

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. TELAAH PUSTAKA

1. PROCALCITONIN / PCT

Procalcitonin (PCT) adalah suatu protein fungsional yang terdiri dari 114 sampai 116 asam amino. PCT merupakan suatu protein yang aktif secara imunologis namun berbeda dari molekul peradangan lainnya seperti sitokin, protein fase akut. PCT memiliki fungsi khusus dan tubuh mengatur kadarnya sangat ketat (Miesner, 2010).

PCT merupakan *precursor hormone* kalsitonin dan disintesis secara fisiologis oleh sel C kelenjar tiroid, jika tidak terdapat infeksi, transkripsi gen *CALC-1* dihambat dan ekspresinya hanya ditemukan di sel neuroendokrin dan paru. Pada kondisi fisiologis normal kadar PCT serum rendah ($< 0,1$ ng/ml). PCT kemungkinan mengalami degradasi oleh proteolysis, sama seperti protein plasma lainnya. Peranan ginjal untuk ekskresi PCT sangat kecil sehingga tidak terdapat akumulasi PCT pada pasien gagal ginjal yang berat.

Pada infeksi bakteri, PCT juga disintesis diberbagai jaringan ekstratiroid. Infeksi mikroba dan berbagai inflamasi menyebabkan peningkatan gen *CALC-1* dan pelepasan *procalcitonin* dari semua sel parenkim seperti sel paru, hati dan lemak. Jumlah *Procalcitonin* yang dilepaskan lebih banyak dari sel darah dalam sirkulasi sehingga hal ini

mengindikasikan mekanisme pertahanan tubuh yang berasal dari jaringan, bukan sel darah putih. Saat terjadi sepsis, terjadi peningkatan ratusan kali ekskresi kalsitonin dan PCT di jaringan adiposa. Kadar PCT normal adalah $< 0,5$ ng/mL, dan pada kadar PCT > 2 ng/mL memiliki resiko terjadinya sepsis.

2. SARS-CoV-2

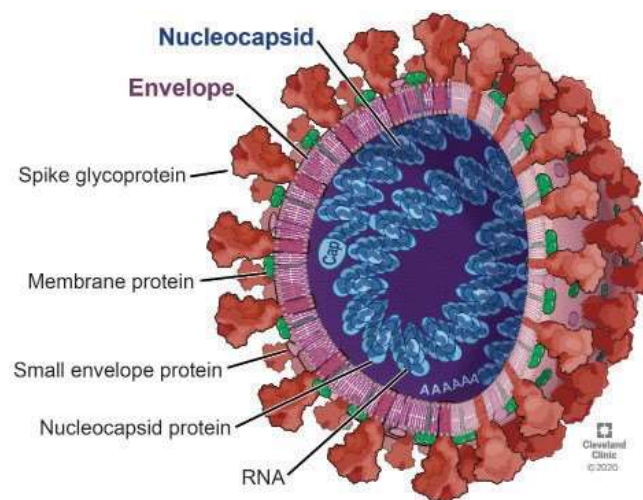
a) Virologi

Corona virus merupakan virus RNA strain tunggal positif, yang termasuk dalam rutan Nidovirales, famili Coronaviridae, sub famili Orthocoronavirinae. Virus ini dapat menginfeksi berbagai inang termasuk unggas, hewan liar, spesies mamalia dan manusia (Helmy et al., 2020). Jenis-jenis corona virus yang menginfeksi manusia yaitu, alphacoronavirus 229E, alphacoronavirus NL63, betacoronavirus OC43, betacoronavirus HKU1, Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus (SARS-CoV), dan Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) (Susilo et al., 2020).

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 tahun 2002-2004 silam, yaitu Sarbecovirus (Zhu et al., 2020). Atas dasar ini, International Committee on Taxonomy of Viruses mengajukan nama SARS-CoV-2 (Gorbalenya et al., 2020)

Penelitian untuk mengetahui agen penyebab wabah di Wuhan dilakukan oleh Zhu dkk. (2020) menunjukkan bahwa morfologi virus umumnya berbentuk bola dengan beberapa pleomorfisme. Diameter virus bervariasi antara 60-140nm. Partikel virus memiliki protein spike yang cukup khas, yaitu sekitar 9-12 nm dan membuat penampakan virus mirip seperti korona matahari. Protein-protein yang berperan dalam seluruh struktur dari semua coronavirus adalah spike(S),envelope (E),protein membrane (M), dan Nucleocapsid (N) (Di enarro et al., 2020).

SARSCoV-2 memiliki bagian yang disebut receptor-binding domain yang terdapat pada struktur protein spike, struktur tersebut hampir identik dengan SARS- CoV. Pada SARS-CoV, protein ini memiliki afinitas yang kuat terhadap angiotensin- converting enzyme 2 (ACE2)(H. Zhang et al., 2020).



Gambar 1. Struktur Coronavirus. (Bergmann. 2020)

b). Immunopatologi

Imunopatologi pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas, seperti sel epitel hidung dan bronkus, dan pneumosit (Susilo et al., 2020; Wiersinga et al., 2020). Struktur protein spike (S) pada SARS-CoV-2 akan berikatan pada reseptornya pada saluran napas yaitu, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) (Wiersinga et al., 2020).

Tipe 2 transmembrane serine protease (TMPRSS2) yang terdapat pada sel host, membantu memfasilitasi ikatan antara virus dan membran sel host. ACE2 dan TMPRSS2 diekspresikan pada sel host, khususnya pada sel epitel alveolar tipe II (Wiersinga et al., 2020). Siklus hidup dari virus SARS-CoV-2 dengan sel host dimulai dari attachment virus dan sel host melalui ikatan antara spike protein dan reseptornya yaitu ACE2. Setelah mengalami attachment, virus akan mengalami endositosis dan masuk ke dalam sel host yang kemudian mengalami uncoating, dimana akan menyebabkan genome dari virus keluar ke sitoplasma sel host (Yuki, Fujiogi dan Koutsogiannaki, 2020).

Genome SARS-CoV-2 yang merupakan positive single-stranded RNA virus akan ditranslasikan oleh ribosom sel host menjadi dua polyprotein yaitu polyprotein 1a (pp1a) dan polyprotein 1b (pp1b) (Yuliana, 2020). Dua polyprotein tersebut akan mengalami proteolysis menjadi RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) yang kemudian akan membentuk struktur replicate-transcribed complex yang akan mentranskripsi dan mereplikasi positive single-stranded RNA menjadi negative single-stranded RNA (Atri et al., 2020).

Negative single-stranded RNA akan ditranskripsi dan direplikasikan oleh RdRP menjadi subgenomic mRNA dan positive single-stranded RNA. Subgenomic mRNA akan ditranslasi menjadi protein struktural dan protein non-struktural (Atri et al., 2020). Protein struktural ini terdiri atas protein S, N, M, dan E (Yuliana, 2020). Protein S, M, dan E akan berkembang di retikulum endoplasma sedangkan protein N akan bergabung dengan genom RNA di sitoplasma (Adnan et al., 2020).

Kemudian partikel virus baru yang merupakan gabungan dari genom RNA dan protein struktural akan tumbuh pada badan golgi. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel akan bergabung dengan membrane plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru (Adnan et al., 2020; Atri et al., 2020; Susilo et al., 2020)

3. Netrofil Limfosit Rasio

Netrofil memegang peranan penting pada respon imun non spesifik yang menyebabkan gangguan dan kematian pada organ, sedangkan limfosit berperan utama pada respon inflamasi. Peningkatan NLR menunjukkan ketidakseimbangan pada respon inflamasi dan sebagai marker keparahan penyakit (Darnifayanti *et al.*, 2012).

Peningkatan yang signifikan dari netrofil pada penderita covid-19 diikuti dengan limfopenia lebih dari 40% pada kasus covid-19⁷. Komplikasi pada pasien covid-19 dapat terjadi karena ketidakseimbangan netrofil dan limfosit yang menjadi pertanda inflamasi yang berat dan dapat

menyebabkan disfungsi organ, sepsis dan sindroma gangguan pernapasan akut (Rodriguez *et al.*.,2012).

Nilai NLR merefleksikan ketidakseimbangan antara respon imun non spesifik (netrofil) dan respon imun adaptif (limfosit). Pada kasus yang parah, peningkatan NLR yang lebih tinggi mengindikasikan disregulasi darisistem imun yang berat dan tidak dapat mengurangi respon imun non spesifik yang berlebihan(Camacho *et al.*, 2013; Dewitte *et al.*,2017). Respon inflamasi yang berlebihan ini dapat menyebabkan badai sitokin dan kerusakan jaringan yang lebih luas (Vabret *et al.*,2020).

4. PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Penyebaran penyakit Covid -19 yang begitu cepat membuat negara - negara yang terdampak pandemic dituntut untuk dapat mendiagnosis secara cepat dan tepat sebagai upaya untuk mencegah penyebaran COVID -19 lebih luas lagi. Pemeriksaan laboratorium hematologi memainkan peranan penting untuk mendiagnosis COVID -19 karena banyaknya biomarker yang ditemukan ,beberapa biomarker hematologi yakni hitung limfosit absolut ,nilai ratio neutrophil/limfosit dan jumlah leukosit (Frater *et al.*, 2020).

Penemuan laboratorium pada hitung limfosit absolut ditemukan limfopenia pada 80% kasus terkonfirmasi positif COVID -19. Pada 41 kasus yang terkonfirmasi positif dengan RT-PCR ditemukan 26 pasien dengan hitung limfosit $<1.0 \times 10^9$ (Frater *et al.*, 2020). Pada Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) pada pasien covid meningkat diatas 3.13%

(Iriani,2020). Ditemukan juga leukositosis pada 11.4% pasien dengan gejala berat dan 4.8% pasien dengan gejala sedang (Frater et al.,2020). Selain marker hematologi,juga ditemukan marker/penanda yang meningkat pada pasien COVID -19 yakni kadar C- reactive protein(CRP), procalcitonin ,dan juga marker koagulasi (Frater et al.,2020).

Diketahui pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 mengeluarkan respon serologic akut (Yongchen et al.,2020). Antibodi mulai muncul pada hari ke 10-14 dari awal gejala. Kadar antibodi berkorelasi dengan beratnya penyakit, semakin tinggi kadar semakin berat gejalanya (Iriani ,2020).

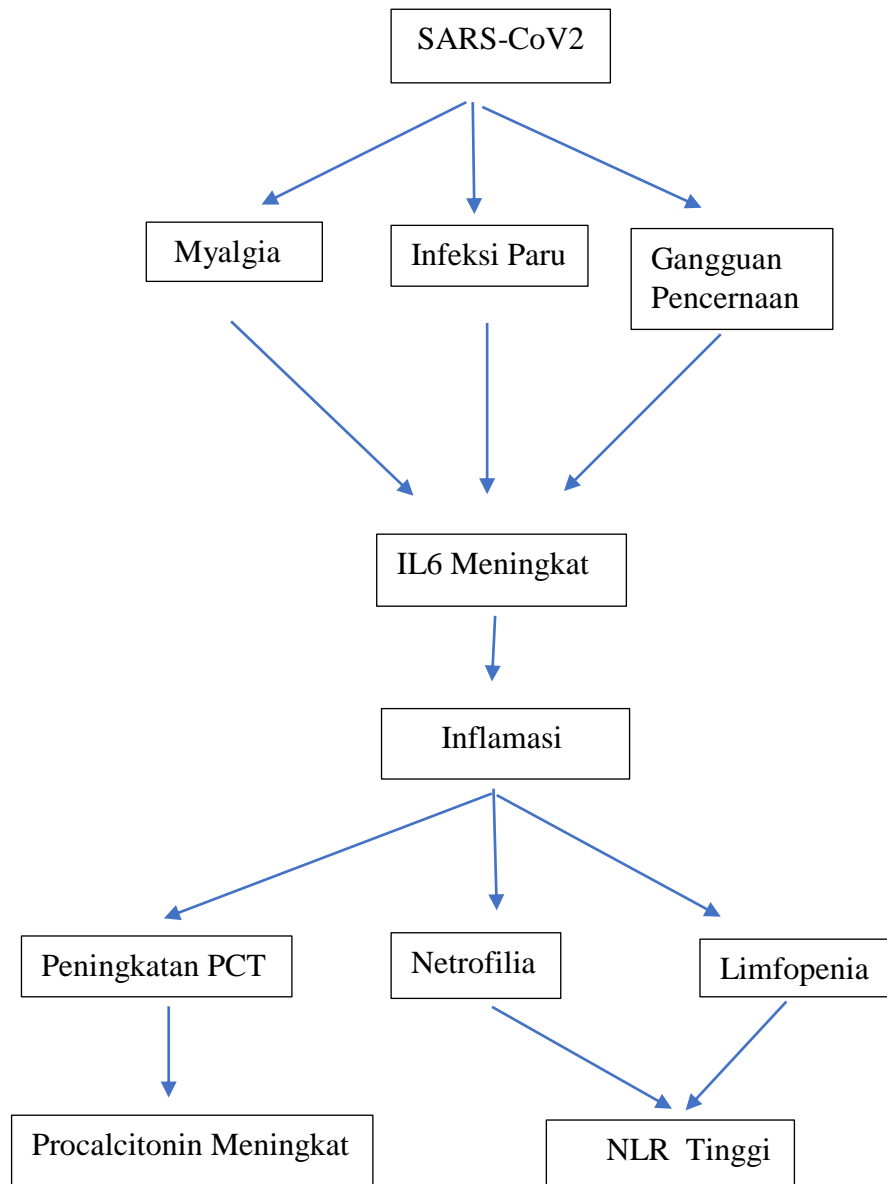
Manfaat pemeriksaan Procalcitonin :

Beberapa studi menunjukkan bahwa PCT efektif digunakan untuk diagnosis, prediksi hasil dan efikasi terapi pada beberapa populasi, termasuk pada bayi, anak, dewasa, dan orang tua dengan berbagai sumber infeksi.

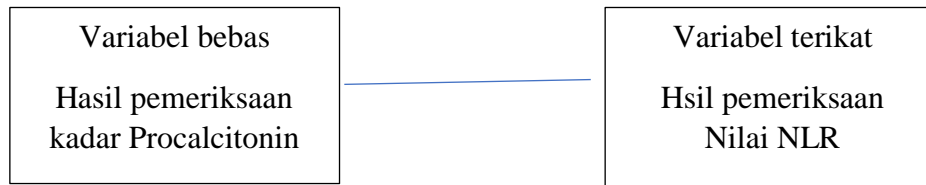
Manfaat PCT dalam beberapa situasi klinis:

- Membedakan infeksi saluran pernafasan karena bakteri dan virus
- Diagnosis, stratifikasi resiko, dan memonitor sepsis dan syok sepsis
- Diagnosis infeksi bakteri pada pasien neutropenia. (Schuetz P,Albrich W, Mueller B.2011)

B Kerangka Teori



C. Hubungan antar variabel



D. Hipotesis

Ada korelasi kadar Procalcitonin dengan Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) pada pasien covid-19 di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten 2021.

