

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Telaah Pustaka**

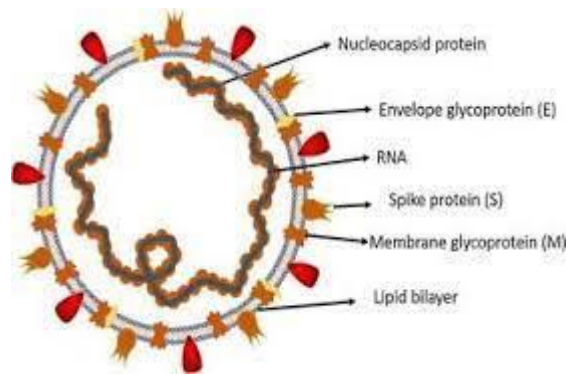
##### **1. COVID-19**

###### **a. Definisi**

Penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh sindrom pernafasan akut Coronavirus 2 (SARS-COV 2). Penyakit ini telah menyebabkan efek bencana pada demografi dunia yang mengakibatkan lebih dari 6 juta kematian di seluruh dunia pada Maret 2022. Seperti virus RNA lainnya SARS-COV 2 rentan terhadap evolusi genetik dengan perkembangan mutasi dari waktu ke waktu, menghasilkan varian mutan yang mungkin memiliki karakteristik berbeda dari strain sebelumnya.

###### **b. Morfologi**

Virus SARS-CoV-2 yang ditemukan baru-baru ini, merupakan virus memiliki bentuk bulat dengan protein spike (S) yang menonjol dari permukaan partikel virus (virion) serta mempunyai materi genetik berbentuk RNA rantai tunggal. Kata corona dalam bahasa Latin mengandung makna crown ataupun mahkota. (Barcena,dkk 2009; Neuman et al., 2006). Jika dilihat dari mikroskop elektron, bentuk partikel virus SARS-CoV-2 ini menyerupai mahkota sehingga disebut coronavirus. Gambar 1 menunjukkan struktur corona virus



Gambar 1. Struktur Corona Virus (shereen dkk, 2020)

Virus Korona merupakan tipe virus berselubung dengan selubung lipid bilayer yang berasal dari membran sel inang). Virus ini memiliki diameter kurang lebih 50- 200nm ( Wang dkk., 2020) dengan struktur virus yang terbentuk dari protein struktural seperti protein Spike (S), Protein Membran (M), protein Nucleocapsid (N) serta Protein Hemaglutinin estrase (HE).

Protein S, M dan E melekat pada selubung lipid bilayer dan protein N berinteraksi dengan RNA dan berada di inti partikel virus yang kemudian akan membentuk nucleocapsid (Fehr & Perlman, 2015). Protein S merupakan protein yang menjadi pertara untuk virus masuk ke dalam sel tubuh manusia.

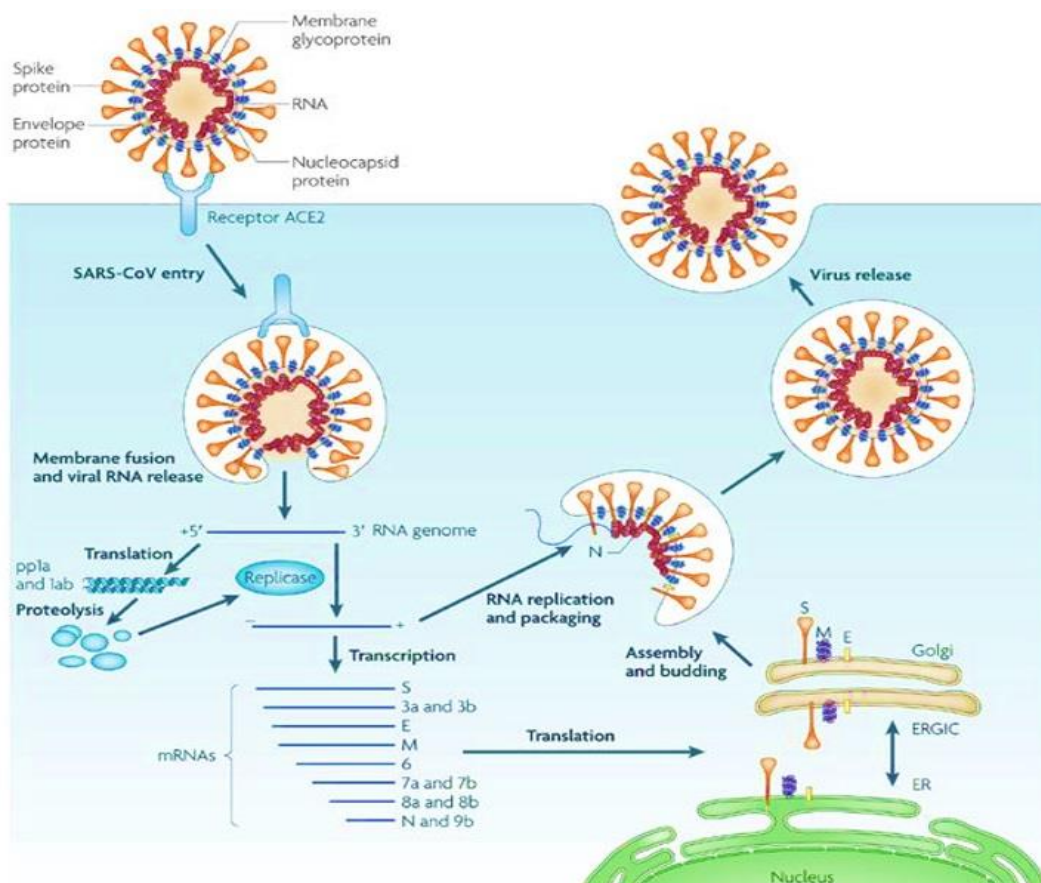
#### c. Penularan

SARS- CoV- 2 dapat menular dari manusia ke manusia dengan masa inkubasi virus setelah masuk tubuh kurang lebih 3- 7 hari, bahkan sampai 14 hari( Zhu et al., 2020). Selama masa inkubasi tersebut, penderita mudah menularkan virus secara langsung lewat droplet pernapasan yang mengandung virus atau penularan secara tidak langsung lewat kontak dengan benda- benda yang terkena droplet tersebut( Jin dkk., 2020).

Mekanisme penyebaran virus yang terjadi dengan cepat menyebabkan endemi ini terjadi terkait dengan reseptor *Angiotensin-Converting Enzim 2* (ACE 2) pada manusia. Protein spike SARS-CoV2 memiliki afinitas lebih tinggi terhadap reseptor ACE 2 jika dibandingkan dengan afinitas SARS-CoV pada reseptor yang sama (Wrapp dkk, 2020). Sehingga organ manusia seperti sel epitel alveolar paru-paru dan enterosit usus kecil yang mengekspresikan banyak ACE 2 pada manusia berpotensi menjadi target. (Zou dkk, 2020).

Virus SARS-CoV 2 yang menginfeksi sel inang melalui perantara protein S yang terdapat pada permukaan Virus. Protein S tersebut akan menempel pada reseptor ACE 2 pada sel inang, kemudian ikatan ACE 2 dengan virus ditranslokasikan ke endosom yaitu tempat dimana protein S tersebut di potong oleh protease asam endosomal (cathepsin L) untuk mengaktifkan aktivitas fusi. Genom virus keluar dari selubung virion dan di translasikan menjadi poliprotein replikasi virus yang kemudian akan di potong oleh enzim proteinase virus. Untai negatif RNA akan dibuat sebagai cetakan untuk genom RNA. Penggabungan kompleks virus tersebut terjadi di dalam sitoplasma yang kemudian diikuti dengan proses budding ke lumen retikulum endoplasma. Virus baru akan berfusi dengan membran plasma dan dikeluarkan dari sel inang. (Gambar 2. Du, dkk, 2009)

Sekitar 3 sampai dengan 7 hari adalah masa inkubasi sebelum timbulnya manifestasi klinis. Sebagian besar orang akan mengalami gejala ringan sampai sedang seperti peningkatan suhu tubuh, batuk, tenggorokan kering dan sakit kepala. Namun beberapa pasien mengalami gejala parah seperti pneumonia terutama mereka yang memiliki penyakit penyerta seperti penyakit jantung, paru-paru atau diabetes. Penyakit penyerta ini di duga menjadi penyebab timbulnya gejala klinis yang lebih parah. (prasetyowati. A, 2020)



Gambar 2 . Siklus hidup virus korona setelah masuk sel inang

(Du dkk, 2009)

## 2. Interleukin 6 (IL-6)

### a. Pengertian IL-6

IL-6 adalah sitokin pro-inflamasi yang disintesis oleh berbagai sel parenkim paru, termasuk makofag, alveolar, pneumosit, limfosit T dan fibroblast paru, dimana peningkatan jumlah IL-6 merefleksikan kondisi inflamasi berat pada paru.

IL-6 merupakan sitokin yang mempunyai fungsi pleotropik mulai dari regulasi metabolik sampai inflamasi, auto imun dan respon fase akut.(Zhang, dkk.2020).

IL-6 terlibat pada semua aspek respon imun mulai dari merekrut neutofil ketempat infeksi sampai terjadi respon sel T. IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang memiliki peran dalam pertahanan inang terhadap infeksi, namun sintesis IL-6 secara berlebihan bisa menyebabkan respon inflamasi sistemik berat atau biasa disebut badai sitokin. Terjadinya badai sitokin berkaitan dengan tingkat keparahan dan kematian pasien Covid-19 (liu, dkk. 2020).

Badai sitokin merupakan kondisi aktivasi berlebihan dari sistem imun yang menyebabkan meningkatnya produksi sitokin dan merupakan gambaran dari karakteristik pasien Covid-19 dengan derajat berat. Progresifitas penyakit terutama kegagalan nafas berkaitan dengan kejadian badai sitokin (yang, dkk. 2020: zhu, dkk. 2020).

Salah satu penyebab kematian pada pasien Covid-19 adalah ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom). Badai sitokin akan memicu serangan sistem imun pada tubuh sehingga menyebabkan ARDS dan kegagalan multi organ yang berakhir dengan kematian. Monitoring kadar IL-6 perlu dilakukan untuk mengetahui proses patofisiologi ARDS

#### b. Pemeriksaan laboratorium IL-6

Pemeriksaan laboratorium IL-6 dilakukan dengan metode Flouresensi Immunoassay (FIA). Immunoassay adalah metode bioanalitik yang sangat selektif

yang mengukur keberadaan atau konsentrasi analit termasuk makromolekul dan molekul kecil dalam larutan melalui penggunaan antibodi atau antigen sebagai agen biorekognisi. Metode ini didasarkan pada spesifisitas antibodi terhadap antigennya. Keuntungan dari metode FIA termasuk deteksi sensitivitas yang lebih tinggi dari analit, reagen yang disederhanakan, dan desain pengujian yang lebih sederhana.

c. Nilai normal IL-6

Nilai normal Il-6 adalah  $< 7$  pg/ml

3. NLR (Neutrophil Lymphocyte Ratio)

a. Pengertian

*Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) merupakan perbandingan antara netrofil dan limfosit pada hitung jenis leukosit. Hitung jenis leukosit sendiri merupakan salah satu pemeriksaan laboratorium sederhana pada pemeriksaan hematologi atau pemeriksaan darah lengkap. NLR merupakan salah satu indikator dari adanya respon inflamasi sistemik. Jumlah netrofil yang meningkat dan jumlah limfosit yang menurun masing-masing menunjukkan intensitas respon inflamasi dan kerusakan sistem kekebalan. (Feng, X.dkk. 2020).

Dalam penelitian didapatkan peningkatan jumlah netrofil secara signifikan dan penurunan jumlah limfosit yang juga signifikan di temukan pada covid fase parah. Oleh karena itu NLR yang meningkat dapat memprediksi perkembangan penyakit(Feng, X.dkk. 2020).

Rasio netrofil limfosit pada populasi dewasa antara 0,78-3,53. Rasio ini meningkat pada inflamasi berat, gangguan metabolik dan berbagai inflamasi dikarenakan

NLR merupakan penanda disfungsi endotelia sistemik pada subjek asimtomatik (Ruiz, dkk. 2020).

Peningkatan jumlah netrofil mengindikasikan sistem respon inflamasi sedangkan penurunan jumlah limfosit menunjukkan kerusakan imun. Oleh karena itu peningkatan NLR merupakan faktor resiko perburukan penyakit (Zhu, dkk. 2020).

b. Pemeiiiksaan laboratorium

Pemeriksaan hitung jenis leukosit termasuk pada pemeriksaan darah rutin. Pemeriksaan darah rutin di laboratorium dilakukan alat hematologi analyser. Metode yang di gunakan pada pemeriksaan hitung jenis leukosit adalah metode *fluorescence flow cytometry* (FFC). Flow Cytometry merupakan suatu pemeriksaan laboratorium yang dilakukan untuk mendeteksi, menentukan dan menghitung sel apapun, seperti sel darah atau sumsung tulang.

c. Nilai normal

Nilai normal dari neutrophil lymphocyte ratio menurut PDS PatKLIn adalah < 3,13.

4. Saturasi oksigen

a. Pengertian saturasi oksigen

Saturasi oksigen merupakan salah satu elemen penting pada perawatan pasien. Hal ini di karenakan kekurangan oksigen di dalam tubuh dapat menyebabkan hipoksemia yang bisa menimbulkan efeksamping akut pada sistem organ antara

lain otak, jantung dan ginjal. Saturasi oksigen merupakan ukuran seberapa banyak heoglobin yang terikat dengan oksigen. (Brant B Hafen dan Sandeep S. 2018).

Pemeriksaan saturasi oksigen pada pasien covid-19 penting untuk dilakukan dikarenakan salah satu gejala dari covid-19 yang perlu di waspadai adalah happy hipoksia. Happy hipoksia merupakan kondisi dimana terjadi penurunan kadar oksigen dalam darah secara mendadak yang dapat berakibat pada kematian. Happy hipoksia pada pasien covid sering kali tidak di sadari karena tidak menimbulkan gejala klinis seperti sesak nafas, bahkan beberapa pasien masih bisa melakukan aktivitas. Untuk itu perlu dilakukan pemantauan saturasi oksigen dalam darah. Sehingga apa bila di dapatkan saturasi oksigen pada level rendah dapat segera mendapatkan penanganan dan mengurangi resiko kematian.

#### b. Faktor yang mempengaruhi saturasi oksigen

##### 1. Dahak (sekresi sputum)

Membran hialin yang terjadi dari penumpukan sekret atau inflamasi dan sel paru yang mati, mengendap di sepanjang dinding alveoli sehingga pertukaran gas menjadi sulit.(Cardinal f ,dkk. 2020). Proses difusi O<sub>2</sub> pada pasien Covid menjadi sulit selain karena membran hialin yang mengendap juga di karenakan sekresi mukus sebagai respon dari perlawanan terhadap bakteri dan virus akan menghalangi O<sub>2</sub> menuju alveoli untuk berdifusi. Mukus yang di produksi oleh sel epitel alveolar di alveoli pasien Covid -19 yang terinfeksi SARS-CoV-2 dapat melekat pada penghalang gas darah dan meningkatkan ketebalan sehingga menghalangi difusi gas.

Pada tahap awal infeksi SARS-Cov-2 peningkatan ketebalan penghalang yang di sebabkan karena mukus hanya dapat mempengaruhi difusi O<sub>2</sub> tanpa mempengaruhi difusi CO<sub>2</sub>. Selama CO<sub>2</sub> dapat di dikeluarkan maka homeostasis



pH darah dapat dipertahankan. Pasien Covid-19 meskipun mengalami hipoksia masih dapat mempertahankan homeostasis fisiologi relatif tanpa menunjukkan gejala yang jelas, yang secara klinis disebut *Silent Hypoxia*. Setelah penyakit berkembang, produksi mukus meningkat yang selanjutnya meningkatkan ketebalan penghalang gas darah dan mengakibatkan hambatan difusi CO<sub>2</sub> sehingga pasien Covid-19 dapat dengan cepat mengembangkan asidosis yang mengarah ke tahap sakit kritis dan bahkan kematian ( Liu dkk, 2020).

## 2. Usia

Seiring bertambahnya usia pada pria dan wanita ukuran saluran nafas bagian atas menurun. Pria memiliki kolapibilitas saluran nafas bagian atas yang lebih besar dari wanita. Hal ini menjelaskan perbedaan prevalensi infeksi Covid-19 menurut jenis kelamin. Peningkatan volume rongga hidung yang progresif dan relatif linear dengan bertambahnya usia ditambah dengan penurunan resistensi hidung yang bergantung pada usia ditambah dengan penurunan resistensi hidung yang bergantung pada usia mungkin merupakan penentu untuk prevalensi Covid-19 yang lebih tinggi pada populasi lansia. Selain itu pasien dengan perilaku klinis Covid-19 yang lebih agresif berada pada kelompok usia yang lebih tua dan dapat berkembang menjadi ARDS. Berdasarkan penelitian dikatakan bahwa pasien dengan usia 60 tahun dengan penyakit penyerta, terutama obesitas dan hipertensi memiliki saturasi oksigen sebesar 78-91% (meija dkk. 2020)

## 3. Merokok

Terdapat banyak mekanisme dimana merokok atau paparan asap rokok dapat meningkatkan resiko infeksi virus. Ini termasuk perubahan biologi jalan nafas,

seperti aktivasi epitel dan perubahan struktural pada saluran nafas seperti hipersekresi lendir, fibrosis dan disfungsi penghalang epitel serta perubahan respon imun.

Data tentang hubungan antara merokok dan Covid-19 beragam, bukti yang tersedia menunjukkan bahwa merokok dikaitkan dengan peningkatan keparahan penyakit dan kematian pada pasien Covid-19 yang dirawat di rumah sakit.

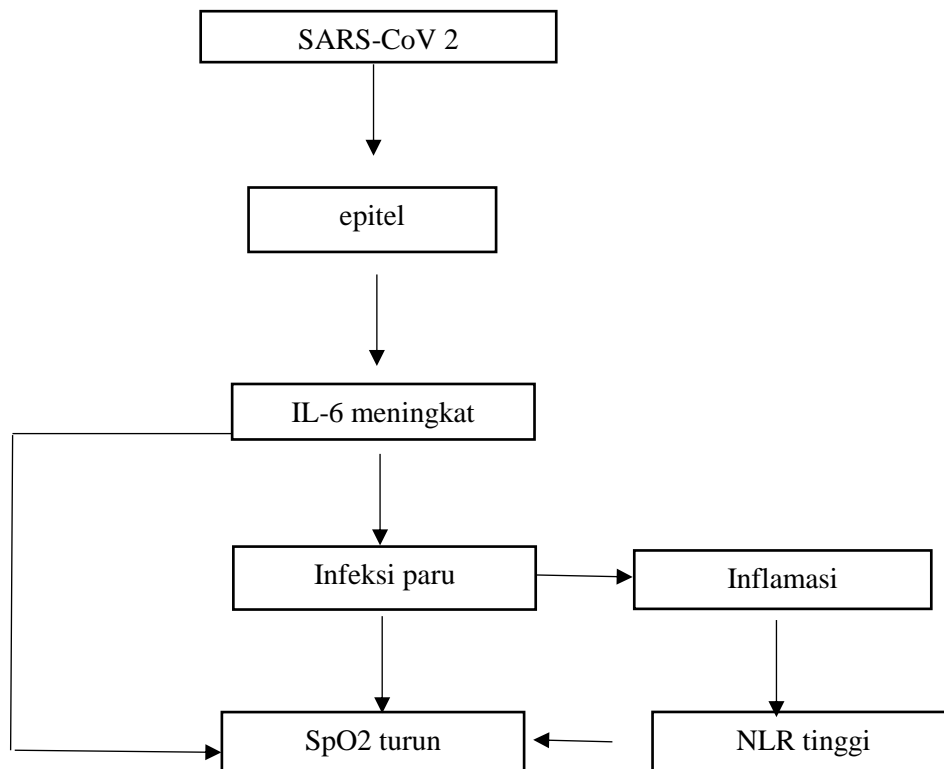
c. Mekanisme Penurunan saturasi oksigen pada pasien covid

Virus yang masuk melalui membran mukosa kemudian berikatan dengan protein S yang memiliki afinitas kuat terhadap Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) yang memfasilitasi virus masuk ke sel target dan masuk ke sel inang untuk menginfeksi. Selanjutnya virus menyebar melalui aliran darah menuju paru-paru yang mengekspresikan Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2). Sistem imun mendeteksi RNA virus dan memstimulasi produksi interferon (IFN) memicu munculnya efektor antiviral (sel CD8<sup>+</sup>, makrofag). Pada Covid-19 replikasi virus berjalan cepat dibandingkan dengan produksi IFN dan sel epitel respirasi yang terlambat diikuti dengan peningkatan kadar sitokin pro inflamasi. Penundaan sekresi sitokin dan kemokin dikarenakan blokade oleh protein non struktural virus menyebabkan terjadinya lonjakan sitokin proinflamasi dan kemokin. Memicu terjadinya infiltrasi inflamasi oleh jaringan paru yang menyebabkan kerusakan paru pada endotel. (Fitriani, 2020). Apabila tubuh tidak menyadari penurunan pO<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub> menurun) maka akan terjadi penumpukan CO<sub>2</sub>. Hal ini disebabkan karena difusi berjalan sulit sehingga terjadi keterlambatan transportasi bersamaan dengan tubuh terus membutuhkan oksigen untuk melakukan metabolisme, sehingga menyebabkan pH darah turun dan kondisi menjadi

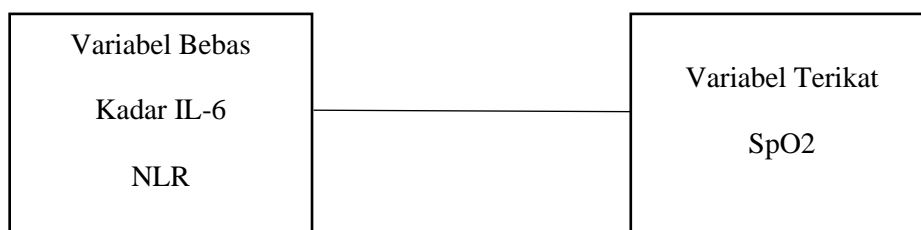
asidosis (Syahrudin. 2011). Peningkatan pCO<sub>2</sub> memberikan tekanan pada intrakranial yang mengarah pada penurunan kesadaran secara tiba-tiba, hal ini dapat berujung pada gagal nafas dan kematian apabila tidak terdeteksi. Fenomena ini disebut sebagai HappyHypoxia (Dhont dkk, 2020)

Pasien covid dengan infeksi ringan biasanya tidak menampakkan gangguan pada meneuhan oksigen dan tidak menunjukkan gejala pneumonia dan hipoksia, dengan SpO<sub>2</sub> > 95% dengan suhu ruangan. Sedangkan pada pasien covid dengan gejala sedang menunjukkan tanda klinis pneumonia( demam, batuk, sesak,nafas cepat) tetapi tidak terdapat tanda pneumonia berat termasuk SpO<sub>2</sub> ≥ 93% dengan suhu ruangan. Pada pasien dengan penyakit berat dapat mengalami pneumonia (demam, batuk, sesak, nafas cepat) dengan SpO<sub>2</sub> < 93%. Pada pasien kritis adalah pasien dengan Acute Respiratory Distress Syindrom (ARDS), sepsis dan syok sepsis atau kondisi lain yang membutuhkan alat penunjang hidup.

## B. Kerangka Teori



## C. Hubungan Antar Variabel



#### **D. HIPOTESIS**

1. Ada korelasi IL-6 (IL-6) dengan SpO<sub>2</sub> pada pasien covid-19 di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2021.
2. Ada korelasi NLR dengan SpO<sub>2</sub> pada pasien covid-19 di RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten tahun 2021.