungan yang baik di semua tempat tertutup, serta melakukan disinfeksi lingkungan yang tepat.

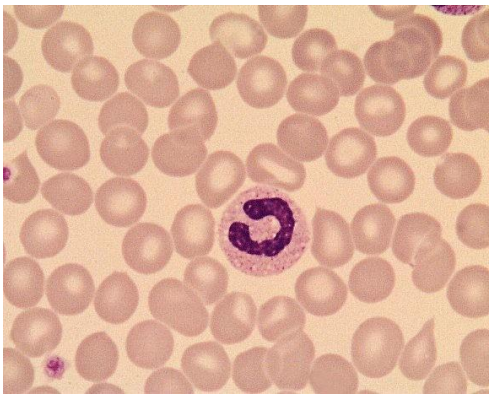
3. *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR)

Pemeriksaan hematologi merupakan salah satu pemeriksaaan penunjang yang penting untuk mendiagnostik dan menilai tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19. Kelainan hematologi yang diamati pada pasien COVID-19 sebagian besar meliputi leukositosis, neutrofilia dan limfopenia. Selain itu, sejumlah parameter hematologi juga ditemukan untuk memprediksi keparahan COVID-19, termasuk leukositosis dan neutrofilia (Lippi *and* Plebani, 2020).

a. Neutrofil

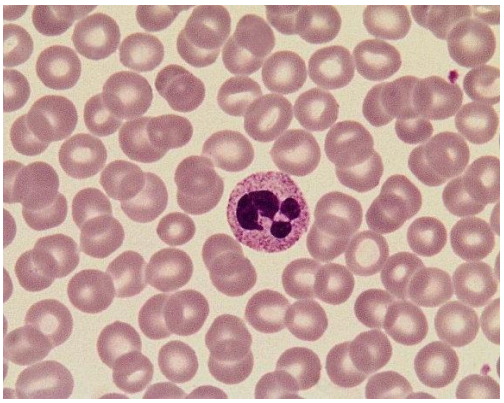
Neutrofil merupakan sel yang paling banyak (50-70%) di bandingkan sel leukosit yang lain. Terdapat dua macam neutrofil yaitu neutrofil batang (stab) dan neutrofil segmen. Neutrofil berukuran sekitar 14 µm, inti padat dengan bentuk batang seperti tapal kuda pada neutrofil batang dan inti padat dengan bentuk segmen (disebut juga lobus) pada

neutrofil segmen yang terdiri dari dua sampai lima lobus. Neutrofil mempunyai peran penting dalam garis depan pertahanan tubuh terhadap invasi zat asing. Neutrofil memfagosit bakteri dan dapat masuk ke dalam jaringan yang terinfeksi. Satu sel neutrofil dapat memfagosit 5-20 bakteri dan dapat hidup sekitar 6-10 jam (Nugraha, 2015).



Sumber : http//jurnal.unismus.ac.id

Gambar 2.3. Neutrofil batang (stab)



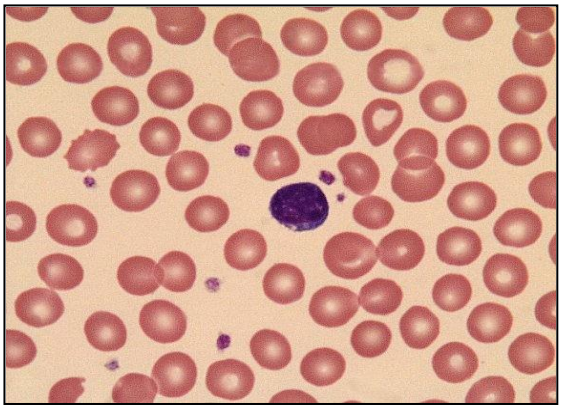
Sumber : http//jurnal.unismus.ac.id

Gambar 2.4. Neutrofil segmen

b. Limfosit

Terdapat dua jenis sel limfosit, yaitu limfosit T dan limfosit B. Limfosit T matang di dalam timus, sedangkan limfosit B matang pada sumsum tulang. Limfosit T dan limfosit B tidak dapat dibedakan dalam pewarnaan Giemsa, keduanya memiliki morfologi yang sama dengan bentuk bulat berukuran sekitar 12 µm, tidak bergranula, dan nukleus padat hampir menutupi semua bagian sel sehingga hanya menyisakan sedikit sitoplasma. Limfosit adalah sel-sel yang kompeten secara

imunologik karena kemampuannya dalam membantu fagosit dan jumlahnya mencapai 25-35%. Limfosit memiliki kemampuan spesifisitas antigen dan ingatan imunologik (Nugraha, 2015).



Sumber : http//jurnal.unismus.ac.id

Gambar 2.5. Limfosit

c. Fungsi *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR)

Parameter NLR dihitung dengan cara membagi jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit. Peningkatan jumlah neutrofil menunjukkan intensitas respon inflamasi, sedangkan penurunan jumlah limfosit menunjukkan kerusakan sistem kekebalan tubuh. Peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit menghasilkan nilai NLR yang tinggi. Pada pasien COVID-19 gejala berat dan kritis ditemukan nilai NLR yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan prognosis yang ringan. Hal ini menunjukkan potensi kondisi kritis. Untuk mendiagnosis Covid-19 nilai NLR mempunyai batas cut off yaitu 3,13 (Liu Y *et al*., 2020; Qin *et al*., 2020; Ma A *et al*., 2020; Liu J *et al*., 2020).

Neutrofil merupakan komponen utama leukosit yang secara aktif bermigrasi menuju sistem atau organ imunitas. Neutrofil mengeluarkan *Reactive Oxygen Species* dalam jumlah besar yang memicu kerusakan DNA sel sehingga menyebabkan virus bebas keluar dari sel. Kemudian *Antibody-Dependent Cell-Mediated Cell* dapat membunuh virus secara langsung dan memicu imunitas humoral. Neutrofil dapat dipicu oleh

faktor-faktor inflamasi yang berkaitan dengan virus, seperti IL-6, IL-8, faktor nekrosis tumor, *granulocyte machropage colony stimulating factor*, dan *interferon-gamma factors*, yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endothel. Selain itu, respon imun yang diakibatkan oleh virus terutama bergantung pada limfosit, dimana inflamasi yang sistemik secara signifikan menekan imunitas seluler, yang secara signifikan menurunkan kadar $CD4^+$ limfosit T dan meningkatkan $CD8^+$ supresor limfosit T. Oleh sebab itu, inflamasi yang dipicu oleh virus meningkatkan NLR (Yang *et al*., 2020).

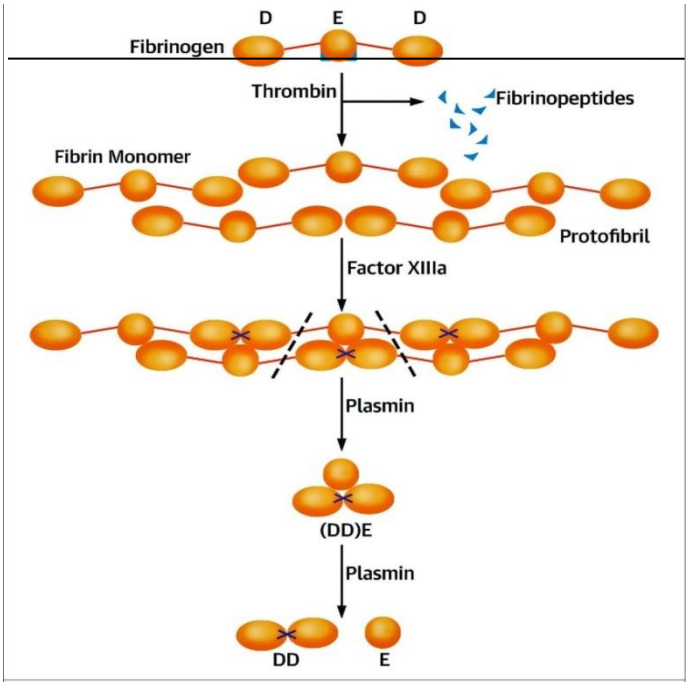
NLR yang tinggi didapatkan dari peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. Respon inflamasi dapat merangsang produksi neutrofil dan mempercepat apoptosis limfosit. Disregulasi pada respons sel imun mengakibatkan kelainan imunologis yang berperan penting terhadap derajat inflamasi yang disebabkan oleh virus. Dengan demikian, nilai NLR dapat digunakan untuk memprediksi status inflamasi. Peningkatan NLR dapat digunakan sebagai marker yang potensial untuk menilai faktor risiko COVID-19 (Liu Y *et al*., 2020).

Sejumlah pemeriksaan hematologi konvensional dapat digunakan sebagai biomarker untuk klasifikasi keparahan penyakit dan peringatan dini perkembangan penyakit COVID-19. Nilai NLR menunjukkan kinerja yang baik, yang tidak hanya dapat digunakan untuk diagnosis tetapi juga dapat menilai prognosis suatu penyakit, sedangkan limfosit hanya dapat digunakan untuk menilai diagnosis dan tidak memberikan perubahan signifikan selama beberapa hari perawatan (Fu *et al*., 2020).

4. D-dimer

Pada keadaan fisiologis, viskositas darah dipertahankan melalui fenomena koagulasi dan fibrinolisis. Perlukaan pada pembuluh darah karena berbagai sebab akan memicu proses koagulasi sehingga trombin yang dihasilkan akan merubah fibrinogen menjadi fibrin monomer. Fibrin monomer tersusun atas domain "E" dan dua domain "D". Agar terbentuk bekuan yang kuat untuk menghentikan perdarahan, tubuh melakukan proses ikatan silang dua domain "D" yang berdekatan dengan bantuan F XIIIa.

Selanjutnya proses fibrinolisis, plasmin mendigesti bekuan yang berasal dari fibrin dan fibrinogen menjadi fibrin(ogen) degradation product (FDP) sehingga tidak terjadi trombus yang menyumbat pembuluh darah. Hasil degradasi ikatan silang fibrin dikenal dengan sebutan D-dimer (Weitz *et al*., 2017).



Sumber : https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.024

Gambar 2.6. Proses pembentukan D-dimer

a. Fungsi Pemeriksaan D-dimer

D-dimer merupakan suatu fragmen yang diproduksi saat plasmin memecah fibrin untuk mengurai bekuan darah. Kecurigaan trombosis dapat ditandai dengan peningkatan kadar D-dimer dalam darah. Peningkatan D-dimer dapat ditemukan pada inflamasi, kehamilan, emboli paru, trombosis vena dalam, trombosis arteri, Disseminated Intravascular Coagulation (DIC), kanker, penyakit liver kronis, trauma, pembedahan, dan vaskulitis (Yao Y. *et al*., 2020).

Kadar D-dimer pada pasien dengan gejala klinis yang berat dilaporkan lebih tinggi dibandingkan pasien dengan gejala sedang atau ringan. Pada pasien dengan pneumonia berat menunjukkan hasil D-

dimer yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak atau dengan pneumonia yg ringan. Dapat disimpulkan bahwa D-dimer dapat membantu menilai tingkat keparahan dan morbiditas pasien COVID-19 (Ozen *et al*., 2020).

b. Prinsip Pemeriksaan D-dimer

Prinsip pemeriksaan D-dimer adalah dengan menggunakan antibodi monoklonal yang mengenali epitop pada fragmen D-dimer. Antibodi dengan afinitas tinggi terhadap D-dimer dilapiskan pada suatu dinding atau microliter well dan mengikat protein dalam plasma. Antibodi kedua ditambahkan dan jumlah substansi berlabel yang terikat secara langsung sepadan dengan D-dimer yang diukur.

c. Bahan Pemeriksaan D-dimer

Sampel darah vena dimasukkan kedalam vacutainer yang mengandung natrium citrat dengan perbandingan 9:1. Kemudian sampel disentrifugasi untuk mendapatkan supernatan untuk dilakukan pemeriksaan kadar D-dimer.

d. Nilai Rujukan D-dimer

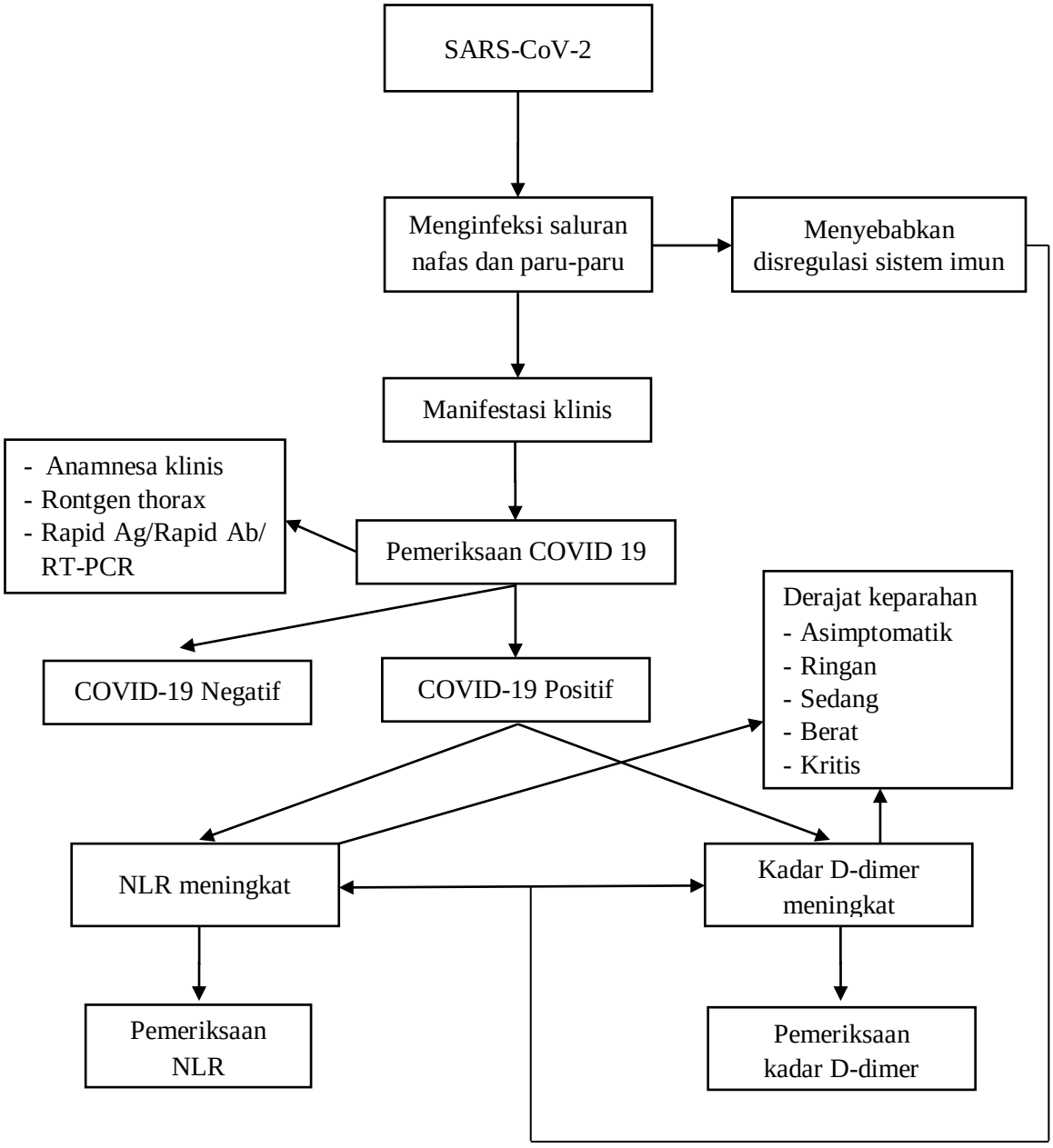
Hasil dibawah 500 ng/mL FEU menyingkirkan dugaan emboli paru dan DVT.

e. Penyakit-Penyakit yang Mempengaruhi Kadar D-dimer

Peningkatan D-dimer dalam darah merupakan penanda kecurigaan trombosis. Peningkatan D-dimer ditemukan pada trombosis vena dalam, emboli paru, trombosis arteri, DIC, kehamilan, inflamasi, kanker, penyakit liver kronis, trauma, pembedahan, dan vaskulitis (Yao Y at all., 2020)

B. Kerangka Teori

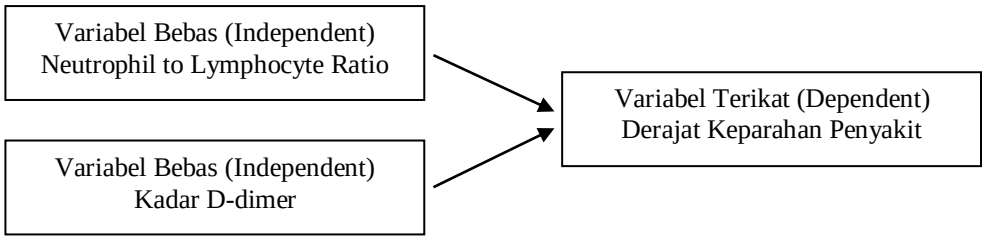
Berdasarkan tinjauan pustaka diatas, maka dapat dibuat kerangka teori sebagai berikut:



Sumber : (Chen Y, *et al*, 2020; Qi F, *et al*, 2020; Joly BS, *et al*, 2020; Connors JM, *et al*, 2020; Susilo, *et al*, 2020: Kemenkes, 2020; WHO, 2020; Lippi and Plebani, 2020; Nugraha, 2015; Liu Y, *et al*, 2020; Qin, *et al*, 2020; Ma, *et al*, 2020; Liu J, *et al*, 2020; Yang, *et al*, 2020; Weitz, *et al*, 2017; Ozen, *et al*, 2020)

Gambar 2.7. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah:

Ho : Tidak ada hubungan antara *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR) dan kadar D-dimer terhadap derajat keparahan penyakit pasien COVID-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Ha : Ada hubungan antara *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR) dan kadar D-dimer terhadap derajat keparahan penyakit pasien COVID-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.