

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Telaah Pustaka

##### 1. *Virus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*

*Virus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* adalah virus penyebab penyakit Coronavirus Disease 2019 (Covid-19), yang merupakan penyakit infeksi saluran pernafasan akut parah (Putra dan Fitriani,2021).

##### a) Taksonomi Corona Virus :

Corona Virus termasuk dalam

Kingdom : Riboviria

Ordo : Nidoverales

Subordo : Cornidovirineae

Famili : Coronaviridae

Subfamili : Orthocoronavirinae

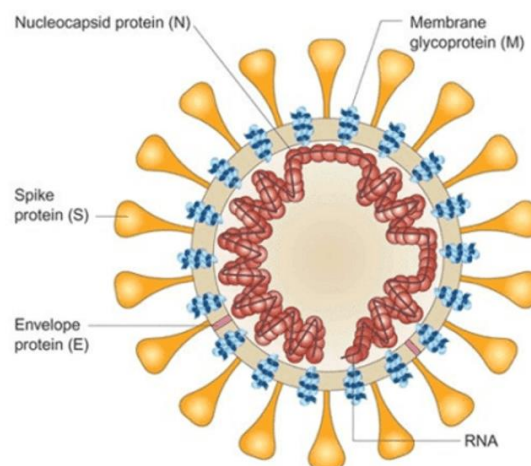
Genus : Betacoronavirus

Subgenus : Sarbecovirus

Spesies : Severe acute respiratory syndrome-SARS-related coronavirus (Chen dkk, 2020).

## b) Karakteristik SARS-CoV-2

Coronavirus merupakan virus RNA rantai tunggal, kapsul diameter 60-140 nm, memiliki ukuran 27-32 kb dengan jumlah open reading frames (orf) 6-11. Genom SARS-CoV-2 menyerupai genom coronavirus lain dan mempunyai minimal 10ORF. Empat protein utama struktural terdiri atas spike surface glycoprotein (S), small envelope protein E, matrix protein (M) dan nucleocapsid protein (N) seperti pada gambar dibawah ini.



Gambar 1. Struktur SARS-Cov2

Protein S berperan penting pada ikatan terhadap reseptor pada sel inang dan selanjutnya terjadi antara virus dan sel membrane inang sehingga virus dapat masuk kedalam sel inang. SARS-CoV dan SARS-CoV-2 menggunakan angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) sebagai reseptor utama dengan menggunakan enxyme protease agar virus dapat masuk seluruhnya dalam sel.

Protein M merupakan protein structural paling besar dan memiliki 3 domain transmembrane yang membentuk virion, menjaga lengkungan membrane dan berikatan dengan nukleokapsid. Protein E merupakan protein structural paling kecil. Protein E diekspresikan dalam jumlah besar pada sel terinfeksi tetapi hanya sebagian kecil yang masuk ke dalam virion selama proses replikasi. Protein E berperan dalam pembentukan dan pelepasan virus serta terlibat pembentukan dan pelepasan virus serta terlibat pada pathogenesis virus. Protein N mempunyai fungsi utama mengikat genom RNA coronavirus dan terlibat proses replikasi (Hernaningsih, 2021).

c) Patogenesis SARS-CoV-2

Virus SARS-CoV2 menginfeksi saluran pernapasan bagian bawah dan menyebabkan pneumonia, dengan gejala yang tampak lebih ringan daripada SARS atau MERS, tetapi akhirnya menjadi penyakit hiperinflamasi yang mematikan dan disfungsi pernapasan (Chen dkk, 2020). Penularan covid-19 terjadi melalui droplet, air liur, tetesan atau lender saluran pernafasan akibat batuk dan bersin. Penyakit Covid-19 ini memiliki masa inkubasi, masa inkubasi rata-rata 5-7 hari. Setelah masa inkubasi biasanya penyakit ini muncul sebagai penyakit pernafasan dengan batuk, sakit kepala, myalgia dan beberapa gejala Pencernaan (Huang, C. dkk, 2020). Organ utama yang diserang virus ini adalah paru-paru. SARS-CoV-2 menggunakan reseptor sel ACE2 (angiotensin-converting-enzyme-2) untuk menginfeksi manusia.

Mekanisme SARS-CoV-2 ini bekerja dengan mengikat angiotensin converting enzyme 2(ACE2) (Kuswandi,2022). ACE2 banyak ditemukan diparu-paru (Fang, M dkk, 2012). SARS-CoV-2 masuk kedalam sel dan mengikat angiotensin-converting enzyme 2 yang diekspresikan di sel epitel pernafasan dan sel epitel lainnya, termasuk sel endotel. Replikasi virus yang tidak terkendali memicu respon host berlebihan yang ditandai dengan inflamasi dan gangguan koagulasi. Gangguan koagulasi dapat menyebabkan hiperkoagulasi yang ditandai dengan thrombosis vena dan arteri serta disfungsi multiorgan (Hernaningsih, 2021).

Mekanisme infeksi SARS-CoV-2 yang menghubungkan antara disregulasi inflamasi dan koagulasi yaitu SARS-Co-V-2 masuk kedalam sel epitel pernafasan mengikat ACE2. Virus akan mencetuskan respon inflamasi sehingga menimbulkan badai sitokin yang ditandai dengan adanya sitokin proinflamasi antara lain interleukin 1 $\beta$  (IL-1  $\beta$ ), IL-2, IL-6, TNF (*tumor necrosis factor*) dan GM-CSF (*granulocyte-makrofag colony-stimulating factor*). Sitokin proinflamasi dan infeksi SARS-CoV-2 di endotel menyebabkan hiperkoagulasi dengan mengaktifkan prokkoagulan seperti TF (*tissue factor*), *p-selectin*, factor VIII, fibrinogen dan *factor von Willebrand* dan menginaktivasi antikoagulan. Serta memodulasi fibrinolysis dengan meningkatkan ekspresi PAI-1 serta rekrutmen leukosit. Sehingga

kondisi hipoksia dan imobilisasi pasien covid-19 dapat memicu thrombosis.

d) Perjalanan Infeksi SARS-CoV-2

Perjalanan infeksi SARS-CoV-2 terdiri atas 3 tahap,

1) Tahap 1: Asimptomatik (1-2 hari pertama infeksi)

Virus SARS-CoV-2 yang hidup terikat dengan sel epitel dan mulai bereplikasi. ACE-2 merupakan reseptor utama bagi SARS-CoV-2. Virus pada tahap ini dapat dideteksi dengan swab nasofaring.

2) Tahap 2: Respon saluran napas (>2 hari infeksi virus)

Virus menyebar dan bermigrasi ke saluran napas dan respon imun alamiah terpicu. Pada tahap ini terjadi peningkatan penanda respon inflamasi alamiah dan gejala klinis mulai nampak. Beberapa sitokin dari respon imun alamiah dapat meningkat sebagai prediksi dari gejala klinis yang ditimbulkan.

3) Tahap 3: Hipoksia, Acute Respirasi Distress Syndrome (ARDS)

Sekitar 20% pasien yang terinfeksi akan mengalami gejala berat dengan infiltrasi ke paru. Beberapa Pasien juga dapat mengalami Gejala sangat berat. Virus ini dapat menginvasi unit sel tipe II alveolar. Hasil akhir dari proses ini adalah pelepasan toksin dari jaringan paru sebagai akibat pelepasan partikel saat menginfeksi sel alveolar tipe II pada unit yang berdekatan. (Hernaningsih, 2021).

## 2. D-dimer

### a) Pengertian

Koagulopati sering terjadi pada pasien Covid-19. Kebanyakan observasi pada pasien rawat inap dengan COVID-19 dikarakterisasi dengan peningkatan D-dimer dan fibrinogen. D-dimer merupakan hasil dari pembelahan fibrin oleh plasmin untuk memecah bekuan darah. Pemeriksaan d-dimer biasanya digunakan untuk diagnosis kondisi trombotik, trombosis vena dalam (DVT) dan emboli paru (Torshin,2007). D-dimer tinggi menggambarkan hiperkoagulasi, selain itu d-dimer tinggi menunjukkan adanya peningkatan fibrinolysis, yang merupakan bukti adanya koagulasi intravascular dan penyakit trombotik, serta menunjukkan badai sitokin kerusakan jaringan yang terlihat pada manifestasi klinis covid-19(Zhuang dkk, 2020). Nilai d-dimer tinggi beresiko tinggi mengalami tromboemboli vena, terutama pada pasien yang dirawat yang tidak banyak gerak. Selain itu peningkatan d-dimer beresiko terhadap terjadinya DIC (Disseminated Intravaskuler Coagulation). Proses koagulasi yang teraktivasi karena infeksi virus merupakan mekanisme pertahanan host untuk membatasi penyebaran pathogen. Saat awal infeksi, respon hemostasis muncul berkaitan dengan dengan respon inflamasi sistemik. Awalnya SARS-Cov-2 masuk ke dalam sel dengan mengikat reseptor ACE2 dan menyebabkan replikasi. Replikasi virus yang tidak terkendali menyebabkan respons berlebihan yang ditandai dengan disregulasi

inflamasi dan koagulasi. Ini dapat menyebabkan disfungsi endotel sel, menghasilkan pembentukan trombin berlebih. Disregulasi koagulasi menyebabkan hiperkoagulasi yang ditandai dengan thrombosis vena dan arteri. Selain itu hipoksia ditemukan pada Covid-19 yang parah dapat merangsang trombosis tidak hanya melalui meningkatkan viskositas darah, tetapi juga transkripsi yang diinduksi hipoksia jalur pensinyalan yang bergantung pada factor. Oleh karena itu, kondisi hipoksia dan imobilisasi pasien covid-19 dapat memicu terjadinya thrombosis (Hernaningsih,2021).

b) Pemeriksaan D-dimer

D-dimer atau fragmen D-dimer adalah jenis uji sampel darah dilaboratorium yang bertujuan untuk membantu melakukan diagnosis penyakit dan kondisi yang menyebabkan hiperkoagulasi yaitu suatu kecenderungan darah untuk membeku melebihi ukuran normal.

Pemeriksaan D-Dimer dapat dilakukan dengan beberapa macam cara yaitu

1) ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

Merupakan metode rujukan dalam pemeriksaan D-dimer. Sensitifitas dan spesifisitas untuk D-dimer berkisar 90%. Antibodi dengan afinitas tinggi terhadap D-dimer dilapiskan pada suatu dinding atau microlitel well dan mengikat protein dalam plasma. Antibodi kedua ditambahkan dan jumlah

substansi berlabel yang terikat secara langsung sepadan dengan D-dimer yang diukur.

2) Penggumpalan (aglutinasi lateks),

Pemeriksaan D-Dimer dengan asas cara menggumpal (prinsip metode aglutinasi) yang latex slide yaitu menemukan gumpalan butiran (partikel) antigen-antibodi secara kasatmata (makroskopis), paling sering dilakukan karena prosedur pemeriksaannya yang mudah dan cepat, tidak memerlukan peralatan dan keterampilan khusus serta biaya yang relatif murah.

3) Mengukur kekeruhan kekebalan (imunoturbidimetri)

Pemeriksaan D-Dimer dengan imunoturbidimetri merupakan metode dengan asas (prinsip) menemukan dan menilai secara kuantitatif reaksi antigen-antibodi, sehingga terjadi kekeruhan (turbid) dengan menggunakan alat otomatis dan dapat mendeteksi kadar D-Dimer yang kurang dari 0.5  $\mu\text{g/ml}$ .

4) Imunofiltrasi

Pemeriksaan D-Dimer menggunakan cara metode imunofiltrasi adalah metode untuk mendeteksi reaksi antigen-antibodi dengan cara mengukur kekebalan melalui aliran (immunometric flowthrough), molekul D-Dimer menempel selaput (membran) yang telah dilapisi antibodi monoklon yang khas (spesifik) untuk d-Dimer lalu ditambahkan konjugat untuk mengikat D-



Dimer. Jika terdapat D-Dimer maka akan tampak perubahan warna yang akan dibaca oleh alat reader

Nilai normal d-dimer:

- 1) Negatif atau  $< 0,5$  mcg/mL atau  $< 0,5$  mg/L SI
- 2) Peningkatan palsu: pada kondisi titer rematoid factor yang tinggi, adanya tumor marker (penanda) CA-125, terapi estrogen dan kehamilan normal.

Implikasi Klinik:

Meningkat pada DIC, DVT, Emboli Paru, gagal hati atau gagal ginjal, kehamilan trisemester akhir, preeklamsia, infark miokard, keganasan, inflamasi, infeksi parah, pembedahan dan trauma (Fahmi, A. 2021).

D-dimer, produk degradasi fibrin, fragmen protein kecil yang ada dalam darah diikuti degradasi bekuan darah oleh fibrinolisis. Penentuan konsentrasi D-dimer adalah tes sensitif dalam praktik klinis untuk mendiagnosis keadaan trombotik, termasuk penyakit paru-paru emboli dan DIC (Olshon, 2015). Sehingga, peningkatan level D-dimer pada pasien COVID-19 mungkin berguna untuk mengidentifikasi pasien dengan tingkat keparahan penyakit tinggi, komplikasi paru, dan risiko tromboemboli vena dalam pengaturan pro-trombotik

### **3. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)**

Netrofil adalah tipe sel bergranula yang paling banyak terdapat dalam sirkulasi, dan sekitar 40-70% dari total jumlah leukosit. Netrofil merupakan sel fagosit. Sel ini merupakan komponen penting dalam proses

imun alamiah (innature Immune system). Selama fase awal suatu inflamasi, netrofil ini merupakan salah satu yang paling awal merespon dengan bermigrasi ke lokasi infeksi (Syam dkk,2020). Netrofil mendominasi leukosit dalam darah tepi. Faktor inflamasi terkait virus yang dihasilkan oleh limfosit dan sel endotel merangsang aktivasi netrofil. Beberapa penelitian melaporkan leukositosis ditemukan pada pasien Covid-19 bahkan dari tahap awal rawat inap, dalam kasus yang parah dan jumlah netrofil yang lebih tinggi ditemukan pada pasien yang tidak selamat (Hernaningsih,2021).

Limfosit adalah salah satu jenis leukosit yang berperan penting dalam respon imun karena limfosit menentukan spesifisitas respon imun terhadap mikroorganisme dan benda asing. Pada orang dewasa limfosit berkisar 20-40% dari total jumlah leukosit. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa jumlah limfosit lebih rendah paada pasien Covid-19 daripada non Covid-19 dan lebih renda pada pasien Covid-19 berat dibandingkan pada pasien Covid-19 ringan. Berbagai mekanisme telah dilaporkan sebagai penyebab rendahnya jumlah limfosit sehingga menyebabkan sel rusak dan mengalami apoptosis. Tingginya kadar stokin proinflamasi pada fase lanjut dan adanya badai sitokin juga dapat memicu terjadinya apoptosis limfosit. Dalam study yang dilakukan oleh Deng dkk, menunjukkan hasil bahwa limfopenia merupakan penanda konsisten dari prognosis buruk. Dari membandingkan 109 pasien yang meninggal di wuhan dengan 116 pasien yang sembuh, pasien yang meninggal

menunjukkan penurunan jumlah limfosit dan penurunan persentasi limfosit. Selain itu limfopenia juga dilaporkan pada berbagai penelitian. Dalam penelitian Guan dkk pada haun 2020, menunjukkan bahwa 83,2% dari 1099 pasien yang direkrut memiliki limfopenia saat masuk, bahkan lebih rendah pada kasus yang berat (Syam dkk,2020).

Covid-19 dapat menimbulkan berbagai manifestasi hematologi. Evaluasi indikator laboratorium yang akurat membantu dokter menyesuaikan perawatan. Covid-19 adalah penyakit infeksi virus. Netropil biasanya meningkat pada kasus infeksi dan kerusakan jaringan. Pada pasien dengan Covid-19 neutropil menunjukkan morfologi yang tidak normal dengan sitoplasma gelap dengan area agranular biru muda (Shahri,2020). Netrofilia sangat mungkin terjadi pada pasien Covid-19. Hal ini terjadi karena respon imun terhadap virus dan berperan terhadap terjadinya badai sitokin (Hidayati dkk,2022). Selain mengalami peningkatan netrofil disisi lain pasien Covid-19 sering dijumpai mengalami limfopenia, Dalam penelitian Wu dkk (2020) didapatkan 64% pasien dengan limfopenia, limfopenia ini berhubungan dengan keparahan penyakit dan peningkatan resiko timbulnya sindrom infeksi pernafasan akut.

Neutrophil to Lymphocyte ratio atau ratio netrofil limfosit adalah nilai perbandingan netrofil absolut dan limfosit absolut pada pemeriksaan darah tepi. NLR dihitung dengan membagi jumlah absolut netrofil dengan jumlah absolut limfosit. NLR sangat penting untuk mengungkapkan kondisi inflamasi pasien (Shahri,2020). NLR adalah parameter yang dapat

digunakan sebagai indikator perburukan Covid-19. Nilai NLR berhubungan dengan klinisi pasien dan peningkatan NLR dapat dijadikan sebagai prognostic pasien dengan infeksi Covid-19 (Yang dkk, 2020). Sebuah penelitian menunjukkan bila seorang pasien memiliki  $NLR > 3,13$  dan berusia lebih dari 50 tahun akan mengalami keparahan penyakit. Dan Pasien Covid dengan nilai NLR diatas 5,92 harus mendapat perhatian khusus dan segera ditangani (Zhang dkk, 2020).

#### **4. Saturasi Oksigen**

Saturasi oksigen merupakan persentase hemoglobin yang terikat dengan oksigen dalam arteri (Zuriati dan Manurung,2021). Cara pengukuran saturasi oksigen dapat dilakukan dengan beberapa teknik. Namun pengukuran yang paling sering dilakukan adalah dengan penggunaan oksimetri nadi. Penggunaan oksimetri nadi merupakan merupakan teknik yang efektif untuk memantau perubahan saturasi oksigen pada pasien. Adapun cara pengukuran saturasi oksigen antara lain :

a. Saturasi oksigen arteri ( $SaO_2$ )

Saturasi oksigen arteri menggunakan oksimetri nadi merupakan metode pemantauan nin invasive secara kontinyu terhadap saturasi oksigen hemoglobin ( $SaO_2$ ). Nilai dibawah 90% menunjukkan keadaan hipoksemia.

b. Saturasi oksigen vena ( $SvO_2$ )

Pengukuran saturasi oksigen vena digunakan untuk pengobatan dengan mesin jantung-paru.

c. Saturasi oksigen Jaringan ( $StO_2$ )

Saturasi oksigen jaringan memberikan gambaran oksigenasi jaringan dalam berbagai kondisi. Diukur dengan spektroskopi unframed.

d. Saturasi oksigen perifer ( $SpO_2$ )

Adalah estimasi tingkat kejenuhan oksigen yang biasanya diukur dengan oksimetri pulsa.

Faktor-faktor yang mempengaruhi pembacaan saturasi oksigen antara lain :

a. Hemoglobin

Hemoglobin adalah protein yang kaya akan zat besi, memiliki daya afinitas dengan oksigen membentuk oksihemoglobin didalam sel darah merah. Jika Hemoglobin tersaturasi penuh dengan  $O_2$  walaupun nilai Hb rendah maka saturasi menunjukkan nilai normal.

b. Sirkulasi

Darah memiliki peran penting dalam mengalirkan nutrisi, oksigen dan komponen lainnya. Bila sirkulasi yang mengantar darah ke jaringan mengalami gangguan, oksimetri tidak akan memberikan hasil yang akurat jika area dibawah sensor mengalami gangguan sirkulasi.

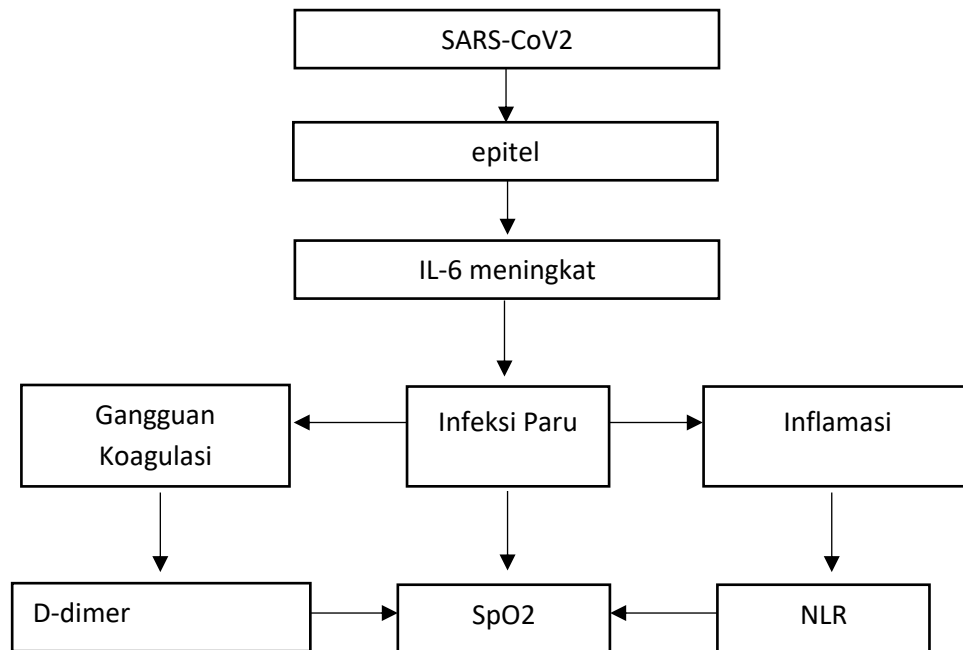
c. Aktivitas

Pada pasien dengan tirah baring aktivitas yang terjadi seperti menggigil, kejang atau gerak lain bisa terjadi secara sadar atau tdluar kesadaran yang berlebihan pada area sensor dapat mengganggu pembacaan  $SpO_2$ .

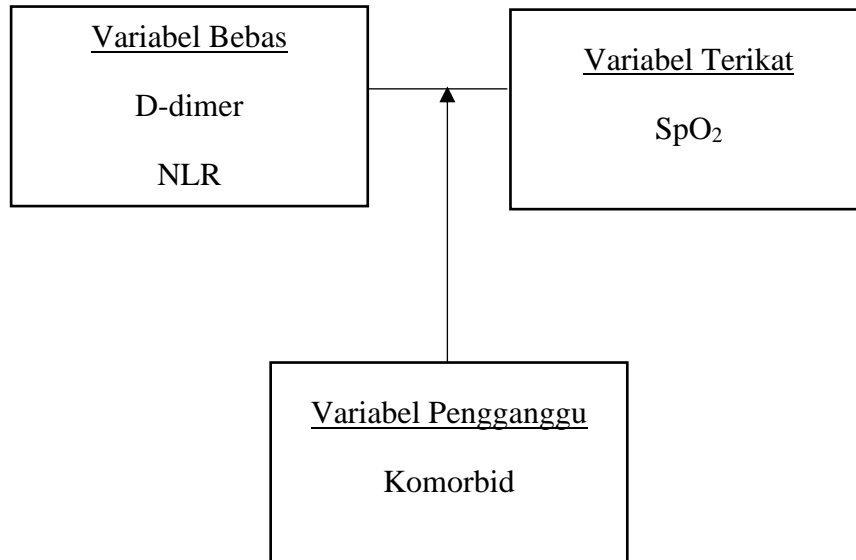
Saturasi oksigen normal adalah antara 95%-100% yang dihitung bergantung pada pergerakan udara, pertukaran gas di alveolus dan aliran darah (Zuriati dan Manurung,2021). Saturasi oksigen yang tidak normal atau kurang dari 95% mengakibatkan terjadinya hipoksia. Hipoksia adalah suatu keadaan dimana tubuh sangat kekurangan oksigen sehingga sel gagal melakukan metabolisme secara efektif. Akibat yang ditimbulkan apabila terjadi hipoksia yaitu gangguan pada susunan saraf pusat (Askar,2020).

Oleh karena itu, saturasi oksigen adalah salah satu parameter yang dijadikan patokan untuk menilai berat ringannya penyakit atau derajat keparahan covid-19 yang diderita pasien. Beberapa pasien covid-19 tidak mempunyai gejala pernafasan atau mendapati fenomena *happy hypoxia* atau *silent hypoxia*, kondisi dimana kadar oksigen atau saturasi oksigen pada tubuh yang sangat rendah, tetapi tidak ada gejala dyspnea dan pasien masih bisa beraktivitas seperti biasa. Saturasi oksigen (SpO<sub>2</sub>) sangat berguna pada pasien COVID-19, SpO<sub>2</sub> membantu mendeteksi terjadinya "silent hypoxia" (Xie dkk, 2020). Saturasi oksigen yang rendah biasanya mengakibatkan kegagalan organ dan pasien menjadi tidak sadar.

## B. Kerangka Teori



### C. Hubungan Antar Variabel



### D. Hipotesis

Ada korelasi D-dimer dan *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan SpO<sub>2</sub> pada pasien covid-19 di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2021.