

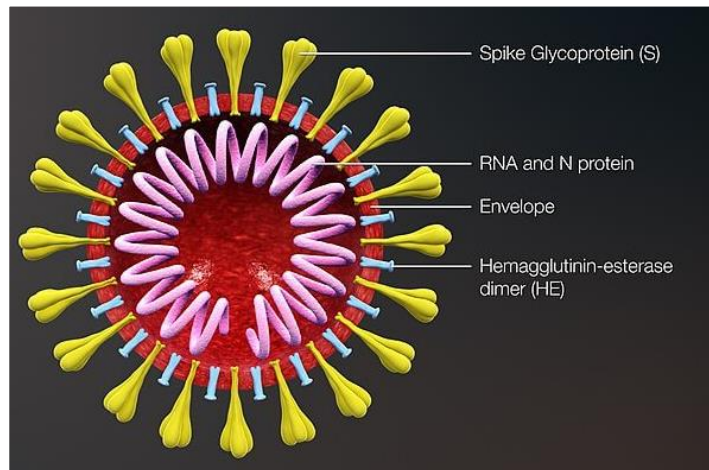
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. *Coronavirus*

Coronavirus ditemukan pada sekitar tahun 1960, dan pertama kali dilaporkan adalah *Coronavirus* yang menyebabkan penyakit *Infectious Bronchitis Virus* (IBV) pada ayam dan dua *Coronavirus* lainnya yang menginfeksi rongga hidung manusia penderita flu biasa. Selanjutnya kedua *Coronavirus* yang menginfeksi rongga hidung manusia penderita flu tersebut, masing-masing disebut human *Coronavirus* OC43. Sejak itu beberapa family *Coronavirus* yang berhasil diidentifikasi, antara lain: SARS CoV pada 2003, HCoV NL63 pada 2005, MERS-CoV pada 2012 dan 2019-nCoV (Virus 2019-nCoV tersebut sekarang dikenal dengan nama SARS-CoV-2) di Wuhan, Tiongkok pada 2019. Pada umumnya, SARS-CoV, HCoV NL63, MERS-CoV dan SARS-CoV-2) mengakibatkan infeksi berat pada saluran pernapasan manusia (Wasito & Wuryastuti, 2020).



(Sumber: Wikipedia, 2020)

Gambar 2.1. Struktur *Coronavirus*

Coronavirus merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. *Coronavirus* tergolong ordo Nidovirales, keluarga Coronaviridae. Coronaviridae dibagi dua subkeluarga dibedakan berdasarkan serotipe dan karakteristik genom (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2020). *Coronavirus* memiliki kapsul, partikel berbentuk bulat atau elips,

sering pleimorfik dengan diameter sekitar 50-200m. Semua virus ordo Nidovirales memiliki kapsul, tidak bersegmen, dan virus positif RNA serta memiliki genom RNA sangat panjang. 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* sehingga terjadi interaksi antara protein S dengan reseptornya di sel inang (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2020).

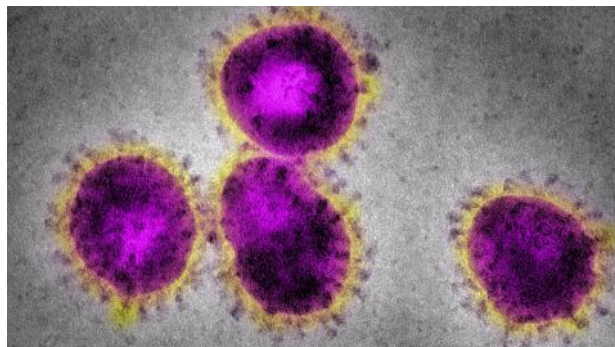
a. SARS-CoV-2

Virus SARS-CoV-2 merupakan *Coronavirus* jenis baru yang menyebabkan epidemi, dilaporkan pertama kali di Wuhan Tiongkok pada tanggal 31 Desember 2019. Analisis isolat dari saluran respirasi bawah pasien tersebut menunjukkan penemuan *Coronavirus* tipe baru, yang diberi nama oleh WHO COVID-19 (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2020). *Coronavirus* yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus betacoronavirus, umumnya berbentuk bundar dengan beberapa pleomorfik, dan berdiameter 60-140 nm. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *Coronavirus* yang menyebabkan wabah SARS pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*. Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) memberikan nama penyebab COVID-19 sebagai SARS-CoV-2 (Kemenkes RI, 2020).

1) Morfologi dan Fisiologi

SARS-CoV2, sama seperti *Coronavirus* yang lain, yang merupakan virus RNA positif untai tunggal, berselubung lipid bilayer, berbentuk bulat atau lonjong dengan ukuran 80-160 nm dengan tonjolan atau *spike* di permukaannya membentuk gambaran seperti mahkota atau *Corona* dalam bahasa Latin, sehingga disebut *Coronavirus*. Genom SARS-CoV-2 meliputi dua *untranslated regions* (UTR) pada ujung 5' dan 3' dan 11 *Open Reading Frames* (ORF) yang mengkode 16 nonstructural protein (nsp1-nsp16) sementara genom lainnya mengkode empat protein structural utama, yaitu

spike (S), *envelope* (E), *membrane* (M), dan *nukleokapsid* (N) (Yusra & Pangestu, 2020). Protein S (*Spike*) merupakan salah satu protein antigen utama virus dan merupakan struktur utama untuk penulisan gen. Protein S ini berperan dalam penempelan dan masuknya virus ke dalam sel host melalui interaksi antara protein S dengan reseptornya pada sel inang (Yuliana, 2020). Sedangkan protein E (*Envelope*) merupakan bagian terluar dari virus yang berperan dalam melindungi bagian *core* (inti) serta merupakan tempat melekatnya protein khusus yang nantinya akan berikatan dengan sel host, umumnya *envelope* tersusun atas molekul protein (Baharuddin & Rumpa, n.d.).



(Sumber: WHO, 2020)

Gambar 2.2. Gambaran mikroskopik *Coronavirus* menggunakan mikroskop elektron

Taksonomi dari *Coronavirus* ialah sebagai berikut:

Ordo : Nidovirales
 Famili : Coronaviridae
 Sub Famili : Orthocoronavirinae
 Genus : Betacoronavirus
 Subgenus : Sarbecovirus

2) Etiologi

Penyebab COVID-19 adalah virus yang tergolong dalam family *Coronavirus* yang dapat menyebabkan penyakit pada hewan atau manusia. Sebelum adanya COVID-19, ada 6 jenis *Coronavirus* yang dapat menginfeksi manusia, yaitu HCoV-229E (alphacoronavirus), HCoV-OC43 (betacoronavirus), HCoVNL63 (alphacoronavirus), HCoV-HKU1 (betacoronavirus), SARS-CoV (betacoronavirus), dan MERS-CoV

(betacoronavirus). *Coronavirus* yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus betacoronavirus, umumnya berbentuk bundar dengan beberapa pleomorfik, dan berdiameter 60-140 nm. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *Coronavirus* yang menyebabkan wabah SARS pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*. Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) memberikan nama penyebab COVID-19 sebagai SARS-CoV-2 (Kemenkes RI, 2020).

3) Patogenesis

Genom virus *Corona* mengandung empat protein structural: *Envelope* (E), *Membrane* (M), *Nucleocapsid* (N), dan *Spike* (S), virion *Coronavirus* adalah partikel yang diselimuti lapisan ganda lipid dengan ukuran yang bervariasi (80-160) yang dicirikan oleh beberapa ekstensi seperti paku 20 nm di permukaan dalam bentuk mahkota atau kelopak bunga. Pada inti virion, nukleokapsid dengan simetri icosahedral mengandung lapisan padat elektron dengan pusat yang jelas. Asam nukleat genomnya terdiri dari RNA positif berantai tunggal yang membutuhkan perantara siklus replikasi RNA negatif yang menghasilkan RNA pengkode protein subgenom serta RNA genom untuk perakitan virion. Inti juga menampilkan protein aksesori yang sangat berbeda diantara berbagai virus *Corona*.

Reseptor utama yang digunakan oleh *Coronavirus* untuk masuk ke dalam sel target adalah reseptor *Angiotensin-converting-Enzyme II* (ACE2), meskipun beberapa strain menggunakan reseptor alternatif lain seperti cd209L, yang mana memiliki afinitas yang lebih rendah (Docea dkk., 2020).

Dalam patogen infeksi virus *Corona*, peran penting dimainkan oleh amplitude kekebalan tubuh, misalnya tingkat interferon kanonik menghentikan sintesis protein atau bahkan menyebabkan kematian sel. Namun, intensitas respon imun dapat bervariasi, tergantung pada komorbiditas pasien lainnya, yang menjelaskan perannya dalam evolusi penyakit (Docea dkk., 2020).

4) Replikasi Virus

Proses replikasi *Coronavirus* dimulai saat virus masuk ke dalam sel hospes, lalu partikel virus melepas amplopnya dan genomnya masuk ke dalam sitoplasma sel hospes. Genom RNA *Coronavirus* mempunyai 5' *methylated cap* dan 3' *polyadenylated tail* yang memungkinkan RNA melekat pada ribosom untuk translasi. Translasi dalam genetika dan biologi molekuler adalah proses penerjemahan urutan nukleotida yang ada pada molekul mRNA menjadi rangkaian asam-asam amino yang menyusun polipeptida atau protein. Transkripsi dan translasi merupakan dua proses utama yang menghubungkan gen ke protein. Transkripsi adalah pembuatan RNA, terutama mRNA dengan menyalin sebagian berkas DNA oleh enzim RNA polymerase. Transkripsi merupakan bagian dari rangkaian ekspresi genetik (Wasito & Wuryastuti, 2020).

Genom *Coronavirus* juga mengodekan protein yang disebut *replicase* yang memungkinkan genom viral dibentuk menjadi salinan-salinan RNA yang baru menggunakan perangkat sel hospes. Replikasi merupakan proses protein yang pertama kali terbentuk. Sekali gen yang mengode replikasi sudah ditranslasi, proses translasi dihentikan oleh kodon *stop* (kodon atau kode genetik adalah deret nukleotida pada mRNA yang terdiri atas kombinasi tiga nukleotida berurutan yang menjadi asam amino tertentu sehingga seringkali disebut sebagai kodon triplet).

Hal tersebut dikenal dengan nama *nested transcript*, jika transkripsi mRNA hanya mengode satu gen disebut *monocistronic*. Protein nonstruktural *Coronavirus* mempunyai fungsi *proofreading* yang tidak dipunyai oleh RNA-dependent RNA polymerase (RdRp). Genom *Coronavirus* diperbanyak dan terbentuk *polyprotein* yang panjang dimana semua protein terlekat. *Coronavirus* mempunyai protein nonstruktural, yaitu protease yang mampu memecah protein. Proses ini merupakan bentuk ekonomi genetik yang memungkinkan virus mengode gen dalam jumlah banyak dengan sedikit nukleotida.

5) Cara Penyebaran SARS-CoV2

Coronavirus merupakan *zoonosis* (ditularkan antara hewan dan manusia). Penelitian menyebutkan bahwa SARS ditransmisikan dari kucing luwak

(*civet cats*) ke manusia dan MERS dari unta ke manusia. Adapun, hewan yang menjadi sumber penularan COVID-19 ini masih belum diketahui (Keputusan MenKes/413/2020, 2020). Namun sampai saat ini belum ditemukan fakta bahwa virus ini ditularkan melalui hewan ke manusia. Berdasarkan laporan terakhir ditemukan bahwa penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 atau yang disebut COVID-19 ini ditularkan dari manusia ke manusia (Wasito & Wuryastuti, 2020).

Penyebaran dari manusia ke manusia (*person to person*) terutama terjadi melalui saluran nafas. Organisasi kesehatan dunia, WHO menduga pola penyebaran ini mirip dengan SARS dan MERS, yaitu melalui droplet (Baharuddin & Rumpa, n.d.).

b. Pemeriksaan Laboratorium

COVID-19 adalah penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Baku emas pemeriksaan COVID-19 adalah dengan deteksi RNA virus melalui RT-PCR. Pemeriksaan lainnya meliputi pemeriksaan antibodi dan antigen (Yusra & Pangestu, 2020).

Pemeriksaan laboratorium COVID-19 juga diperiksa meliputi pemeriksaan virus langsung dan respon antibodi terhadap virus COVID-19. Pemeriksaan virus langsung meliputi pemeriksaan molekular dan pemeriksaan antigen virus (Yusra & Pangestu, 2020).

1) Pemeriksaan molekular

Baku emas diagnosis COVID-19 berdasarkan pada ditemukannya sekuens unik RNA virus dengan *Nucleic Acid Amplification Testing* (NAAT). Jenis NAAT yang paling umum dan sudah digunakan oleh CDC dan WHO adalah *real-Time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction* (rRT-PCR) dan amplifikasi asam nukleat *isothermal*. Pemeriksaan RT-PCR dapat dilanjutkan konfirmasi dengan sekuensing asam nukleat jika diperlukan, isolasi virus tidak direkomendasikan untuk prosedur diagnostik rutin.

Menurut panduan WHO, spesimen minimal yang harus diambil untuk pemeriksaan molekular adalah: spesimen saluran napas atas; swab atau bilasan nasofaring dan orofaring, dan atau spesimen saluran napas bawah; sputum (bila diproduksi) dan atau aspirat *endotrakeal* atau *bronchoalveolar*

lavage (BAL) pada pasien dengan penyakit pernapasan lebih berat. Pemeriksaan PCR COVID-19 juga dapat dilakukan dengan tes cepat molekuler (TCM). Terdapat dua jenis TCM, yaitu *mobile platforms* dan *facility-based platform* (Yusra & Pangestu, 2020).

2) Pemeriksaan antibodi COVID-19

Makna pemeriksaan berbasis imunologi untuk diagnosis dan pemantauan COVID-19 masih diperdebatkan. CDC Eropa, CDC AS dan WHO saat ini belum merekomendasikan pemeriksaan tersebut untuk diagnosis suspek COVID-19. Pada dasarnya kinetika respon antibodi terhadap SARS-CoV-2 masih belum jelas dipahami (Yusra & Pangestu, 2020).

3) Pemeriksaan antigen COVID-19

Berbeda dengan pemeriksaan antibodi, pemeriksaan antigen dapat digunakan untuk deteksi virus pada sampel dan mengetahui infeksi awal. Pemeriksaan antigen spesifik terhadap COVID-19, namun sensitivitas rapid test antigen kurang baik, terutama dengan tingkat virus yang rendah.

4) Panduan pemeriksaan laboratorium

Berikut adalah panduan pemeriksaan laboratorium untuk pemeriksaan pasien COVID-19 menurut Persatuan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia:

a) Skrining

(1) Pemeriksaan hematologi:

(a) Hitung limfosit absolut/*Absolute Lymphocyte Count* (ALC) < 1500/ μ L,

(b) *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) > 3,13,

(c) CRP > 10 mg/L,

(2) Pemeriksaan molekuler (TCM, Real Time PCR), atau

(3) Rapid test antigen/antibodi (bila pemeriksaan molekuler tidak tersedia).

b) Diagnosis

(1) Pemeriksaan hematologi:

(a) Hitung limfosit absolut/*Absolute Lymphocyte Count* (ALC) < 1500/ μ L,

(b) *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) > 3,13,

(c) CRP > 10 mg/L.

(2) Pemeriksaan molekuler (TCM, Real Time PCR), atau

(3) Kombinasi rapid test antibodi dan PCR (konvensional/TCM/Real Time PCR).

c) Pemantauan

(1) Pemantauan serial setiap 1-3 hari, disesuaikan kondisi klinis.

(2) Pemeriksaan laboratorium:

(a) Hematologi, meliputi pemeriksaan hemoglobin, jumlah leukosit, neutrophil, hitung limfosit absolut, *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR), jumlah trombosit,

(b) CRP (mg/L atau mg/dL), *procalcitonin*,

(c) Feritin (*acute phase reactant*),

(d) Analisa Gas Darah,

(e) Elektrolit,

(f) Pemeriksaan tambahan seperti pemeriksaan hemostasis (PT, APTT, D-Dimer), fungsi ginjal (ureum, kreatinin), fungsi hati (ALT, AST, LDH), serta pemeriksaan lainnya sesuai komorbid, misal glukosa darah untuk pasien Diabetes Mellitus (DM) dan PCR (Konvensional/TCM/Real Time PCR).

d) Surveilans/*Contact Tracing*

Pemeriksaan Laboratorium:

Kombinasi rapid test antibodi dan PCR (Konvensional/TCM/Real Time RT-PCR).

2. Tingkat Keparahan Penyakit

Menurut WHO, tingkat keparahan pasien COVID-19 diklasifikasikan sebagai berikut ((WHO), 2020):

Tabel 2.1. Klasifikasi Tingkat Keparahan COVID-19 Berdasarkan WHO

Klasifikasi	Kriteria
Penyakit ringan	Pasien bergejala yang memenuhi definisi kasus COVID-19 tanpa bukti pneumonia virus maupun hipoksia. Kebanyakan

	<p>orang mengalami demam (83–99%), batuk (59–82%), kelelahan (44–70%), anoreksia (40–84%), sesak napas (31–40%), mialgia (11–35 %). Gejala non-spesifik lainnya, seperti sakit tenggorokan, hidung tersumbat, sakit kepala, diare, mual dan muntah, juga telah dilaporkan. Kehilangan penciuman (anosmia) atau hilangnya rasa (ageusia) sebelum timbulnya gejala pernapasan juga telah dilaporkan.</p>
<p>Penyakit sedang (Radang paru-paru)</p>	<p>a. Remaja atau dewasa dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, dyspnoea, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat, termasuk $SpO_2 \geq 90\%$ di udara kamar.</p> <p>b. Anak dengan tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sesak napas + napas cepat dan/atau dada terengah-engah) dan tidak ada tanda pneumonia berat. Napas cepat (dalam napas/menit): <2 bulan: ≥ 60; 2–11 bulan: ≥ 50; 1–5 tahun: ≥ 40.</p> <p>c. Sedangkan diagnosis dapat ditegakkan atas dasar klinis; pencitraan dada (radiografi, CT scan, ultrasound) dapat membantu diagnosis dan mengidentifikasi atau menyingkirkan komplikasi paru.</p>
<p>Penyakit berat (Pneumonia berat)</p>	<p>a. Remaja atau dewasa dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, dispnea, napas cepat) ditambah salah satu dari berikut ini: frekuensi napas > 30 napas / menit; gangguan pernapasan parah; atau $SpO_2 < 90\%$ di udara kamar.</p> <p>b. Anak dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas) + setidaknya satu dari berikut ini: Sianosis sentral atau $SpO_2 < 90\%$; gangguan pernapasan berat (misalnya napas cepat, mendengus, dada tertarik sangat berat); tanda bahaya umum: ketidakmampuan untuk menyusui atau minum, lesu atau tidak sadar, atau kejang, napas cepat (dalam napas / menit): <2 bulan: ≥ 60; 2–11 bulan: ≥ 50; 1–5 tahun: ≥ 40.</p> <p>c. Sedangkan diagnosis dapat ditegakkan atas dasar klinis; pencitraan dada (radiografi, CT scan, ultrasound) dapat membantu diagnosis dan mengidentifikasi atau menyingkirkan komplikasi paru.</p>
<p>Penyakit kritis</p>	<p>a. Serangan: dalam waktu 1 minggu setelah gangguan</p>

ADRS (<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>)	<p>klinis yang diketahui (yaitu pneumonia) atau gejala pernapasan baru atau yang memburuk.</p> <p>b. Pencitraan dada: (radiografi, CT scan, atau ultrasonografi paru): kekeruhan bilateral, tidak sepenuhnya dijelaskan oleh kelebihan volume, kolaps lobar atau paru, atau nodul.</p> <p>c. Asal infiltrat paru: gagal pernapasan tidak sepenuhnya dijelaskan oleh gagal jantung atau kelebihan cairan. Perlu penilaian yang objektif (misalnya ekokardiografi) untuk menyingkirkan penyebab hidrostatis infiltrat/edema jika tidak ada faktor risiko.</p> <p>d. Gangguan oksigenasi pada orang dewasa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ARDS ringan: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (dengan PEEP atau $\text{CPAP} \geq 5 \text{ cmH}_2 \text{O}$ HAI). 2. ARDS sedang: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (dengan $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2 \text{O}$ HAI). 3. ARDS parah: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (dengan $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2 \text{O}$ HAI).
Penyakit kritis (Sepsis)	<p>Dewasa: disfungsi organ akut yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respon host yang tidak teratur terhadap infeksi yang dicurigai atau terbukti. Tanda-tanda disfungsi organ antara lain: perubahan status mental, sulit atau cepat bernapas, saturasi oksigen rendah, dikurangi pengeluaran urine, denyut jantung cepat, denyut nadi lemah, ekstremitas dingin atau rendah tekanan darah, bintik-bintik kulit, bukti laboratorium koagulopati, trombositopenia, asidosis, laktat tinggi, atau hiperbilirubinemia.</p>
Penyakit kritis (Syok septik)	<p>Dewasa: hipotensi persisten meskipun resusitasi volume, membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan $\text{MAP} \geq 65 \text{ mmHg}$ dan kadar laktat serum $> 2 \text{ mmol / L}$.</p>

(Sumber: WHO, 2020)

Tingkat keparahan dari COVID-19 juga dinilai berdasarkan *The Fifth Revised Trial Version of the Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis dan Treatment Guidance*. Bagi yang memenuhi kriteria sebagai berikut, didefinisikan sebagai tipe yang berat yaitu distress pernafasan dengan laju

napas lebih dari 30 kali per menit; saturasi oksigen $\leq 93\%$ dalam keadaan istirahat; tekanan parsial oksigen darah arteri (PaO_2)/konsentrasi oksigen (FiO_2) ≤ 300 mmHg. Beberapa kasus yang berat memiliki kormobid seperti hipertensi, diabetes, gagal jantung dan insufisiensi renal (Amanda, 2020).

3. NLR (*Neutrophil-Lymphocyte Ratio*)

Inflamasi disebabkan salah satunya oleh karena infeksi respon inflamasi berkontribusi terhadap respon imun adaptif yang lemah, sehingga mengakibatkan ketidakseimbangan respon imun. Oleh karena itu, biomarker yang beredar dapat mempresentasikan status inflamasi dan kekebalan yang berguna sebagai prediktor potensial untuk prognosis pasien COVID-19 (Yang dkk., 2020).

a. Neutrofil

Neutrofil merupakan salah satu jenis leukosit yang berukuran 12-15 μm , berbentuk bulat dan berbatas tegas. Inti berlobus 2 sampai 5, dihubungkan satu sama lain oleh benang kromatin. Dalam keadaan normal jumlah neutrofil berkisar antara 50-65% atau $2,5-6,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Riswanto, 2013).

Fungsi utama neutrofil adalah sebagai fagositosis yang pada umumnya terjadi dalam infeksi bakteri. Neutrofil merupakan bentuk pertahanan tubuh yang utama untuk melawan bakteri maupun virus. Populasi neutrofil di sepanjang permukaan endotel pembuluh darah (*marginating pool*) dapat dengan cepat berubah seiring terjadinya stress atau infeksi (Kiswari, 2014).

Neutrofil yang merupakan komponen utama dari leukosit secara aktif akan bermigrasi menuju sistem atau organ imunitas (Amanda, 2020). Peningkatan jumlah neutrophil biasanya merupakan reaksi terhadap infeksi, inflamasi, trauma atau operasi, disebabkan oleh peningkatan produksi oleh sumsum tulang, sedangkan penurunannya dapat disebabkan oleh tidak memadainya produksi oleh sumsum tulang atau bisa disebabkan oleh penghancuran di perifer, misalnya penghancuran imun yang diinduksi obat atau penyimpanan yang abnormal (Bain, 2018).

Dalam keadaan infeksi neutrofil akan aktif bergerak dan sejumlah besar dapat berkumpul di tempat jaringan cedera dalam waktu yang singkat. Sel-sel

ini kemudian tertarik ke tempat cedera dan peradangan oleh suatu proses yang disebut kemotaksis. Produk-produk mikroba, produk cedera jaringan dan banyak protein plasma dapat menimbulkan efek kemotaktik pada neutrofil. Neutrofil merupakan lini pertama pertahanan tubuh apabila jaringan rusak atau ada benda asing masuk ke dalam tubuh. Fungsi sel-sel ini berkaitan erat dengan fungsi sistem pertahanan tubuh yang lain termasuk pembentukan antibodi (immunoglobulin) dan pengaktifan sistem komplemen. Interaksi sistem-sistem ini dengan neutrofil meningkatkan kemampuan sel ini melakukan fagositosis dan menguraikan beragam partikel. Neutrofil mampu mengeluarkan enzim ke dalam sitoplasmanya sendiri untuk menghancurkan bahan yang tertelan atau difagositosis, dan neutrofil juga dapat mengeluarkan enzim-enzim ke lingkungan sekitarnya, sehingga dalam keadaan infeksi atau terjadinya peradangan jumlah neutrofil akan meningkat. Selanjutnya neutrofil juga dapat mematkan sel-sel yang terikat antibodi melalui suatu proses yang disebut dengan *Antibody-Dependent Cellular Toxicity* atau ADCC, sitotoksitas sel dependen-antibodi (Sacher & McPherson, 2004).

Peningkatan jumlah neutrofil absolut (disebut neutrofilia) sebagian besar disebabkan oleh penyakit infeksi yang bahkan disebabkan oleh virus sekalipun dan penyebab lainnya disebabkan karena adanya peradangan (Kiswari, 2014). Keadaan patologis yang menyebabkan terjadinya peningkatan neutrofilia antara lain infeksi akut baik lokal maupun sistemik serta radang atau inflamasi pada pasien pneumonia (Riswanto, 2013). Pada pasien terkonfirmasi positif COVID-19, neutrofil juga akan mengalami peningkatan, seperti penelitian yang dilakukan oleh Liu et. al. tentang *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, a Critical Predictor for Assessment of Disease Severity in Patients with COVID-19*, bahwa terjadi peningkatan jumlah neutrofil pada 78,3% dari total keseluruhan pasien dengan kategori parah dan 18,8% dari total keseluruhan pasien dengan kategori tidak berat (Y. Liu dkk., 2020).

Pada infeksi COVID-19, neutrofil akan bergerak secara aktif dan bermigrasi menuju sistem atau organ imunitas, dan selanjutnya neutrofil akan mengeluarkan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dalam jumlah besar yang

kemudian menginduksi kerusakan dari DNA sel dan menyebabkan virus bebas keluar dari sel, sehingga AADC (*Antibody-Dependent Cell-Mediated Cell*) dapat langsung membunuh virus secara langsung dan memicu imunitas humoral (Yang dkk., 2020). Oleh karena itu dalam keadaan infeksi, jumlah neutrofil akan mengalami peningkatan.

b. Limfosit

Limfosit merupakan jenis leukosit terbanyak kedua setelah neutrofil yakni dengan jumlah persebaran sekitar 20-40% dari total leukosit. Ada dua macam limfosit yang dibedakan berdasarkan ukurannya, yakni limfosit besar dan limfosit kecil. Limfosit kecil berukuran 7-10 μm dan berbentuk bulat, dengan inti sel yang bulat dan menutupi sebagian besar ruang sel, kromatin padat dan inti berwarna ungu, sitoplasma biru dan tidak bergranula, sedangkan limfosit besar berukuran 10-15 μm bentuknya bulat atau irregular, inti sel bulat, kadang eksentrik, kromatin padat dan berwarna ungu, sitoplasma luas berwarna biru pucat. Limfosit granular yang berukuran lebih besar ini merupakan limfosit sitotoksik pembunuh alamiah dan mencerminkan sel yang aktif dan terangsang antigen (Riswanto, 2013).

Peningkatan jumlah limfosit dapat disebabkan peningkatan produksi limfosit atau gangguan distribusi dalam tubuh, sedangkan penurunan jumlah limfosit dapat disebabkan oleh defisiensi imun hereditier dan didapat atau dapat juga disebabkan karena adanya respon terhadap penyakit, pembedahan maupun trauma (Bain, 2018).

Limfosit berperan dalam komponen esensial pada sistem pertahanan imun yang fungsi utamanya adalah berinteraksi dengan antigen dan menimbulkan respon imun. Respon imun ini mungkin humoral, dalam bentuk produksi antibodi, diperantarai oleh sel dan disertai dengan pengeluaran berbagai limfokin oleh limfosit atau sitotoksik yang disertai dengan pembentukan limfosit pembunuh sitotoksik. Dalam sirkulasi limfosit akan membentuk fraksi yang kecil (<5%) dari seluruh kompartemen limfosit. Terdapat dua subtipe utama, yakni limfosit-T dan limfosit-B, yang masing-masing melakukan fungsi imunologik sendiri. Limfosit-T berperan dalam imunitas

selular dan memodulasi responsivitas imun. Limfosit-B terutama bertanggung jawab untuk imunitas humoral dan pembentukan antibodi.

Limfositopenia merupakan ciri yang signifikan dari pasien COVID-19 pada pasien kritis dan dalam Hu dkk (2020) Gu dkk., menyatakan bahwa terjadinya limfositopenia disebabkan oleh penghancuran komponen sitoplasma setelah invasi yang ditargetkan oleh partikel virus, bahkan limfositopenia terjadi pada pasien yang terinfeksi MERS-CoV dan mungkin disebabkan oleh apoptosis limfosit (Hu dkk., 2020), oleh karena itu Peningkatan jumlah limfosit dapat disebabkan peningkatan produksi limfosit atau gangguan distribusi dalam tubuh, sedangkan penurunan jumlah limfosit dapat disebabkan oleh defisiensi imun hereditier dan didapat atau dapat juga disebabkan karena adanya respon terhadap penyakit, pembedahan maupun trauma (Bain, 2018).

Pada pasien COVID-19, salah satu kelainan laboratorium yang umum ditemukan antara lain penurunan jumlah limfosit absolut, yang bahkan penurunannya terjadi pada pasien dengan kategori klinis tidak parah dan parah (L. Liu dkk., 2020).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Liu et. al. tentang *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, a Critical Predictor for Assessment of Disease Severity in Patients with COVID-19*, terjadi penurunan jumlah limfosit pada 85,9% dari total jumlah pasien dengan kategori parah dan 35,6% dari total jumlah pasien dengan kategori tidak parah (L. Liu dkk., 2020). Hal ini membuktikan bahwa penurunan jumlah limfosit memiliki hubungan yang bermakna dengan keparahan COVID-19.

c. Pemeriksaan NLR (*Neutrophil-Lymphocyte Ratio*)

NLR (*Neutrophil-Lymphocyte Ratio*) atau Rasio Neutrofil-Limfosit adalah sebuah parameter pemeriksaan laboratorium sederhana yang digunakan untuk menilai status inflamasi dari subjek yang diperiksa. NLR juga berperan sebagai faktor prognostik yang kuat pada beberapa jenis kanker, atau sebagai prediktor dan penanda inflamasi/infeksi patologi dan pasca operasi komplikasi (Forget dkk., 2017). Peningkatan NLR dikaitkan dengan hasil klinis yang buruk pada penyakit jantung dan beberapa keganasan. Pada

pemeriksaan hematologi yang menggunakan parameter NLR, jumlah neutrofil mencerminkan peradangan, sedangkan jumlah limfosit yang lebih rendah mencerminkan malnutrisi serta status inflamasi yang terjadi (Biyik dkk., 2013).

NLR dapat dihitung dengan membagi jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit absolut atau dapat dihitung menggunakan rumus sederhana berikut:

$$\text{NLR} = \frac{\text{Absolute Neutrophil Count (ANC)}}{\text{Absolute Lymphocyte Count (ALC)}}$$

Peningkatan NLR diketahui berhubungan dengan keparahan dari suatu penyakit dan dapat dipertimbangkan sebagai biomarker yang independent untuk mengindikasikan *outcome* yang buruk. Pemeriksaan NLR menunjukkan adanya respon inflamasi sistematis yang secara luas digunakan sebagai penentu prognosis dari pasien dengan pneumonia oleh karena virus (Amanda, 2020).

Menurut Yang dkk., dalam (Amanda, 2020) peningkatan nilai NLR diawali dengan proses dimana neutrofil mengeluarkan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dalam jumlah besar yang menginduksi kerusakan dari DNA sel dan menyebabkan virus bebas keluar dari sel. Kemudian AADC (*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 interleukin-6, interleukin-8, faktor nekrosis tumor, *granulocyte colony stimulating factor*, dan interferon-gamma factors yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endothel. Di samping itu, respon imun manusia yang diakibatkan oleh virus terutama bergantung pada limfosit, dimana inflamasi yang 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 rasio neutrofil-limfosit. Peningkatan rasio neutrofil-limfosit memicu progresivitas COVID-19.

Ketika mikroorganisme patogen menyerang tubuh, sel-sel kekebalan cenderung dengan cepat berkumpul secara kimiawi ke tempat infeksi dan kemudian memainkan peran sebagai bentuk pertahanan terhadap tubuh dan

meregulasi kekebalan tubuh. Ketika neutrofil tubuh berkurang secara signifikan, kekebalan tubuh terganggu dan dengan demikian resiko infeksi meningkat secara signifikan. Limfosit adalah sel efektor utama dari respon imun manusia. Jumlah limfosit dalam tubuh berhubungan erat dengan kekebalan tubuh dan sistem pertahanan terhadap mikroorganisme patogen dan berkorelasi negatif dengan derajat inflamasi (Imran dkk., 2020). Saat respon imun manusia yang dibuat oleh limfosit dipicu oleh infeksi virus, maka infeksi sistemik akan menekan kekebalan seluler, selanjutnya *Coronavirus* mungkin akan bekerja pada limfosit terutama Limfosit T, total limfosit, CD4 + T, CD8 + T, sel B dan sel NK menurun pada pasien COVID-19 dan kasus yang parah memiliki kadar sel ini lebih rendah dari kasus ringan. Oleh karena itu limfositopenia terkait dengan inflamasi yang diinduksi *Coronavirus* sehingga meningkatkan nilai NLR (Nalbant, 2020).

Pada dasarnya NLR mencakup dua jenis sub tipe leukosit yang mencerminkan keseimbangan antara tingkat jumlah neutrofil dan limfosit tubuh serta derajat peradangan sistemik. Lebih tepatnya ini mencerminkan keseimbangan antara tingkat keparahan peradangan dan status kekebalan tubuh dan dengan demikian NLR dianggap penting dari respon inflamasi sistemik (Imran dkk., 2020). Oleh karena itu pemeriksaan laboratorium yang sederhana seperti pengukuran rasio neutrofil-limfosit diketahui dapat digunakan sebagai faktor untuk menentukan prognosis dari pasien dalam berbagai situasi klinis (Lee dkk., 2020). Peningkatan rasio neutrofil-limfosit diketahui berhubungan dengan keparahan dari suatu penyakit dan dapat dipertimbangkan sebagai *biomarker* yang independen untuk mengindikasikan *outcome* yang buruk (Amanda, 2020). Selain murah pemeriksaan NLR mudah dilakukan di laboratorium.

4. Hubungan Tingkat Keparahan dengan Nilai NLR (*Neutrophil Lymphocyte Ratio*) pada Pasien COVID-19

Sebagian besar kasus COVID-19 tergolong ringan/moderat, hanya 13,8% yang berat dan hanya 4,7% yang sakit kritis. Hasil laboratorium yang berhubungan bermakna dengan keparahan COVID-19 adalah peningkatan LDH, CRP, D-dimer, dan IL-6 serta penurunan trombosit dan jumlah limfosit.

Namun berbagai studi juga meneliti kombinasi atau rasio dari berbagai parameter laboratorium dan indeks laboratorium yang ditemukan paling bermakna untuk prediksi keparahan adalah NLR atau *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (Yusra & Pangestu, 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Imran dkk., tentang *NLR-Marker of COVID-19 Pneumonia Severity* menyatakan bahwa NLR dapat digunakan sebagai sinyal peringatan dini untuk infeksi COVID-19 yang memburuk dan dapat memberikan dasar yang objektif untuk identifikasi awal dan manajemen pneumonia COVID-19 yang parah (Imran dkk., 2020). Studi lain yang dilakukan oleh Kong dkk., (2020) tentang *Higher Level of Neutrophil-to-Lymphocyte is Associated with Severe COVID-19* menyatakan bahwa dari 210 pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Pusat Wuhan, 87 diantaranya didiagnosis sebagai kasus parah, dengan NLR rata-rata pada kelompok yang parah lebih tinggi daripada kelompok ringan, dan dengan demikian NLR menjadi faktor resiko awal yang mempengaruhi prognosis pasien dengan penyakit COVID-19 berat. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nilai NLR berhubungan dengan luaran klinis pasien COVID-19 dan peningkatan nilai NLR dapat dijadikan parameter prognostik independen untuk pasien dengan infeksi COVID-19.

B. Hipotesis

H_0 : Tidak ada hubungan antara tingkat keparahan dengan nilai NLR (*Neutrophil-Lymphocyte Ratio*) pada pasien COVID-19 yang dikaji secara studi pustaka.

H_1 : Ada hubungan antara tingkat keparahan dengan nilai NLR (*Neutrophil-Lymphocyte Ratio*) pada pasien COVID-19 yang dikaji secara studi pustaka.

C. Variabel Penelitian

