

# **TESIS**

**HUBUNGAN GAMBARAN DILATASI VASKULAR PARU  
DENGAN GEJALA KLINIS PADA PEMERIKSAAN CT SCAN THORAX  
PASIEAN TERKONFIRMASI COVID-19**

**THE RELATIONSHIP OF LUNG VASCULAR DILATATION IMAGES  
WITH CLINICAL SYMPTOMS IN THORAX CT SCAN EXAMINATION OF  
COVID-19 CONFIRMED PATIENTS**

**HENDRA TOREH**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)  
PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**HUBUNGAN GAMBARAN DILATASI VASKULAR PARU  
DENGAN GEJALA KLINIS PADA PEMERIKSAAN CT SCAN THORAX  
PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun dan Diajukan Oleh

Hendra Toreh

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)  
PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR****HUBUNGAN GAMBARAN DILATASI VASKULAR PARU DENGAN  
GEJALA KLINIS PADA PEMERIKSAAN CT SCAN THORAX  
PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19**

Disusun dan diajukan oleh :

**HENDRA TOREH**

Nomor Pokok :C125181006

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Pendidikan Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 12 Oktober 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



**dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med.Ed**  
NIP.19721223 200212 2 001



**dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K)**  
NIP. 19680908 199903 2 002

Ketua Program Studi



**DR. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K)**  
NIP. 19710908 200212 2 002



**Prof. dr. Eddy, Ph.D, Sp.M., M.Med,Ed**  
NIP. 19661231 199503 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Hendra Toreh  
N I M : C125181006  
Program Studi : Ilmu Radiologi  
Jenjang : S2/PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul “HUBUNGAN GAMBARAN DILATASI VASKULAR PARU DENGAN GEJALA KLINIS PADA PEMERIKSAAN CT SCAN THORAX PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari, karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Januari 2022

Yang Menyatakan



*[Handwritten Signature]*

**Hendra Toreh**

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas Kasih Karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul **“HUBUNGAN GAMBARAN DILATASI VASKULAR PARU DENGAN GEJALA KLINIS PADA PEMERIKSAAN CT SCAN THORAX PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19”**. Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis-1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya menyadari bahwa karya akhir ini masih sangat jauh dari sempurna sehingga dengan segala kerendahan hati saya mengharapkan kritik, saran dan koreksi dari semua pihak. Banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan karya akhir ini, namun berkat bantuan berbagai pihak maka karya akhir ini dapat juga selesai pada waktunya.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med.Ed selaku Ketua Komisi Penasehat
2. dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K) selaku Sekretaris Komisi Penasehat
3. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM selaku Anggota Komisi Penasehat
4. Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K) selaku Anggota Komisi Penasehat
5. Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K) selaku Anggota Komisi Penasehat

Atas segala arahan, bimbingan dan bantuan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan, pelaksanaan selama penelitian hingga penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya karya akhir ini. Serta ucapan terima kasih atas segala arahan, nasehat dan bimbingan yang telah diberikan selama saya menjalani pendidikan di Bagian Radiologi FK UNHAS ini.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan saya kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK UNHAS, Ketua Konsentrasi PPDS Terpadu FK UNHAS dan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makasar.
2. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med.Ed selaku Kepala Bagian Departemen Radiologi Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin dan Kepala Instalasi RSPTN Universitas Hasanuddin, dr. Rosdianah, M.Kes, Sp.Rad selaku Kepala Instalasi Radiologi RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo, Prof. Dr.dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad. (K), dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad (K), dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad, dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K), dr. Hasanuddin, Sp.Rad (K) Onk, dr.

Dario Nelwan, Sp.Rad, dr. Eny Sanre, M.Kes, Sp.Rad, dr. Rafika Rauf, Sp.Rad, dr. Isqandar Mas'oud, Sp.Rad (Alm), dr. Sri Muliati, Sp.Rad, Dr. dr. Shofiyah Latief, Sp.Rad, dr. Erlin Sjahril, Sp.Rad (K), dr. Suciati Damopolii, Sp.Rad (K), M.Kes, dr. St. Nasrah Aziz, Sp.Rad, dr. Achmad Dara, Sp.Rad, dr. Isdiana Kaelan, Sp.Rad, dr. Amir, Sp.Rad, dr. M. Abduh, Sp.Rad, dr. Taufiqquhdayat, Sp.Rad, dr. Alia Amalia, Sp.Rad, dan dr. Nur Amelia Bachtiar, MPH, Sp.Rad, serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi FK-UNHAS atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.

3. Direksi beserta seluruh staf RS dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada kami untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
4. Para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, staf Administrasi Bagian Radiologi FK UNHAS, dan Radiografer Bagian Radiologi RS dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar atas bantuan dan kerjasamanya.
5. Istri saya Santy J.L.Pesik, S.Th, anak-anak saya Celine A.R. Toreh, King Charlie Toreh dan Claire Ameira Toreh, kedua orang tua saya Ayah ir. Henky Charlie Toreh (Alm) dan Ibu Lance Novialita Mandang, mertua saya Laurens Pesik dan Jeane Manajang, adik saya dr. Gerald Toreh, Sp.PD, beserta adik ipar saya Christania The, SE dan

keponakan saya Clairine Toreh, kakak saya Deddy Christian Ansiga beserta kakak ipar saya Vonny Tanisan dan keponakan saya Florence Ansiga, tante saya Syul Dokulamo beserta seluruh Keluarga Besar, yang sangat saya cintai dan hormati yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan selalu mendoakan saya.

6. Teman PPDS terbaik angkatan Juli 2018 (Albert Alfonso, Nurcholish Monayo, Ikhsan (alm), Reza Istiantho, Silvia Suminto, Suhartini, Musdalifah Thahir, Kevin Tanady, Dwi Maheza Malik, Anne Maria) serta seluruh teman PPDS Radiologi lainnya dan khususnya kepada dr. Heri Mundung, Sp.F dan dr. Ade Rompas, Sp.B yang telah banyak memberikan bantuan materi, motivasi dan dukungan kepada saya dan keluarga selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
7. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan dukungan, bantuan dan doanya. Saya ucapkan banyak terima kasih.

Melalui kesempatan ini pula perkenalkan saya mengucapkan mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan saya baik disengaja maupun tidak kepada semua pihak selama menjalani pendidikan ini.

Saya berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Radiologi di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa melimpahkan Kasih Karunia-Nya serta membalas budi baik kepada semua pihak yang telah memberikan dukungannya.

Makassar, November 2021

Hendra Toreh

## ABSTRAK

**HENDRA TOREH.** *Hubungan Gambaran Dilatasi Vascular Paru dengan Gejala Klinis pada Pemeriksaan CT Scan Thorax Pasien Terkonfirmasi Covid-19* (dibimbing oleh Sri Asriyani dan Nikmatia Latief).

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan antara gambaran dilatasi vaskular paru dan gejala klinis pada pemeriksaan CT scan thorax pasien terkonfirmasi Covid-19.

Penelitian dilaksanakan di Instalasi Radiologi Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar mulai pada bulan Juli - September 2021. Sampel sebanyak 231 pasien. Metode yang digunakan adalah uji korelasi chi square.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan antara dilatasi vaskular paru dan gejala klinis, yakni tampak dilatasi vaskular paru pada 31 orang (37,8%) dari 82 orang pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan gejala klinis ringan-sedang, sedangkan pada pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan gejala klinis berat-kritis tampak pada 51 orang (69,8 %) dari 73 orang. Peningkatan jumlah temuan dilatasi vaskular paru ini meningkat pada pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan gejala klinis berat-kritis. Keluhan utama pasien Covid-19 terbanyak adalah batuk, sesak, dan demam. Pada gejala klinis ringan-sedang keluhan utama yang terbanyak adalah batuk dengan n 53 (64,63%), sedangkan pada gejala klinis berat-kritis keluhan utama yang terbanyak adalah sesak n 60 (82,19%).

Kata kunci: Covid-19, CT-scan thorax, vascular thickening, gejala klinis ringan-sedang, gejala klinis berat-kritis, umur, jenis kelamin



## ABSTRACT

**HENDRA TOREH.** *The Relationship of Lung Vascular Dilatation Images with Clinical Symptoms in Thorax CT Scan Examination of Covid-19 Confirmed Patients* (Supervised by **Sri Asriyani** and **Nikmatia Latief**)

This study aims to analyze the relationship between the picture of pulmonary vascular dilatation and clinical symptoms on a CT scan of the thorax of patients with confirmed Covid-19.

This research was carried out at the Radiology Installation of the Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar from July to September 2021. The number of samples was 231 patients. The method used was the Chi Square correlation test.

The results show that there is a relationship between pulmonary vascular dilatation and clinical symptoms where pulmonary vascular dilatation appeared in 31 people (37.8%) of 82 confirmed COVID-19 patients with mild-moderate clinical symptoms while in confirmed COVID-19 patients with clinical symptoms. Critical-weight is seen in 51 people (69.8%) of 73 people. This increase in the number of findings of pulmonary vascular dilatation increased in confirmed COVID-19 patients with Severe-Critical clinical symptoms. The main complaints of most COVID-19 patients are cough, shortness of breath and fever. In mild-moderate clinical symptoms, the most common chief complaint is cough with n 53 (64.63%), while in severe-critical clinical symptoms the most common complaint is shortness of breath with n 60 (82.19%).

**Keywords:** Covid-19, CT-scan of the thorax, vascular thickening, mild-moderate clinical symptoms, severe-critical clinical symptoms, age, gender



**DAFTAR ISI**

SAMPUL DEPAN	i
KARYA AKHIR	ii
LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xx
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	6
1. Tujuan umum	6
2. Tujuan khusus	6
D. Hipotesis penelitian	6
E. Manfaat penelitian	7

<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>8</b>
A. Anatomi dan Fisiologi Paru	8
1. Anatomi	9
2. Struktur Dan Fungsi	13
3. Pasokan Darah Dan Limfatik	13
4. Saraf	16
B. COVID-19	16
1. Definisi	16
2. Epidemiologi	17
3. Etiologi	19
4. Penularan	20
5. Gejala Klinis	22
6. Patogenesis	25
7. CT-scan thorax	32
8. Infeksi SARS-COV2 dan Disfungsi Vaskular	36
9. Hubungan Dilatasi Vaskular Dengan Gejala Klinis	41
<b>BAB III KERANGKA PENELITIAN</b>	<b>44</b>
A. Kerangka Teori	44
B. Kerangka Konsep	45
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b>	<b>46</b>
A. Desain Penelitian	46
B. Tempat dan Waktu Penelitian	46
C. Populasi Penelitian	46

D.	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	46
E.	Perkiraan Besar Sampel	47
F.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	48
	1. Kriteria Inklusi	48
	2. Kriteria Eksklusi	48
G.	Identifikasi dan Klasifikasi Varibel	49
	1. Identifikasi Variabel	49
	2. Klasifikasi Variabel	49
H.	Defenisi Operasional dan Kriteria Objektif	49
I.	Cara Kerja	51
	1. Alokasi Subyek	51
	2. Cara Penelitian	52
J.	Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	53
K.	Pengolahan dan Analisis Data	53
	1. Pengolahan Data	53
	2. Analisis Data	54
L.	Alur Penelitian	55
	BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	56
	BAB VI PEMBAHASAN	64
	BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	73
	DAFTAR PUSTAKA	74
	LAMPIRAN	84

**DAFTAR TABEL**

nomor	halaman
1. Distribusi Frekuensi Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Berdasarkan Jenis Kelamin dan Umur pada Subjek Penelitian	57
2. Distribusi Frekuensi Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Tanpa Dan Dengan Gejala Klinis Berdasarkan Jenis Kelamin dan Umur	58
3. Distribusi Frekuensi Keluhan Utama Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Dengan Gejala Klinis	60
4. Tabel Hubungan antara Antara Dilatasi Vaskular Paru Dengan Gejala Klinis Pada Pemeriksaan CT Scan Thorax Pasien Terkonfirmasi COVID-19	62

## DAFTAR GAMBAR

nomor		halaman
1.	Pleura, Pleura Visceral, Paru Kiri, Pleura Parietal, Rongga Pleura Kiri, Mediastinum, Rongga Pleura Kanan, Paru Kanan.(Beckie Palmer,2020)	8
2.	Struktur Jantung dan Paru-paru; Paru-paru Kiri dan Kanan, Trakea,. (Grey H, 2008)	9
3.	Anatomi segmen paru. (Netter F, 2014)	11
4.	Penampang Melintang Sternum (Grey H, 1918)	12
5.	Tampak posterior pantung dan paru, pintu masuk vena azygos, cabang arteri pulmonalis, ventrikel kiri, atrium kiri, vena cava. (Gray H, 1918)	14
6.	Arteri dan vena pulmonalis	15
7.	Skema bagian longitudinal dari lobulus primer paru-paru, bronkiolus respiratorius (rb), duktus alveolar (ad), atria (at), kantung alveolar (as), alveolus (a) atau sel udara, arteri pulmonalis (pa), vena pulmonalis (pv), limfatik (l), kelenjar getah bening (ln).(Gray H, 1918)	15
8.	Anatomi Coronavirus (Mittal A. 2020)	19
9.	Mekanisme masuknya sel SARS-CoV-2 dan aktivasi sistem kekebalan (Revzin MV dkk, 2020)	28
10.	Peran sel endotel dan mekanisme disfungsi sel endotel pada COVID-19 (Roberts KA dkk, 2020)	30
11.	Alveolus dan vascular (Matacic C, 2020)	31
12.	Mekanisme infeksi COVID-19 pada alveolus dan vaskular (Matacic C, 2020)	31
13.	Pria 37 tahun dengan penyakit coronavirus yang terkonfirmasi (COVID-19), tipe umum (Zhao W, 2020)	33
14.	a. CT scan menunjukkan groundglass opacity pada lobus kanan bawah. b. CT scan menunjukkan konsolidasi pada lobus kanan area subpleural (Ye Z dkk, 2020)	34
15.	Wanita 77 tahun dengan penyakit coronavirus (COVID-19). (Li Y, 2020)	34
16.	a. CT scan menunjukkan penebalan pleura kiri (panah putih). b. CT scan menunjukkan garis subpleural (panah putih) pada kedua lobus inferior. c. CT scan menunjukkan bilateral GGO dengan garis fibrosis (panah putih) pada lobus kiri bawah. d. CT scan menunjukkan area GGO yang besar pada lobus kanan atas disertai multipel dilatasi vaskular (panah putih) (Ye Z, 2020)	35
17.	Gambar CT aksial (a) menunjukkan peningkatan kaliber pembuluh darah (panah) di dalam GGO,	35

- dibandingkan dengan pembuluh darah di paru normal yang berdekatan. Gambar CT aksial (b) menunjukkan peningkatan jumlah pembuluh darah dan dilatasi pembuluh darah (panah) di dalam GGO.(Güneyli S, 2020)
18. Gambar CT aksial (a) mengungkapkan ground-glass halo (panah) yang mengelilingi nodul yang lebih padat (tanda bintang). Gambar CT aksial (b) menunjukkan reversed halo yang dibentuk oleh cincin padat (panah) yang mengelilingi area pusat GGO (tanda bintang).(Güneyli S, 2020) 36
19. Seorang laki-laki berusia 52 tahun: CT scan menunjukkan adanya ground-glass opacity (panah merah) di segmen basal lateral lobus bawah kanan disertai dilatasi pembuluh darah di dalam lesi. (Dai WC, 2020) 37
20. Wanita 61 tahun dengan penyakit coronavirus (COVID-19). Gambar CT axial menunjukkan ground-glass opacity disertai vascular thickening (panah). (Li Y, 2020) 38
21. CT scan axial dan coronal pada seorang pria berusia 55 tahun dengan riwayat perjalanan ke Milan, Italia, yang mengalami demam dan dispnea(Caruzo D, 2020) 40
22. Kasus 1, GGO multifokal dan konsolidasi. Kasus 2, pasien dengan 10 hari gejala klinis, CT: GGO multifokal bilateral, vascular thickening (lingkaran), subpleural bands (panah), PCR: positif. Kasus 3, Pasien 11 hari gejala klinis, temuan CT: GGO dan konsolidasi bilateral, preferensi basal, vascular thickening (lingkaran), PCR: positif. Kasus 4, Temuan khas di area GGO adalah dilatasi pembuluh darah atau vascular thickening (panah). (Radiology Assistant, 2020) 43

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti dan Keterangan
COVID-19	: Corona Virus Disease 2019
SARS-CoV	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
MERS-CoV	: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
CT	: Computed Tomography
WHO	: World Health Organization
RT-PCR	: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
GGO	: Ground Glass Opacity
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
ACE2	: Angiotensin-Converting Enzyme 2
TMPRSS2	: Transmembrane Serine Protease 2
NF-kB	: Nuclear Factor Kappa B
IL-6-STAT3	: Interleukin 6–Signal Transducer and Activator of Transcription 3 protein
IL-6 AMP	: Interleukin 6 Amplifier
RNA	: Ribonucleic Acid
CFR	: Case Fatality Rate
RUL	: Right Upper Lobe

RML	: Right Middle Lobe
RLL	: Right Lower Lobe
LUL	: Left Upper Lobe
LLL	: Left Lower Lobe
RSPTN	: Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri
UNHAS	: Universitas Hasanuddin
ICTV	: International Committee on Taxonomy of Viruses
MODS	: Multiple Organ Dysfunction Syndrome
SpO <sub>2</sub>	: Pulse Oximeter Oxygen Saturation
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	: Ratio of arterial oxygen partial pressure (PaO <sub>2</sub> in mmHg) to fractional inspired oxygen (FiO <sub>2</sub> expressed as a fraction, not a percentage) also known as the Horowitz index
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
CDC	: The Centers for Disease Control and Prevention
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences

---

**DAFTAR LAMPIRAN**

nomor	halaman
1. Rekomendasi Persetujuan Etik	84
2. Data Sampel Penelitian	85
3. <i>Curriculum Vitae</i>	90

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Pada akhir Desember 2019, sederet kasus pneumonia yang disebabkan oleh agen mikroba tak dikenal muncul di Wuhan, Hubei, China. Sebuah betacoronavirus baru kemudian diidentifikasi sebagai patogen penyebab, yang dinamakan *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-Cov-2). Pada 11 Maret 2020, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan COVID-19 sebagai pandemi. Dari saat kasus pertama hingga 23 September 2020, lebih banyak dari 31 juta orang dikonfirmasi dengan virus, dan lebih dari 971.000 kematian telah terjadi karena penyakit ini di seluruh dunia. (WHO, 2020 ; Zhu N, 2020)

Gejala akibat COVID-19 pada 152 publikasi mencakup total 41.409 individu dari setidaknya 23 negara telah melaporkan adanya 26 manifestasi klinis yang berbeda. Secara persentase, enam gejala memiliki prevalensi umum lebih besar atau sama dengan 25%, yaitu demam (58,66%), batuk (54,52%), dispnea (30,82%), malaise (29,75%), kelelahan (28,16%) dan sputum/sekresi (25,33%). Gejala neurologis (20,82%), manifestasi dermatologis (20,45%), anoreksia (20,26%), mialgia (16,9%), bersin (14,71%), sakit tenggorokan (14,41%), rinitis (14,29%), merinding (13,49%), sakit kepala (12,17%), nyeri dada (11,49%) dan diare (9,59%) adalah gejala umum lainnya. Hanya satu penelitian yang melaporkan manifestasi

dermatologis. Tanda atau gejala yang paling jarang adalah hemoptisis (1,65%). Dalam penelitian dengan lebih dari 100 pasien, 3 gejala utama adalah demam (57,93%), batuk (54,21%), dan dispnea (30,64%). Identifikasi semua manifestasi klinis COVID-19 sangat penting untuk diagnosis dini dan penerapan tindakan pencegahan. (Mesquita FDR, 2020)

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengelompokkan pasien menjadi dua kelompok berikut menurut empat tingkat keparahan klinis yaitu:

- 1) Gejala ringan, atau gejala sedang dengan klinis pneumonia dan saturasi oksigen perifer (SpO<sub>2</sub>)  $\geq$ 94% (ringan/sedang);
- 2) Gejala berat dengan klinis pneumonia dan SpO<sub>2</sub> <94%, frekuensi pernapasan >30 kali per menit atau gejala kritis, yaitu ARDS, sepsis, dan kegagalan multiorgan (parah/kritis)

Orang dengan usia lanjut memiliki risiko lebih tinggi untuk gejala klinis yang serius akibat COVID-19, dan risikonya meningkat seiring bertambahnya usia. Orang yang memiliki penyakit kronis atau penyerta lainnya juga mungkin memiliki risiko gejala klinis serius yang lebih tinggi. Penelitian-penelitian tentang COVID-19 juga melaporkan bahwa hampir semua pasien rawat inap memiliki kelainan parenkim pada CT thorax. (WHO, 2020 ; Ren L dkk, 2020)

Metode pencitraan radiologi, terutama pemeriksaan CT thorax, telah banyak digunakan dalam diagnosis penyakit ini karena pemeriksaan RT-PCR tidak tersedia secara luas dan hasilnya mungkin memerlukan waktu

beberapa hari. Meskipun bukan alat skrining, CT thorax dapat memberikan informasi diagnostik yang berharga seperti yang dinyatakan oleh asosiasi radiologi internasional. CT thorax memiliki fitur non-invasif, hasil cepat, resolusi tinggi, dan akses mudah, direkomendasikan oleh para ahli untuk skrining lini pertama pasien suspek COVID-19. Banyak studi deskriptif, rangkaian kasus, dan tinjauan literatur telah melaporkan dan merangkum manifestasi CT khas COVID-19. (Qanadli SD, 2020)

Sejak merebaknya COVID-19, perubahan pada pembuluh darah paru segmental atau subsegmental kecil dilaporkan pada 70-89% kasus Pneumonia COVID-19 pada CT thorax non-kontras selain temuan pencitraan khas pneumonia virus seperti *ground glass opacities (GGO)*, *crazy paving pattern*, dan konsolidasi. Di antara tanda-tanda CT ini, tanda "*vascular thickening*" ditemukan menjanjikan sebagai ciri khas CT thorax awal COVID-19. (Zhao W dkk, 2020)

Temuan pencitraan baru dari perubahan vaskular paru kecil secara bervariasi digambarkan sebagai "vascular thickening". Ini diyakini sebagai ciri unik pneumonia COVID-19 yang belum pernah dijelaskan sebelumnya dalam pengaturan penyakit menular mana pun. Dengan tidak adanya data histopatologi, secara teoritis hal itu terjadi karena tiga kemungkinan mekanisme dalam isolasi atau dalam berbagai kombinasi yaitu, efek kaskade sitokin proinflamasi, trombosis pembuluh paru kecil dan infeksi vaskulitis paru sekunder yang diinduksi. Fitur menarik dari pembesaran atau dilatasi vaskular paru ini dianggap berkontribusi terhadap kegagalan

pernapasan pada pneumonia COVID-19. Dilatasi vaskular paru digambarkan sebagai *vascular thickening* di sekitar atau di dalam lesi pada gambar CT thorax. Masalah vaskular juga menjadi perhatian besar bagi pasien COVID-19 dari perspektif klinis. Peningkatan kadar D-dimer dan hiperkoagulabilitas darah ditemukan umum di antara pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dan beberapa eksaserbasi akut COVID-19 terungkap terkait dengan emboli paru akut. (Lv H dkk, 2020)

Temuan khas dari gambar CT thorax pasien dengan COVID-19 seperti GGO dan konsolidasi ternyata tidak spesifik dan dapat dilihat juga pada berbagai penyakit lain termasuk pneumonia virus lainnya, pneumonia bakterial atipikal, toksisitas obat, pneumonia eosinofilik, atau *organizing pneumonia* kriptogenik. Menariknya, dengan adanya temuan radiologis tentang dilatasi vaskular pada pencitraan CT thorax yang sering ditemukan yang pada pasien COVID-19 dibandingkan dengan pneumonia non-COVID-19 sehingga menunjukkan implikasi potensial virus COVID-19 terhadap vaskular paru. (Bai HX dkk, 2020 ; Parry AH, 2020)

Perkembangan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) telah dilaporkan pada 20% kasus pneumonia COVID-19 dan hingga 41% pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Penelitian terbaru telah menyatakan bahwa hilangnya regulasi perfusi dan hilangnya vasokonstriksi hipoksia fisiologis normal berkontribusi pada hipoksemia yang terlihat pada pasien dengan COVID-19. Konsisten dengan patologi vaskular yang memainkan peran penting dalam patofisiologi pneumonia COVID-19, beberapa laporan

penelitian juga mencatat prevalensi tinggi dilatasi vaskular di area opasitas parenkim paru pada pasien dengan COVID-19. (Lang M dkk, 2020)

Dilatasi vaskular sedang hingga kecil sangat umum terjadi pada pneumonia COVID-19, tidak terbatas pada area paru-paru yang sakit, dan sering kali melibatkan pembuluh subpleura, yang menunjukkan adanya proses vaskular yang menyebar. Pada paru-paru normal, pembuluh darah subsegmental distal biasanya tidak terlihat dalam daerah subpleural. Sejumlah besar pasien yang pernah diteliti menunjukkan pembuluh darah distal yang melebar dan terkadang berkelu-liku di subpleural paru. Terjadinya dilatasi vaskular paru ("*vascular thickening*") di dalam opasitas paru berkisar dari 59% hingga 82% pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dan dilaporkan memiliki perbedaan dengan pneumonia akibat bakteri dimana terjadi vasokonstriksi pada area sekitar peradangan hingga sulit ditemukan dilatasi vaskular terutama pada subpleural. (Lang M dkk, 2020)

Penggunaan CT thorax sangat penting dalam menegakkan diagnosa, termasuk mendeteksi adanya dilatasi vaskular paru sebagai salah satu gambaran radiologi COVID-19 yang berhubungan dengan gejala klinis agar penanganan dapat dilakukan secara komperhensif. Oleh karena itu peneliti bermaksud meneliti hubungan dilatasi vaskular paru dengan gejala klinis pada CT Scan thorax pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo sehingga diharapkan penelitian ini dapat menunjukkan dilatasi vaskular paru sebagai suatu temuan radiologis yang

bermakna pada pasien terkonfirmasi COVID-19 selain dari adanya ground-glass opacity dan konsolidasi.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian yaitu apakah terdapat hubungan antara dilatasi vaskular paru dengan gejala klinis pada gambaran CT Scan thorax pasien terkonfirmasi COVID-19.

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan gambaran dilatasi vaskular paru dengan gejala klinis pada pemeriksaan CT Scan thorax pasien terkonfirmasi COVID-19.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Menilai gambaran vaskular paru pada pemeriksaan CT scan thorax pasien terkonfirmasi COVID-19
- b. Menilai proporsi gejala klinis pada pemeriksaan CT scan thorax pasien terkonfirmasi COVID-19 melalui gambaran vaskular paru

## **D. Hipotesis Penelitian**

Terdapat hubungan gambaran dilatasi vaskular paru dengan gejala klinis pada pemeriksaan CT scan thorax pasien terkonfirmasi COVID-19

## **E. Manfaat Penelitian**

### Manfaat Teoritik

1. Memberikan informasi ilmiah hubungan gambaran dilatasi vascular paru dengan gejala klinis pada CT scan thorax pasien yang terkonfirmasi COVID-19
2. Memberikan informasi tentang perbedaan gambaran radiologi CT scan thorax pasien yang terkonfirmasi COVID-19 tanpa gejala klinis dan dengan gejala klinis

### Manfaat Aplikatif

1. Memberikan informasi tentang gambaran radiologi dilatasi vaskuler menurut gejala klinis pada CT scan thorax pasien yang terkonfirmasi COVID-19
2. Data penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan dalam pengembangan penanganan pasien yang terkonfirmasi COVID-19 sesuai gejala klinis di rumah sakit

### Manfaat Metodologis

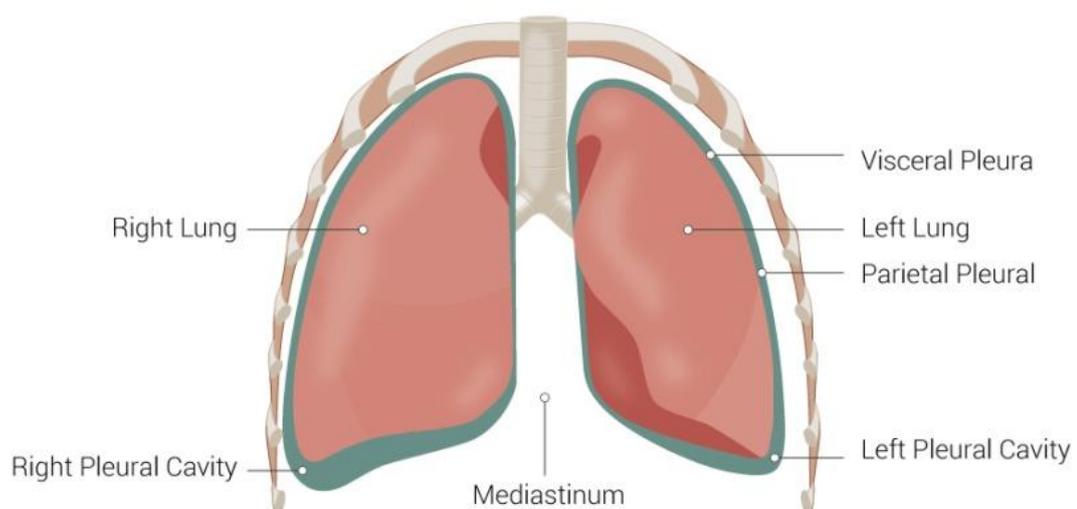
Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan yang bermanfaat untuk perkembangan penelitian selanjutnya

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Anatomi dan Fisiologi Paru

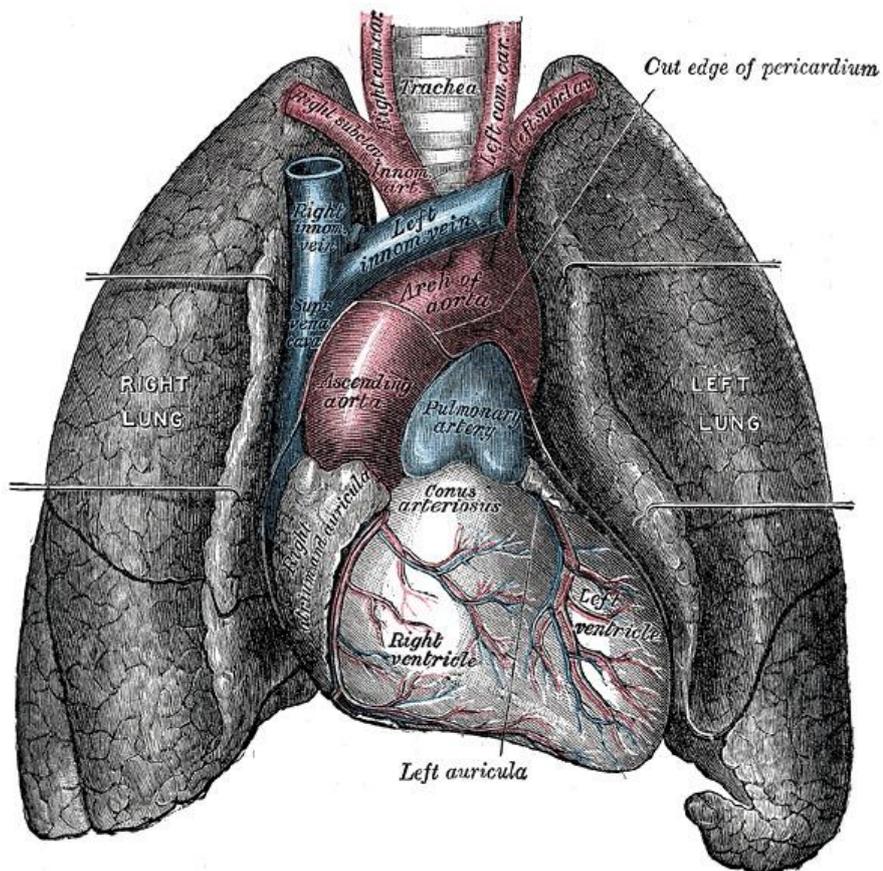
Tujuan paru-paru adalah menyediakan oksigen ke darah. Sistem pernapasan terbagi menjadi saluran udara dan parenkim paru. Saluran udara terdiri dari bronkus, yang bercabang dari trakea dan terbagi menjadi bronkiolus dan selanjutnya menjadi alveoli. Parenkim bertanggung jawab untuk pertukaran gas dan termasuk alveoli, saluran alveolar, dan bronkiolus. Paru-paru memiliki tekstur seperti spons dan memiliki corak abu-abu kemerahan. Selain itu, mereka secara anatomis digambarkan memiliki puncak, tiga batas, dan tiga permukaan. Selanjutnya, mereka terbagi menjadi lobus dan segmen. Parenkim paru juga ditutupi oleh pleura. (Chaudhry R, 2021)



**Gambar 1.** Pleura, Pleura Visceral, Paru Kiri, Pleura Parietal, Rongga Pleura Kiri, Mediastinum, Rongga Pleura Kanan, Paru Kanan. (Beckie Palmer, 2020)

## 1. Anatomi

Secara anatomis, paru-paru memiliki apeks, tiga tepi, dan tiga permukaan. Puncaknya terletak di atas tulang rusuk pertama. Tiga batas tersebut meliputi batas anterior, posterior, dan inferior. Batas anterior paru-paru berhubungan dengan refleksi pleura, dan ini menciptakan lekukan jantung di paru kiri. Takik jantung adalah cekungan di paru-paru yang terbentuk untuk menampung jantung. Batas inferior tipis dan memisahkan dasar paru dari permukaan kosta. Perbatasan posterior tebal dan memanjang dari vertebra C7 ke vertebra T10, yang juga dari puncak paru sampai batas inferior. (Chaudhry R, 2021)

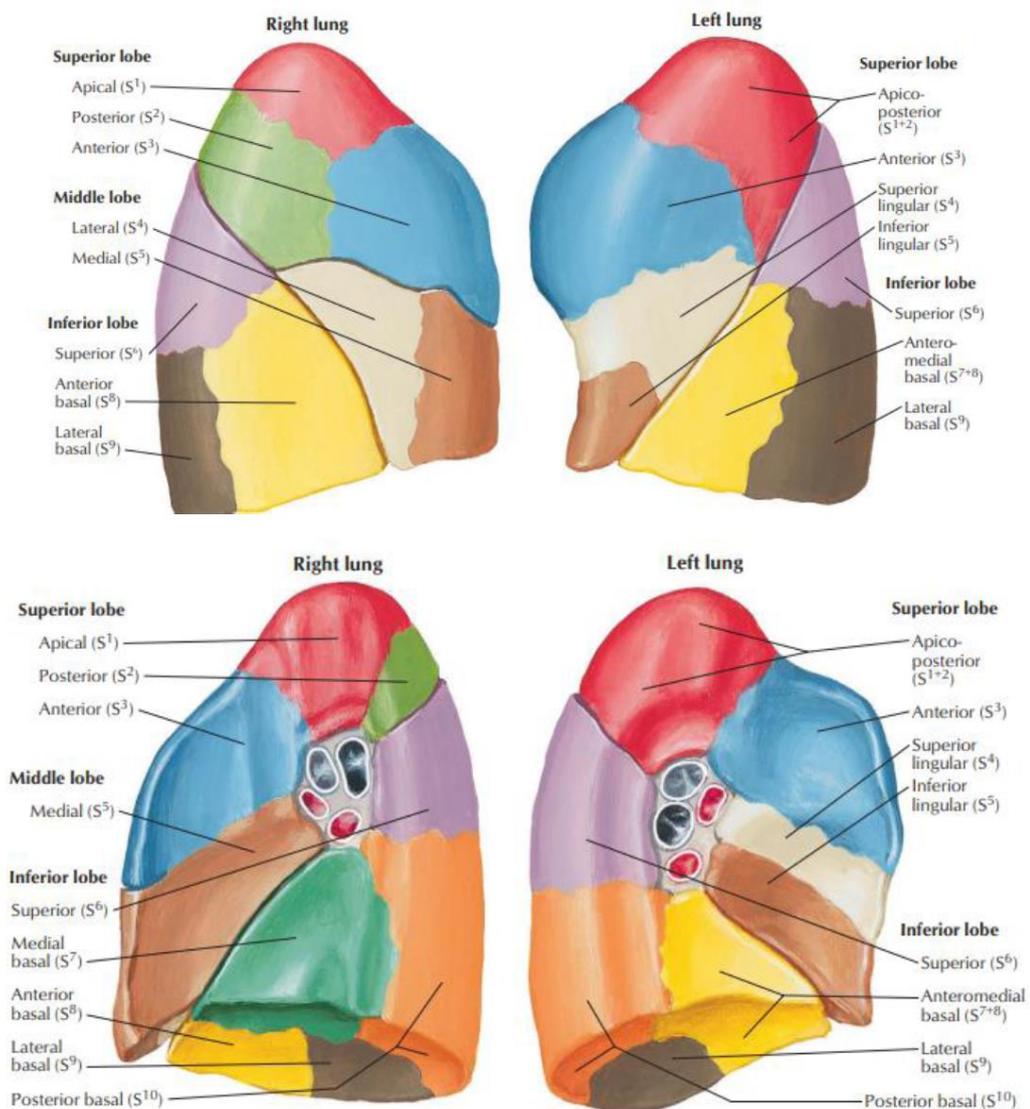


**Gambar 2.** Struktur Jantung dan Paru-paru; Paru-paru Kiri dan Kanan, Trakea,. (Grey H, 2008)

Tiga permukaan paru-paru meliputi permukaan kosta, medial, dan diafragma. Permukaan kosta ditutupi oleh pleura kosta dan berada di sepanjang tulang dada dan tulang rusuk. Ini juga bergabung dengan permukaan medial di perbatasan anterior dan posterior dan permukaan diafragma di perbatasan inferior. Permukaan medial terbagi di anterior dan posterior. Di anterior berhubungan dengan sternum, dan di posterior berhubungan dengan vertebra. Permukaan diafragma (alas) cekung dan bertumpu pada kubah diafragma; kubah kanan juga lebih tinggi dari kubah kiri karena liver. Anatomi paru kanan dan kiri serupa tetapi asimetris. Paru-paru kanan terdiri dari tiga lobus: lobus kanan atas (RUL), lobus tengah kanan (RML), dan lobus kanan bawah (RLL). Paru-paru kiri terdiri dari dua lobus: lobus kiri atas (LUL) dan lobus kiri bawah (LLL). Lobus kanan dibagi oleh celah miring dan horizontal, di mana celah horizontal membagi lobus atas dan tengah, dan celah miring membagi lobus tengah dan bawah. Di lobus kiri, hanya terdapat celah miring yang memisahkan lobus atas dan bawah. Lobus selanjutnya membagi menjadi segmen yang berhubungan dengan bronkus segmental tertentu. Bronkus segmental adalah cabang orde tiga dari cabang orde dua (bronkus lobar) yang keluar dari bronkus utama. (Chaudhry R, 2021)

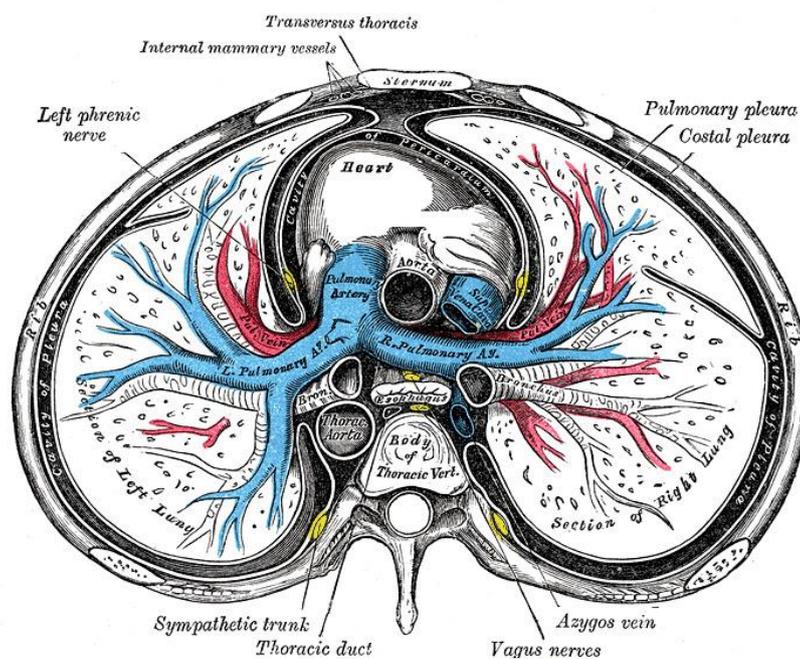
Paru kanan terdiri dari sepuluh segmen. Ada tiga segmen di RUL (apikal, anterior, dan posterior), dua di RML (medial dan lateral), dan lima di RLL (superior, medial, anterior, lateral, dan posterior). Celah oblique memisahkan RUL dari RML, dan celah horizontal memisahkan RLL dari

RML dan RUL. Ada delapan hingga sembilan segmen di sebelah kiri, tergantung pada pembagian lobus. Secara umum, ada empat segmen di lobus kiri atas (anterior, apikoposterior, inferior, dan lingula superior) dan empat atau lima di lobus kiri bawah (lateral, anteromedial, superior, dan posterior).



**Gambar 3.** Anatomi segmen paru. (Netter F, 2014)

Hilum (root) adalah permukaan yang tertekan di tengah permukaan medial paru-paru dan terletak di anterior hingga kelima hingga vertebra toraks ketujuh. Ini adalah titik di mana berbagai struktur masuk dan keluar dari paru-paru. Hilum dikelilingi oleh pleura, yang memanjang ke inferior dan membentuk ligamentum paru. Hilum sebagian besar mengandung bronkus dan pembuluh darah paru, bersama dengan saraf frenikus, limfatik, kelenjar getah bening, dan pembuluh bronkial. Hilum kiri dan kanan mengandung arteri pulmonalis, vena pulmonalis (superior dan inferior), dan arteri bronkial. Juga, di hilus kiri, ada satu bronkus, bronkus utama, dan di hilus kanan, ada dua bronkus, bronkus eparterial dan hiparterial. Dari anterior ke posterior, urutan di hilus adalah vena, arteri, dan bronkus. (Chaudhry R, 2021)



**Gambar 4.** Penampang Melintang Sternum; Termasuk Paru-Paru dan Jantung, Pleura Paru Costal Pleura, Vena Azygos, Saraf Vagus, Duktus Toraks, Batang Simpatik, Saraf Frenikus Kiri, Kapal Mammery Internal, Transversus Thoracis, Jantung, Paru-paru Kiri dan Kanan, Mody of Thoracic Vertebrae. (Grey H, 1918)

## **2. Struktur dan Fungsi**

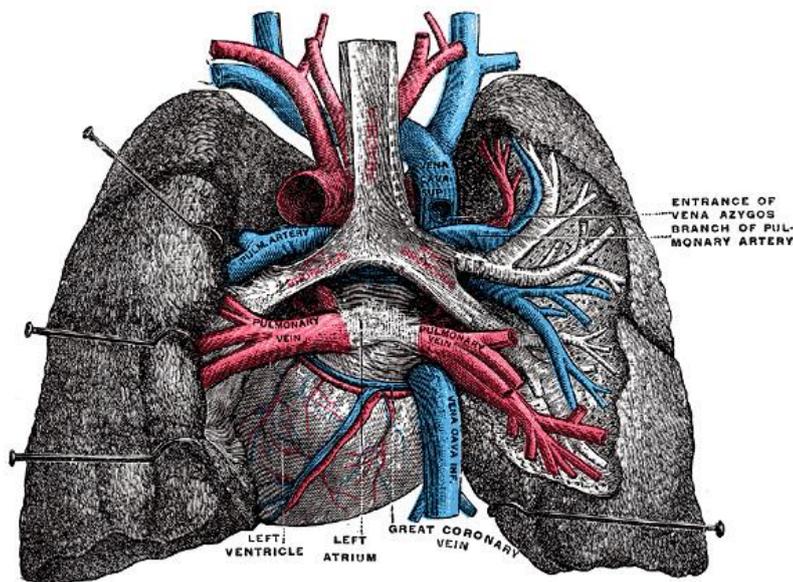
Fungsi paru-paru adalah untuk mengalirkan oksigen dari udara ke darah, yang dilakukan oleh alveoli. Alveoli adalah membran sel tunggal yang memungkinkan terjadinya pertukaran gas ke pembuluh darah paru. Ada beberapa otot yang membantu inspirasi dan ekspirasi, seperti otot diafragma dan interkostal. Otot sternocleidomastoid dan scalene digunakan untuk respirasi aksesori saat pasien mengalami gangguan atau kegagalan pernapasan. Otot membantu menciptakan tekanan negatif di dalam dada, di mana tekanan paru-paru kurang dari tekanan atmosfer, untuk membantu inspirasi dan pengisian paru-paru. Juga, otot membantu menciptakan tekanan positif di dalam dada, di mana tekanan paru-paru lebih besar dari tekanan atmosfer, untuk membantu ekspirasi dan pengosongan paru-paru.

## **3. Pasokan Darah dan Limfatik**

Perbedaan utamanya adalah antara arteri pulmonalis dan arteri bronkial. Arteri pulmonalis mengambil darah terdeoksigenasi dari jantung untuk diberi oksigen oleh parenkim paru. Namun, arteri bronkial memberikan oksigen untuk kelangsungan hidup parenkim paru. Arteri pulmonalis utama keluar dari ventrikel kanan dan bercabang menjadi arteri pulmonalis utama kiri dan kanan. Cabang arteri pulmonalis biasanya mengikuti dan berkembang di sepanjang cabang pohon bronkial dan akhirnya menjadi kapiler di sekitar alveoli. Vena pulmonalis menerima darah

beroksigen dari kapiler alveoli dan darah terdeoksigenasi dari arteri bronkial dan pleura viseral. Empat vena pulmonalis berkumpul di atrium kanan.

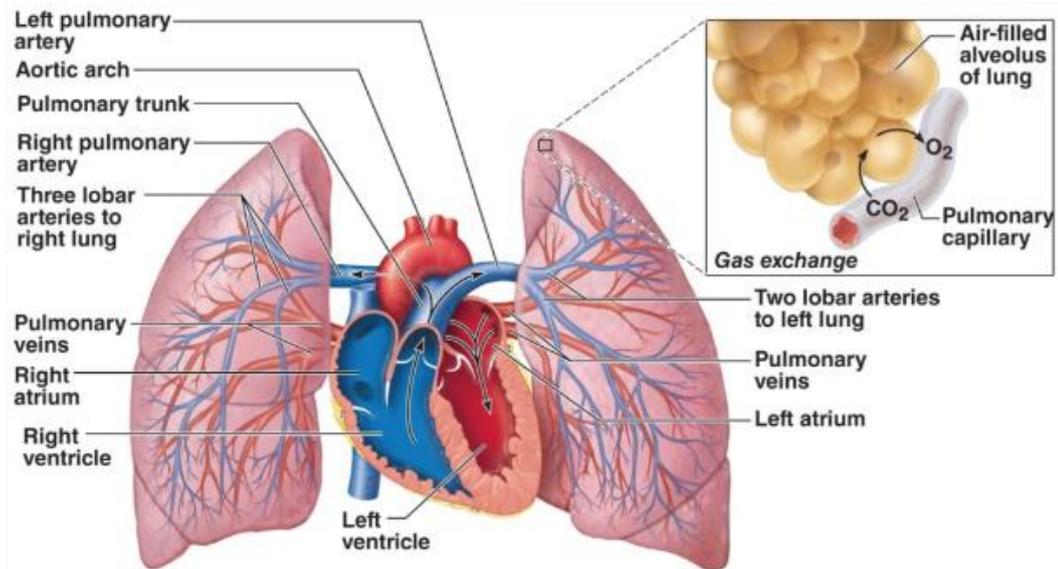
Sirkulasi bronkus merupakan bagian dari sirkulasi sistemik. Arteri bronkial kiri muncul sebagai dua (superior dan inferior) dari aorta toraks. Arteri brakialis kanan biasanya berasal dari salah satu dari tiga berikut: arteri interkostal posterior kanan, dengan arteri bronkial superior kiri dari aorta atau langsung dari aorta. Vena bronkial mengumpulkan darah terdeoksigenasi dan mengosongkannya ke vena azygos. (Tucker WD, 2021)



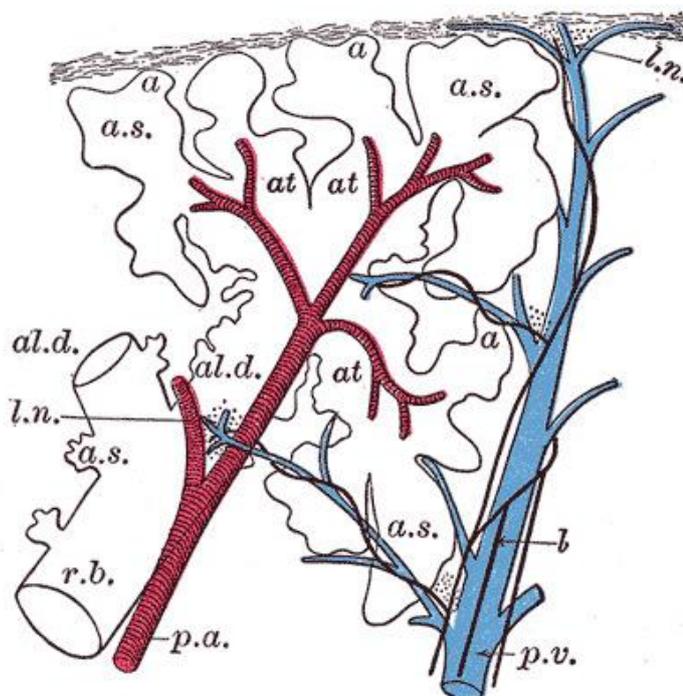
**Gambar 5.** Tampak posterior pantung dan paru, pintu masuk vena azygos, cabang arteri pulmonalis, ventrikel kiri, atrium kiri, vena cava. (Gray H, 1918)

Pleksus limfatik superfisial dan dalam mengeringkan paru-paru. Aliran getah bening dari parenkim paru pertama-tama mengalir ke nodus intraparenkim dan kemudian ke nodus peribronkial. Selanjutnya, limfatik

akan mengalir ke trakeobronkial, kelenjar getah bening paratrakeal, batang bronkmediastinal, dan kemudian ke duktus toraks. (Tucker WD, 2020)



**Gambar 6.** Arteri dan vena pulmonalis



**Gambar 7.** Skema bagian longitudinal dari lobulus primer paru-paru, bronkiolus respiratorius (rb), duktus alveolar (ad), atria (at), kantung alveolar (as), alveolus (a) atau sel udara, arteri pulmonalis (pa), vena pulmonalis (pv), limfatik (l), kelenjar getah bening (ln). (Gray H, 1918)

#### **4. Saraf**

Saraf frenikus berasal dari C3, C4, C5 akar saraf cervical. Saraf frenikus menginervasi perikardium fibrosa, bagian dari pleura visceral, dan diafragma. Paru-paru menerima persarafan dari dua sumber utama: pleksus paru (kombinasi dari persarafan parasimpatis dan simpatis) dan saraf frenikus. Pleksus paru berada di akar paru-paru dan terdiri dari serabut saraf otonom eferen dan aferen. Terdiri dari cabang saraf vagus (parasimpatis) dan serabut simpatis cabang-cabang pleksus di sekitar pembuluh darah paru dan bronkus. Persarafan parasimpatis menyebabkan penyempitan bronkus, pelebaran pembuluh paru, dan meningkatkan sekresi kelenjar. Persarafan simpatis menyebabkan dilatasi bronkus dan penyempitan pembuluh darah paru. (Tucker WD, 2020)

### **B. COVID-19**

#### **1. Definisi**

Coronavirus adalah virus RNA terbungkus nonsegmentasi dengan RNA sense positif linier untai tunggal. Enam jenis virus corona telah diidentifikasi yang menyebabkan penyakit pada manusia. Empat di antaranya menyebabkan gejala pernapasan ringan sedangkan dua lainnya, sindrom pernapasan Timur Tengah (MERS-CoV) virus corona dan sindrom pernapasan akut parah virus corona (SARS-CoV-1), sebelumnya telah mengakibatkan epidemi dengan angka kematian yang tinggi. Meskipun genom SARSCoV-2 80% identik dengan SARS-CoV-1, namun lebih mirip

dengan genom kelelawar coronavirus (96% identik). Baik SARS-CoV-1 dan SARS-CoV-2 memiliki daerah gen pengikat reseptor yang serupa, sehingga untuk masuk sel kedua virus menggunakan reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) yang sama. (Rezvin M, 2020)

## **2. Epidemiologi**

Berdasarkan hasil penyelidikan epidemiologi, kasus tersebut diduga berhubungan dengan Pasar Seafood di Wuhan. Pada tanggal 7 Januari 2020, Pemerintah China kemudian mengumumkan bahwa penyebab kasus tersebut adalah Coronavirus jenis baru yang kemudian diberi nama SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Virus ini berasal dari family yang sama dengan virus penyebab SARS dan MERS. Meskipun berasal dari famili yang sama, namun SARS-CoV-2 lebih menular dibandingkan dengan SARS-CoV dan MERS-CoV. (CDC, 2020).

Proses penularan dan penyebaran yang cepat membuat WHO menetapkan COVID-19 sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020. Angka kematian kasar bervariasi tergantung negara dan tergantung pada populasi yang terpengaruh, perkembangan wabahnya di suatu negara, dan ketersediaan pemeriksaan laboratorium. Thailand merupakan negara pertama di luar China yang melaporkan adanya kasus COVID-19. Setelah Thailand, negara berikutnya yang melaporkan kasus pertama COVID-19 adalah Jepang dan Korea Selatan yang kemudian berkembang ke negara-negara lain. Sampai dengan 1 Oktober 2020, dilaporkan total kasus

konfirmasi 33.842.281 dengan 1.010.634 kematian (CFR 3,0%) dimana kasus dilaporkan di 215 negara terjangkit dan 171 negara transmisi lokal. Beberapa negara dengan jumlah kasus kumulatif tertinggi yaitu Amerika Serikat (7.118.481), India (6.318.584), Brasil (4.777.522), Rusia (4.777.522). (Kementrian Kesehatan RI, 2020)

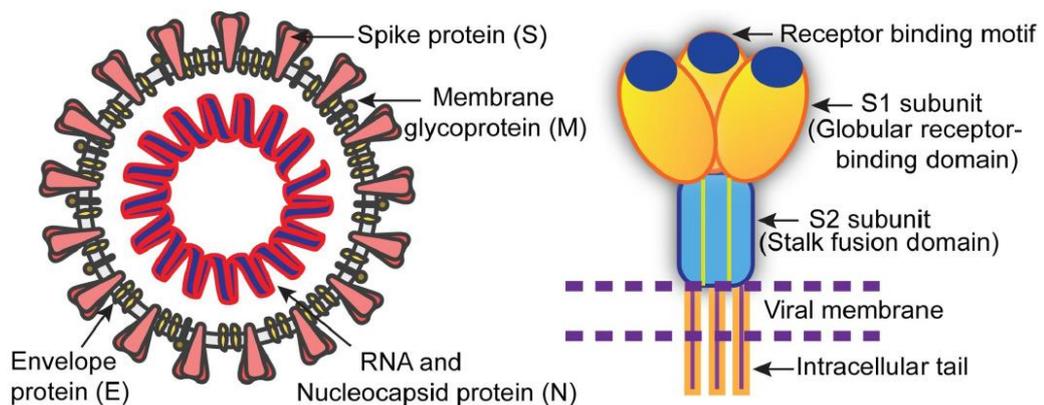
Indonesia melaporkan kasus pertama COVID-19 pada tanggal 2 Maret 2020 dan jumlahnya terus bertambah hingga sekarang. Sampai dengan tanggal 1 Oktober 2020, Indonesia sudah melaporkan 291.182 kasus konfirmasi COVID-19 dari 34 provinsi. Beberapa provinsi dengan jumlah kasus terbanyak di Indonesia yaitu DKI Jakarta (74.989), Jawa Timur (44.058), Jawa Tengah (22.734), Jawa Barat (22.764), Sulawesi Selatan (15.698). (Kementrian Kesehatan RI, 2020b). Provinsi Sulawesi Selatan menempati posisi kelima jumlah kasus terbanyak di Indonesia dimana terdapat 15.698 kasus konfirmasi dengan 420 kasus meninggal. Di Makassar terdapat 8.491 kasus konfirmasi dengan 278 kasus meninggal. (Dinkes Kota Makassar)

Sebanyak 51,5% kasus terjadi pada laki-laki. Kasus paling banyak terjadi pada rentang usia 45-54 tahun dan paling sedikit terjadi pada usia 0-5 tahun. Angka kematian tertinggi ditemukan pada pasien dengan usia 55-64 tahun. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh CDC China, diketahui bahwa kasus paling banyak terjadi pada pria (51,4%) dan terjadi pada usia 30-79 tahun dan paling sedikit terjadi pada usia <10 tahun (1%). Sebanyak 81% kasus merupakan kasus yang ringan, 14% parah, dan 5% kritis. Orang

dengan usia lanjut atau yang memiliki penyakit bawaan diketahui lebih berisiko untuk mengalami penyakit yang lebih parah. Usia lanjut juga diduga berhubungan dengan tingkat kematian. (Kementerian Kesehatan RI, 2020)

### 3. Etiologi

COVID-19 adalah virus yang tergolong dalam family coronavirus dengan penampilan seperti mahkota di bawah mikroskop elektron dengan diameter 50-220 nm. Coronavirus merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul, dan tidak bersegmen. Terdapat 4 struktur protein utama pada Coronavirus yaitu: protein N (nukleokapsid), glikoprotein M (membran), glikoproteinspike S (spike), protein E (selubung).



**Gambar 8.** Anatomi Coronavirus (Mittal A. 2020)

Coronavirus tergolong ordo Nidovirales, keluarga Coronaviridae. Coronavirus ini dapat menyebabkan penyakit pada hewan atau manusia. Terdapat 4 genus yaitu alpha coronavirus, beta coronavirus, gamma coronavirus, dan delta coronavirus. Sebelum adanya COVID-19, ada 6 jenis coronavirus yang dapat menginfeksi manusia, yaitu HCoV-229E (alpha

CoV), HCoV-OC43 (beta CoV), HCoVNL63 (alpha CoV), HCoV-HKU1 (beta CoV), SARS-CoV (beta CoV), dan MERS-CoV (beta CoV). (Kementerian Kesehatan RI, 2020)

Coronavirus yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus beta coronavirus, 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. Belum dipastikan berapa lama virus penyebab COVID-19 bertahan di atas permukaan, tetapi perilaku virus ini menyerupai jenis-jenis coronavirus lainnya. Penelitian menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat bertahan selama 72 jam pada permukaan plastik dan stainless steel, kurang dari 4 jam pada tembaga dan kurang dari 24 jam pada kardus. Seperti virus corona lain, SARS-COV-2 sensitif terhadap sinar ultraviolet dan panas. Efektif dapat dinonaktifkan dengan pelarut lemak (lipid solvents) seperti eter, etanol 75%, disinfektan yang mengandung klorin, asam peroksiasetat, dan khloroform (kecuali khlorheksidin).

#### **4. Penularan**

Virus corona merupakan zoonosis, sehingga terdapat kemungkinan virus berasal dari hewan dan ditularkan ke manusia. Pada COVID-19 belum

diketahui dengan pasti proses penularan dari hewan ke manusia, tetapi data filogenetik memungkinkan COVID-19 juga merupakan zoonosis. Perkembangan data selanjutnya menunjukkan penularan antar manusia (human to human), yaitu diprediksi melalui droplet dan kontak dengan virus yang dikeluarkan dalam droplet. Hal ini sesuai dengan kejadian penularan kepada petugas kesehatan yang merawat pasien COVID-19, disertai bukti lain penularan di luar Cina dari seorang yang datang dari Kota Shanghai, Cina ke Jerman dan diiringi penemuan hasil positif pada orang yang ditemui dalam kantor. Pada laporan kasus ini bahkan dikatakan penularan terjadi pada saat kasus indeks belum mengalami gejala (asimtomatik) atau masih dalam masa inkubasi.

Laporan lain yang juga mendukung penularan antar manusia adalah laporan 9 kasus penularan langsung antar manusia di luar Cina dari kasus index ke orang kontak erat yang tidak memiliki riwayat perjalanan manapun. Penularan ini terjadi umumnya melalui droplet dan kontak dengan virus kemudian virus dapat masuk ke dalam mukosa yang terbuka. Suatu analisis mencoba mengukur laju penularan berdasarkan masa inkubasi, gejala dan durasi antara gejala dengan pasien yang diisolasi. Analisis tersebut mendapatkan hasil penularan dari 1 pasien ke sekitar 3 orang di sekitarnya, tetapi kemungkinan penularan di masa inkubasi menyebabkan masa kontak pasien ke orang sekitar lebih lama sehingga risiko jumlah kontak tertular dari 1 pasien mungkin dapat lebih besar. (Handayani D, 2020)

## 5. Gejala Klinis

Spektrum klinis COVID-19 bervariasi dari bentuk asimtomatik atau paucisymptomatic hingga kondisi klinis yang ditandai dengan kegagalan pernapasan yang memerlukan ventilasi mekanis dan dukungan di unit perawatan intensif (ICU), hingga manifestasi multiorgan dan sistemik dalam hal sepsis, syok septik, dan sindrom multipel disfungsi organ (MODS). Dalam salah satu laporan pertama tentang penyakit ini di China menggambarkan bahwa pasien menderita demam, malaise, batuk kering, dan dyspnea. Pemindaian CT thorax menunjukkan pneumonia dengan temuan abnormal pada semua kasus. Sekitar sepertiga dari pasien (13, 32%) membutuhkan perawatan ICU, dan ada 6 (15%) kasus kritis. (Huang C dkk, 2020)

Data yang diperoleh dari laporan dan arahan yang diberikan oleh lembaga kebijakan kesehatan, memungkinkan pembagian manifestasi klinis penyakit sesuai dengan tingkat keparahan gambaran klinis. COVID-19 dapat hadir dengan gejala ringan, sedang, atau berat. Diantara manifestasi klinis yang parah/kritis, ada pneumonia berat, ARDS, sepsis, dan syok septik. Perjalanan klinis penyakit tampaknya memprediksi tren pada sebagian besar pasien. Sebagai acuan dapat digunakan kriteria keparahan insufisiensi pernafasan dan kriteria diagnostik sepsis dan syok septik. (National Institutes of Health US, 2021) (Casella M. 2020)

### **5.1. Asimptomatik atau Presimtomatik**

Individu yang dites positif untuk SARS-CoV-2 menggunakan tes virologi tetapi tidak memiliki gejala yang konsisten dengan COVID-19.

### **5.2. Gejala Ringan**

Individu yang memiliki salah satu dari berbagai tanda dan gejala COVID-19, seperti demam ringan, batuk (kering), sakit tenggorokan, hidung tersumbat, sakit kepala, nyeri otot, atau malaise tetapi tidak mengalami sesak napas, dispnea, atau pencitraan thorax yang abnormal.

### **5.3. Gejala Sedang**

Individu yang menunjukkan bukti penyakit pernapasan bagian bawah selama penilaian klinis atau pencitraan dan yang memiliki saturasi oksigen ( $SpO_2$ )  $\geq 94\%$  pada udara kamar di permukaan laut. Gejala pernapasan seperti batuk dan sesak napas (atau takipnea pada anak-anak) muncul tanpa tanda-tanda pneumonia berat.

### **5.4. Gejala Berat**

Individu yang memiliki gejala klinis COVID-19 berhubungan dengan dispnea berat, distres pernapasan, takipnea ( $>30$  napas/menit), hipoksia ( $SpO_2 < 94\%$  pada udara ruangan), rasio tekanan parsial oksigen arteri terhadap fraksi oksigen inspirasi ( $PaO_2/FiO_2$ )  $< 300$  mm Hg, atau infiltrat paru  $> 50\%$  pada pemeriksaan CT thorax.

## 5.5. Gejala Kritis

Individu yang mengalami ARDS, syok septik, dan/atau disfungsi organ multipel.

### a. Sindrom Gangguan Pernafasan Akut (ARDS)

Diagnosis memerlukan kriteria klinis dan ventilasi. Sindrom ini menunjukkan kegagalan pernapasan onset baru yang serius atau memburuknya gambaran pernapasan yang sudah diidentifikasi. Berbagai bentuk ARDS dibedakan berdasarkan derajat hipoksia. Parameter referensi adalah  $PaO_2/FiO_2$ :

- ARDS ringan :  $200 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 < 300 \text{ mmHg}$ . Pada pasien yang tidak menggunakan ventilasi atau yang ditangani melalui ventilasi non-invasif (NIV) dengan menggunakan *positive end-expiratory pressure* (PEEP) atau *continuous positive airway pressure* (CPAP) 5 cmH<sub>2</sub>O.
- ARDS sedang :  $100 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 < 200 \text{ mmHg}$ .
- ARDS berat :  $PaO_2/FiO_2 < 100 \text{ mmHg}$ .

### b. Sepsis

Menurut Definisi Konsensus Internasional untuk Sepsis dan Syok Septik (Sepsis-3), sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respon host yang tidak teratur terhadap infeksi yang dicurigai atau terbukti, dengan disfungsi organ. Gambaran klinis pasien

dengan COVID-19 dan dengan sepsis sangat serius, ditandai dengan berbagai tanda dan gejala keterlibatan multiorgan. Tanda dan gejala ini termasuk manifestasi pernapasan seperti dispnea berat dan hipoksemia, gangguan ginjal dengan penurunan output urin, takikardia, perubahan status mental, dan perubahan fungsional organ dinyatakan sebagai data laboratorium hiperbilirubinemia, asidosis, laktat tinggi, koagulopati, dan trombositopenia. Referensi untuk evaluasi kerusakan multiorgan dan signifikansi prognostik terkait adalah skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), yang memprediksi kematian ICU berdasarkan hasil lab dan data klinis.

## **6. Patogenesis**

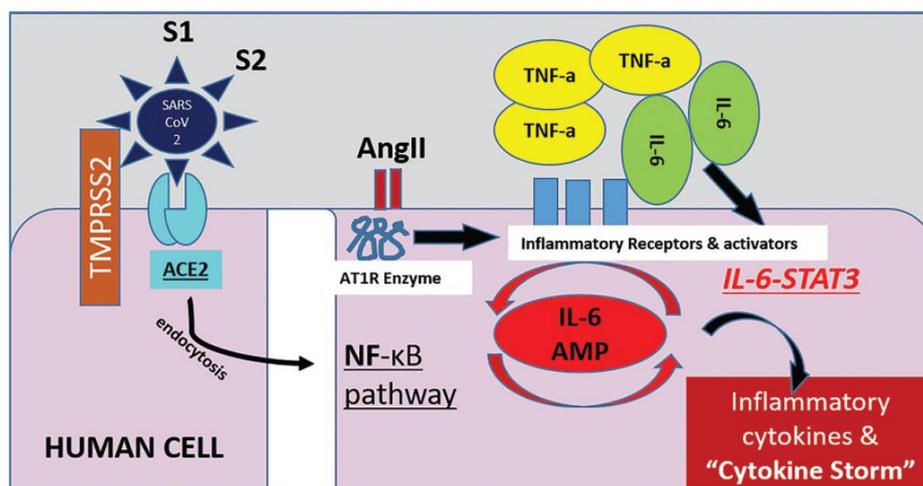
Ada ketidakpastian mengenai interval waktu penularan COVID-19. Tampaknya virus dapat ditularkan sebelum timbulnya gejala dan selama penyakit. Namun, data pasti belum tersedia, karena sebagian besar informasi tentang subjek ini berasal dari penelitian yang mengevaluasi keberadaan viral load dalam spesimen pernapasan dan spesimen lain, yang mungkin tidak berkorelasi dengan infektivitas. Penularan SARS-CoV-2 dari individu tanpa gejala (atau individu dalam masa inkubasi) telah didokumentasikan dengan baik. Namun, sejauh mana transmisi asimtomatik dan presymptomatic terjadi dan kontribusi relatifnya terhadap penyebaran pandemi masih belum diketahui. Lamanya waktu seseorang tetap menularkan penyakit juga tidak pasti. Durasi pelepasan virus

bervariasi, dan tampaknya ada rentang yang luas, yang mungkin tergantung pada tingkat keparahan penyakit. (Revzin MV dkk, 2020)

Siklus hidup virus dengan inang terdiri dari 5 langkah berikut: perlekatan, penetrasi, biosintesis, maturasi dan pelepasan. Setelah virus mengikat reseptor inang (perlekatan), mereka memasuki sel inang melalui endositosis atau fusi membran (penetrasi). Setelah konten virus dilepaskan di dalam sel inang, RNA virus memasuki nukleus untuk replikasi. mRNA virus digunakan untuk membuat protein virus (biosintesis). Kemudian, partikel virus baru dibuat matang (maturasi) dan dilepaskan. Virus corona terdiri dari empat protein struktural; *Spike* (S), membran (M), amplop (E) dan nukleokapsid (N). *Spike* terdiri dari glikoprotein trimetrik transmembran yang menonjol dari permukaan virus, yang menentukan keragaman coronavirus dan tropisme inang. *Spike* terdiri dari dua subunit fungsional; Subunit S1 bertanggung jawab untuk mengikat reseptor sel inang dan subunit S2 adalah untuk fusi membran virus dan seluler. *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) diidentifikasi sebagai reseptor fungsional untuk SARS-CoV. Analisis struktural dan fungsional menunjukkan bahwa *spike* SARS-CoV-2 juga terikat pada ACE2. SARS-CoV-2 memasuki sel manusia dengan mengikat spike atau protein S ke reseptor ACE2 dari inang, dengan fusi berikutnya dari virus dan membran sel (endositosis), mengakibatkan masuknya sel virus dan penipisan reseptor ACE2 pada permukaan sel. Begitu berada di dalam sel, virus mengaktifkan sistem imun intraseluler, yang menyebabkan sel imun dan nonimun melepaskan

sejumlah besar sitokin proinflamasi yang mengaktifkan *cytokin storm* dan mengakibatkan kerusakan pada pejamu. (Revzin MV dkk, 2020) (Yuki K dkk, 2020)

Ilustrasi (gambar 9) menunjukkan mekanisme yang disepakati mengenai masuknya sel SARS-CoV-2 dan aktivasi sistem imun. SARS-CoV-2 memasuki sel manusia dengan menempel pada reseptor permukaan sel (ACE2) dan dengan memanfaatkan enzim manusia yang disebut transmembran serine protease 2 (TMPRSS2). Setelah terikat pada reseptor, SARS-CoV-2 mengalami endositosis dan masuk ke dalam sel, bersama dengan reseptor ACE2. Proses ini mengurangi jumlah reseptor ACE2 pada sel, menyebabkan peningkatan kadar angiotensin II (AngII) dalam darah. Angiotensin II memicu jalur inflamasi yang melibatkan NF- $\kappa$ B dan *interleukin 6–signal transducer and activator of transcription 3 protein* (IL-6-STAT3), terutama pada sel nonimun termasuk sel endotel dan epitel. Jalur ini membentuk siklus umpan balik positif, bernama *IL-6 amplifier* (IL-6 AMP), menghasilkan aktivasi yang berlebihan hingga terjadi badai sitokin dan ARDS. Bagian dari jalur ini yang melibatkan NF- $\kappa$ B, IL-6-STAT3, atau keduanya meningkat seiring bertambahnya usia, yang dapat menjadi alasan mengapa pasien yang lebih tua lebih berisiko meninggal setelah diagnosis COVID-19 dibandingkan dengan kelompok usia lainnya. (Revzin MV dkk, 2020)



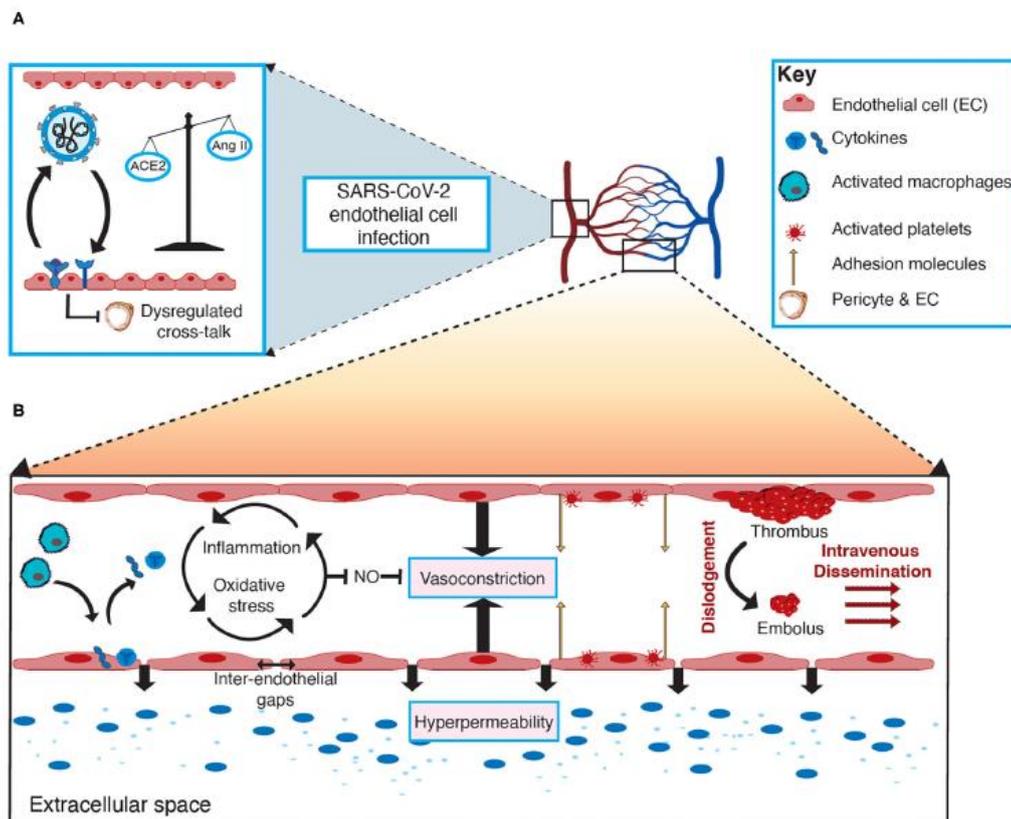
**Gambar 9.** Mekanisme masuknya sel SARS-CoV-2 dan aktivasi sistem kekebalan. S1 = subunit protein *spike* virus 1, S2 = subunit protein *spike* virus 2, TNF- $\alpha$  = *tumor necrotizing factor- $\alpha$* . (Revzin MV dkk, 2020)

Infeksi awal SARS-CoV-2 terjadi di dalam epitel paru, dimana protease serin, terutama transmembran protease serine 2 (TMPRSS2), cathepsin B, dan cathepsin L1, awalnya SARS-CoV-2 spike glikoprotein, yang diikuti oleh masuknya virus yang dimediasi ACE2. Infeksi alveolus paru memungkinkan SARS-CoV-2 untuk memasuki sirkulasi sistemik, yang selanjutnya menjadi predisposisi berbagai organ terhadap infeksi potensial. Ekspresi bersama dari protease serin utama dan ACE2 diperlukan untuk keberhasilan infeksi sel oleh SARS-CoV-2. Beberapa organ mengandung sel yang mengekspres ACE2 dan serine protease ini, termasuk paru-paru, jantung, ginjal, hati, dan pembuluh darah. (Roberts KA dkk, 2020)

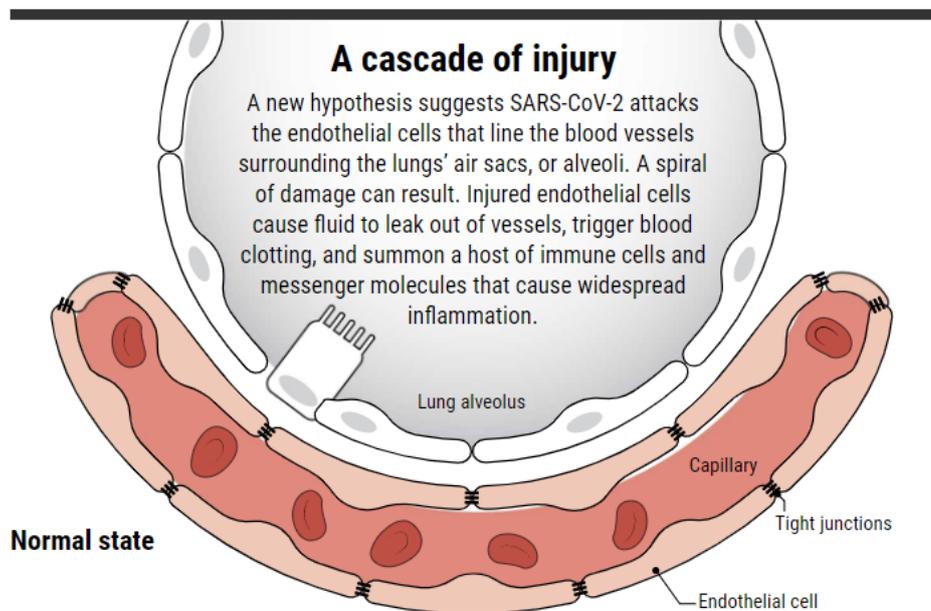
Disfungsi mikrovaskular dan peran endotel vaskular semakin terlihat dalam sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dan dampak sistemik infeksi SARS-CoV-2. Sel endotel melindungi sistem kardiovaskular dan sangat penting dalam mengatur homeostasis vaskular, mencegah

koagulasi, mengontrol aliran darah, dan mengatur stres oksidatif dan reaksi inflamasi. Ada semakin banyak bukti keterlibatan vaskular dalam patogenesis COVID-19 yang parah, dengan studi pencitraan mengungkapkan kelainan perfusi dalam otak pasien dengan COVID-19 yang menunjukkan masalah neurologis, selain kelainan perfusi di dalam paru-paru pasien pneumonia COVID-19. Selain itu, studi cross-sectional telah melaporkan insiden koagulopati yang tinggi, yang ditandai dengan peningkatan D-dimer dan konsentrasi fibrinogen, yang menyebabkan kejadian trombotik dan berhubungan dengan hasil yang buruk, sehingga menunjukkan potensi keterlibatan sel endotel dalam konsekuensi patofisiologis COVID-19. (Roberts KA dkk, 2020)

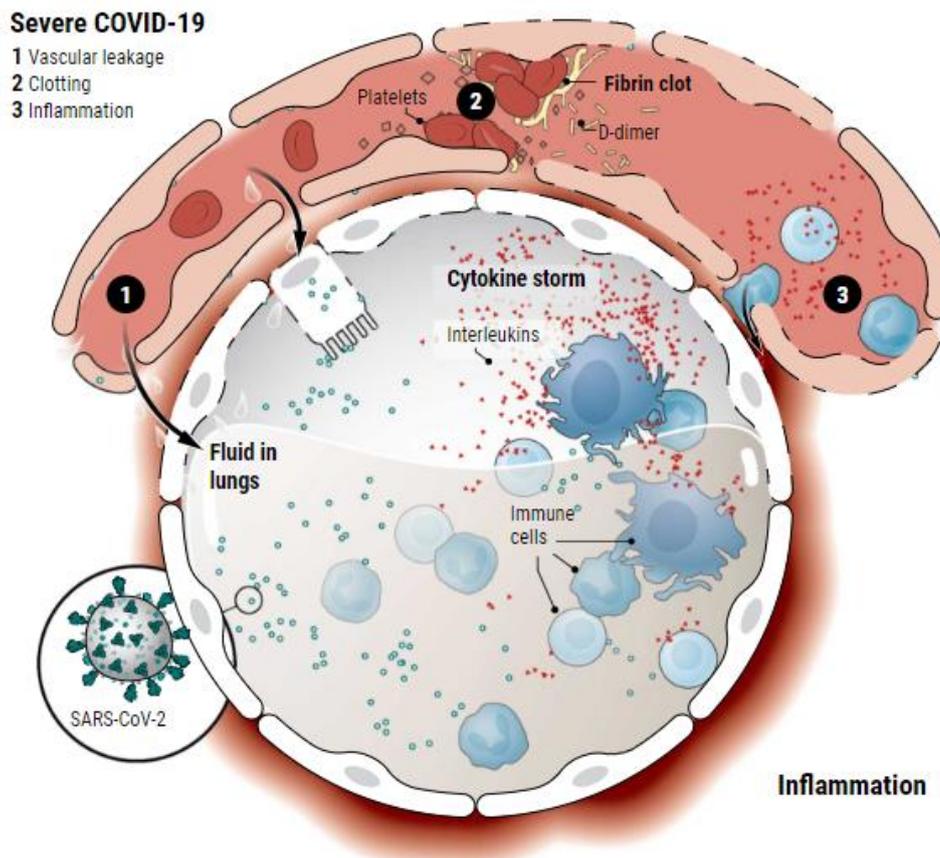
Mengingat disfungsi endotel menyebabkan gangguan fungsi mikrovaskular sistemik, tampaknya keterlibatan garis pertahanan pertama sistem vaskular (sel endotel) memicu dan menyebarkan kerusakan sistemik yang diamati pada kasus COVID-19 yang parah, melalui perubahan integritas vaskular, peradangan vaskular, dan melalui gangguan koagulasi dan jalur inflamasi. Mekanisme untuk ini belum sepenuhnya dijelaskan dan bervariasi karena sifat heterogen di mana virus mempengaruhi individu.



**GAMBAR 10.** Peran sel endotel dan mekanisme disfungsi sel endotel pada COVID-19. (A) SARS-CoV-2 menginfeksi sel endotel melalui entri virus yang dimediasi angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), difasilitasi oleh TMPRSS2 yang memacu glikoprotein *spike* SARS-CoV-2. Infeksi sel endotel dapat menyebabkan penurunan regulasi ACE2, mendorong ketidakseimbangan antara level ACE2 dan angiotensin II (AngII), meningkatkan AngII. Selain itu, infeksi sel endotel atau pericytes akan mengganggu crosstalk antara dua sel ini, sehingga berkontribusi pada disfungsi sel endotel. (B) Dalam kasus COVID-19 yang parah, makrofag yang diaktifkan melepaskan berbagai sitokin (misalnya, reseptor interleukin 2 terlarut [IL-2R], interleukin-6 [IL-6] dan *tumor necrotic factor* [TNFs]), yang dikaitkan terhadap *sitokin storm* yang dimediasi sistem imun yang berlebihan dan dapat menyebabkan peradangan vaskular (endotelitis) sebagai akibat dari peningkatan ekspresi molekul adhesi pada sel endotel dan celah antar-endotel, sehingga meningkatkan hiperpermeabilitas vaskular. Sel endotel yang teraktivasi dapat berkontribusi pada badai sitokin dengan melepaskan berbagai sitokin sebagai respons terhadap kerusakan dan disfungsi, berkontribusi pada lingkaran setan peradangan dan stres oksidatif yang menghambat pelepasan faktor vasoaktif (misalnya, oksida nitrat [NO]), sehingga mendukung vasokonstriksi dan selanjutnya berkontribusi pada permeabilitas vaskular. Aktivasi trombosit dan sel endotel yang tidak normal adalah proses kunci yang mengarah ke trombosis, yang mewakili peran disfungsi sel endotel dalam patogenesis tromboemboli pada pasien COVID-19. Selanjutnya, pelepasan gumpalan trombotik menciptakan emboli seluler yang menyebar secara intravena, sehingga menyebabkan komplikasi tromboemboli pada COVID-19. (Roberts KA dkk, 2020)



**Gambar 11.** Alveolus dan vascular (Matacic C, 2020)



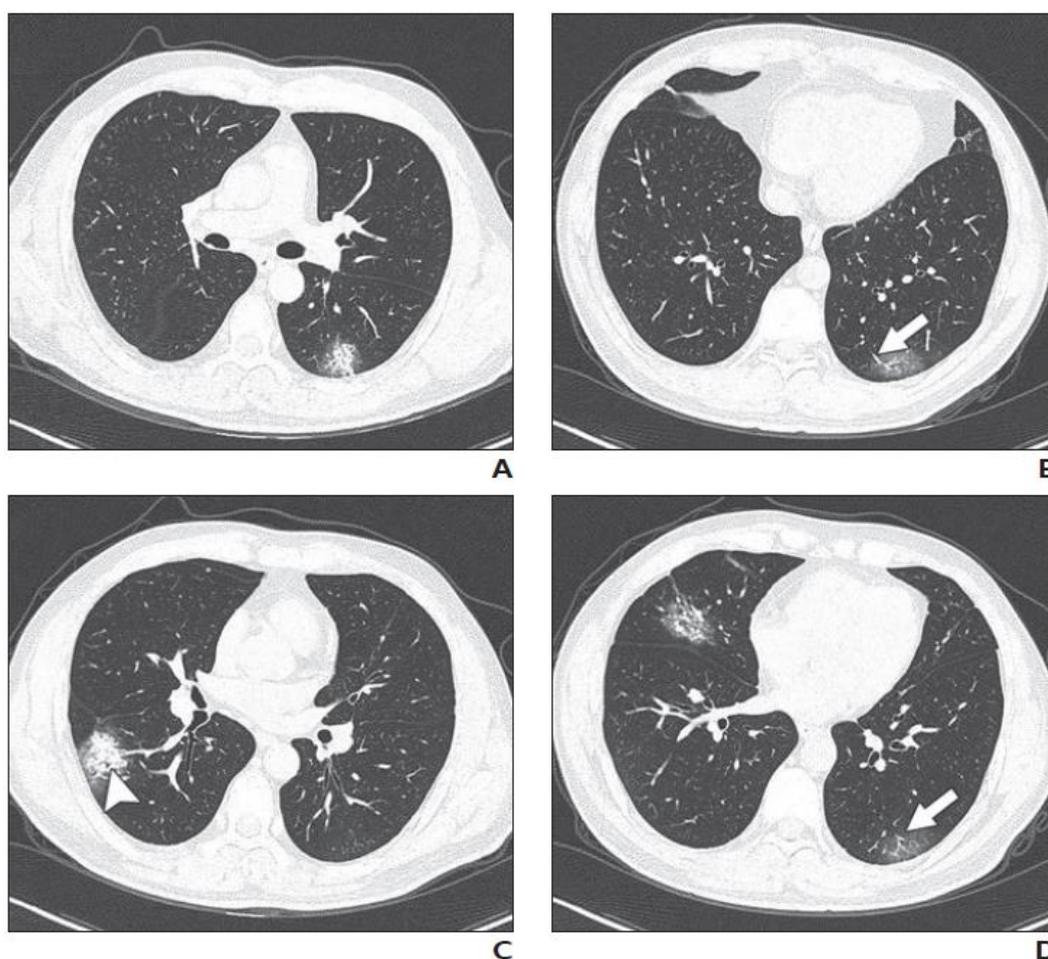
**Gambar 12.** Mekanisme infeksi COVID-19 pada alveolus dan vaskular (Matacic C, 2020)

## 7. CT scan Thorax

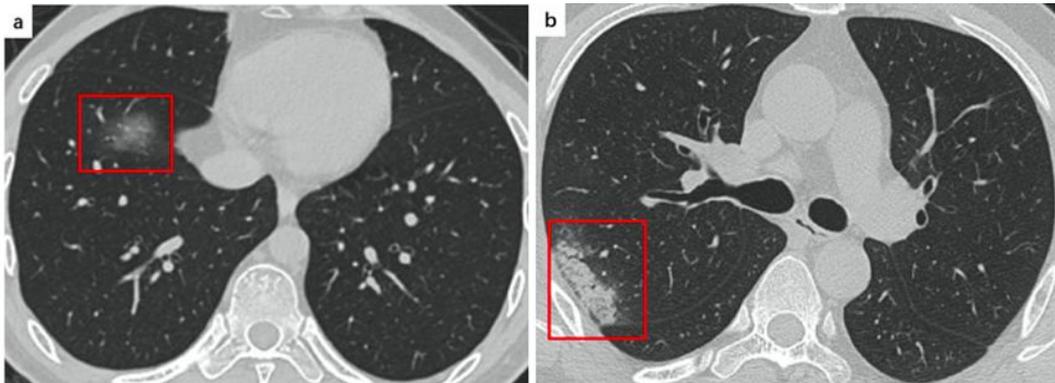
CT dianggap sebagai modalitas pencitraan rutin untuk diagnosis dan untuk memantau perawatan pasien dengan pneumonia COVID-19. Ini dapat membantu dalam deteksi dini kelainan paru-paru untuk skrining pasien dengan penyakit yang diduga tinggi, terutama pasien dengan hasil skrining RT-PCR awal negatif [21]. Dalam penelitian yang dilakukan, tampak fitur pencitraan khas, seperti GGO (86,1%), GGO campuran dan konsolidasi (64,4%), dan *crazy paving pattern* (48,5%) hadir. Hasil ini mirip dengan gambaran CT dari infeksi virus paru-paru lainnya, seperti SARS dan MERS. Menariknya, dalam penelitian yang dilakukan oleh Zhao W dkk, menemukan bahwa sebagian besar pasien mengalami dilatasi vaskular dari lesi (71,3%) yang mungkin disebabkan oleh respon inflamasi akut. Namun, perubahan vaskular tersebut tidak menyerupai perubahan lesi akibat keganasan, seperti adenokarsinoma paru, yang menunjukkan dilatasi pembuluh darah yang terdistorsi atau tidak teratur dan konvergensi pembuluh darah, yang dapat disebabkan oleh perkembangan kronis dan infiltrasi tumor. Mengenai distribusi lesi, pasien dengan COVID-19 lebih cenderung memiliki distribusi perifer (87,1%), keterlibatan bilateral (82,2%), dominan paru bagian bawah (54,5%), dan distribusi multifokal (54,5%). (Zhao W, 2020)

Pasien dengan perluasan lesi yang cepat menandakan kondisi yang buruk, umumnya pada usia lanjut, jenis kelamin pria, serta mempunyai komorbid. Dengan ini prognosis bisa juga diperkirakan dengan CT thorax

awal. Apabila temuan CT thorax awal normal, prognosinya cenderung baik. Apabila gambaran CT thorax awal adanya pneumonia berat, biasanya prognosis buruk. Pada CT thorax bila didapatkan efusi pleura, nodul kecil, gambaran tree-in-bud dan pembesaran kelenjar getah bening sangat dikaitkan dengan superinfeksi bakteri atau bahkan menyingkirkan kemungkinan pneumonia COVID-19. (Shi, 2020)



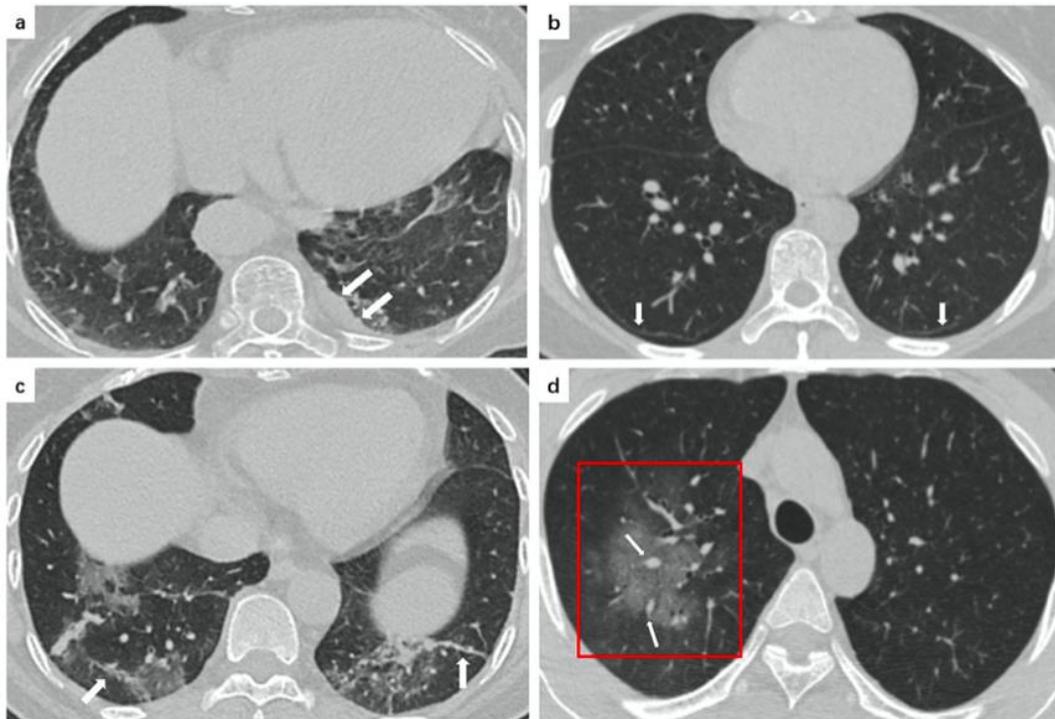
**Gambar 13.** Pria 37 tahun dengan penyakit coronavirus yang terkonfirmasi (COVID-19), tipe umum. Pasien memiliki riwayat paparan jangka pendek ke Wuhan dan gejala awal demam ( $38^{\circ}\text{C}$ ) dan batuk. CT dilakukan pada hari masuk. A-D, gambar CT menunjukkan *ground-glass opacity* multifokal bilateral (GGO) dan GGO campuran dengan lesi konsolidasi. *Traction bronchiectasis* (panah, C) dan juga tampak dilatasi pembuluh darah (panah, B dan D) (Zhao W, 2020)



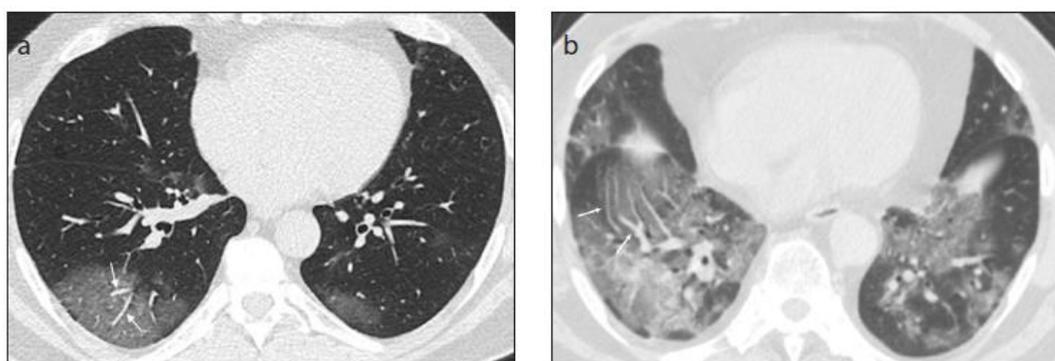
**Gambar 14.** a. CT scan menunjukkan groundglass opacity pada lobus kanan bawah. b. CT scan menunjukkan konsolidasi pada lobus kanan area subpleural (Ye Z dkk, 2020)



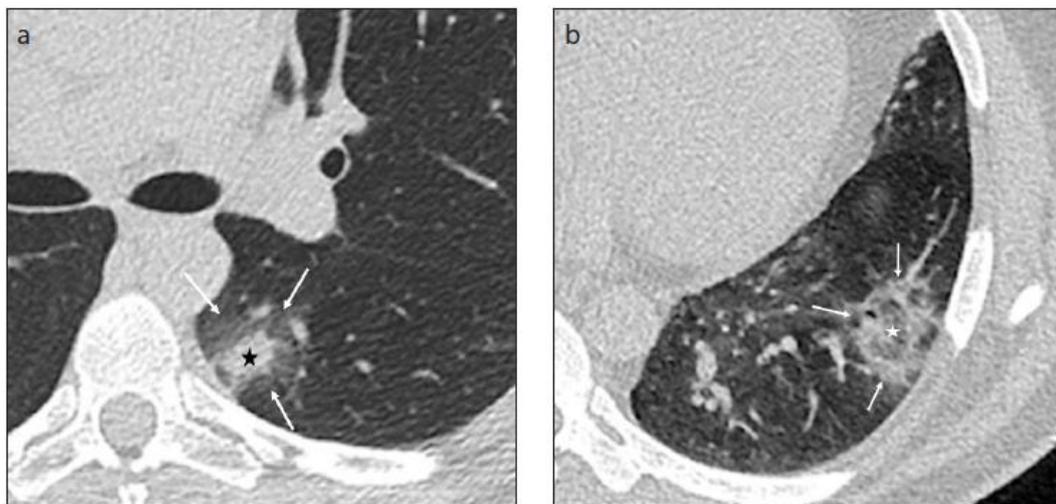
**Gambar 15.** Wanita 77 tahun dengan penyakit coronavirus (COVID-19). CT scan transversal menunjukkan beberapa *ground-glass opacity* dan konsolidasi disertai dengan septum intralobular dan interlobular yang menebal memberikan gambaran *crazy paving pattern* (panah putih). Tampak adanya air bronchogram sign (panah) dan air trapping (panah hitam). (Li Y, 2020)



**Gambar 16.** a. CT scan menunjukkan penebalan pleura kiri (panah putih). b. CT scan menunjukkan garis subpleural (panah putih) pada kedua lobus inferior. c. CT scan menunjukkan bilateral GGO dengan garis fibrosis (panah putih) pada lobus kiri bawah. d. CT scan menunjukkan area GGO yang besar pada lobus kanan atas disertai multipel dilatasi vaskular (panah putih) (Ye Z, 2020)



**Gambar 17.** Gambar CT aksial (a) menunjukkan peningkatan kaliber pembuluh darah (panah) di dalam GGO, dibandingkan dengan pembuluh darah di paru normal yang berdekatan. Gambar CT aksial (b) menunjukkan peningkatan jumlah pembuluh darah dan dilatasi pembuluh darah (panah) di dalam GGO. (Güneyli S, 2020)



**Gambar 18.** Gambar CT aksial (a) mengungkapkan *ground-glass halo* (panah) yang mengelilingi nodul yang lebih padat (tanda bintang). Gambar CT aksial (b) menunjukkan *reversed halo* yang dibentuk oleh cincin padat (panah) yang mengelilingi area pusat GGO (tanda bintang). (Güneyli S, 2020)

## 8. Infeksi SARS-CoV-2 dan disfungsi vaskular

Dalam kesehatan, endotel vaskular mempertahankan homeostasis melalui regulasi kompetensi imun, keseimbangan inflamasi, hambatan sambungan yang ketat, stabilitas hemodinamik, serta jalur trombotik dan fibrinolitik yang seimbang secara optimal. Dalam penyakit virus korona baru tahun 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh sindrom pernafasan akut parah coronavirus 2 (SARS-CoV-2), disregulasi banyak jalur ini telah muncul sebagai mediator penyakit parah. Konstelasi gangguan klinis dan biomarker yang terlihat pada COVID-19 dapat diklasifikasikan menjadi gangguan kekebalan, renin-angiotensin-aldosterone (RAA), dan keseimbangan trombotik, yang semuanya berkumpul di endotel vaskular sebagai jalur umum. Mengumpulkan bukti dari sains dasar, pencitraan dan observasi klinis, telah mengklarifikasi gambaran COVID-19 sebagai

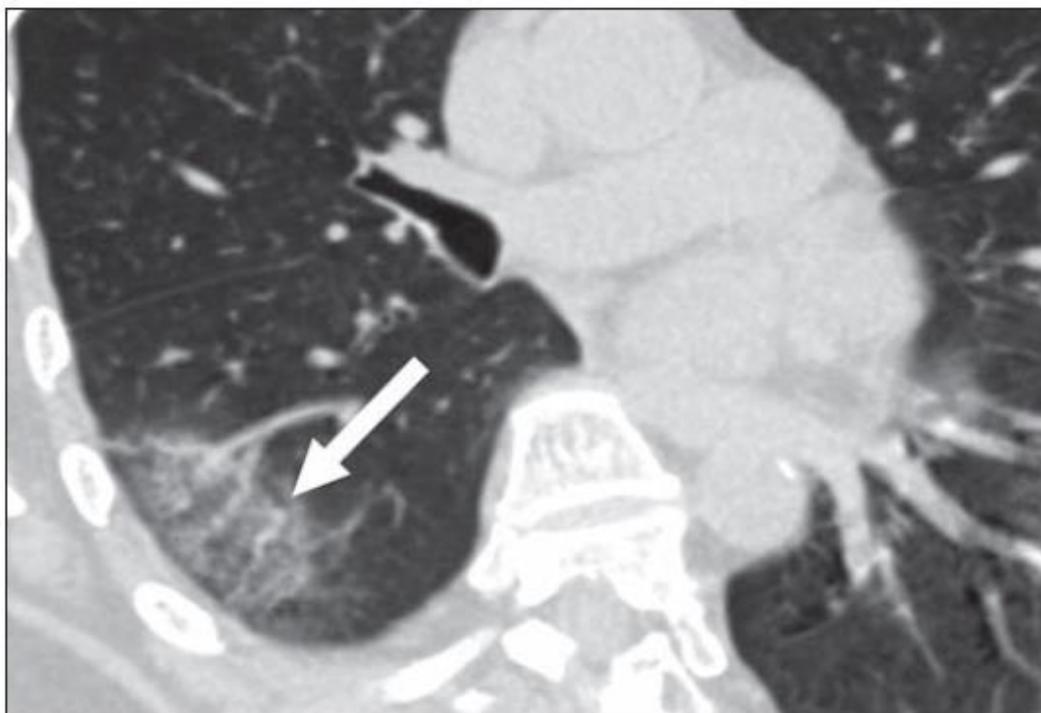
penyakit vaskular. Memahami penyakit dalam konteks ini dapat memberikan jalan baru untuk memahami COVID-19 dan mengarah pada peningkatan yang sangat dibutuhkan dalam strategi terapeutik.



**Gambar 19.** Seorang laki-laki berusia 52 tahun: CT scan menunjukkan adanya *ground-glass opacity* (panah merah) di segmen basal lateral lobus bawah kanan disertai dilatasi pembuluh darah di dalam lesi. (Dai WC, 2020)

SARS-CoV-2 menggunakan angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) untuk memfasilitasi masuk ke dalam sel target dan memulai infeksi. Masuknya virus ini ke dalam sel selanjutnya dimediasi oleh transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) dan cathepsin L yang membelah protein S pada partikel virus untuk memungkinkan keterlibatan dengan ACE2. Sel endotel (EC) pada umumnya dan pericytes jantung pada khususnya mengekspresikan ACE2 yang melimpah, menjadikannya target langsung

infeksi SARS-CoV-2. Pemeriksaan *vascular bed* paru menunjukkan gangguan parah pada COVID-19, dibandingkan dengan pasien kontrol dan influenza, terutama dengan trombosis dan mikroangiopati yang meluas, aktivasi endotel dan angiogenesis ekstensif. Studi ini dan temuan yang meresap menetapkan peran cedera virus pada sistem vaskular yang mengakibatkan disfungsi vaskular pada pasien COVID-19. (Siddiqi H, 2020)

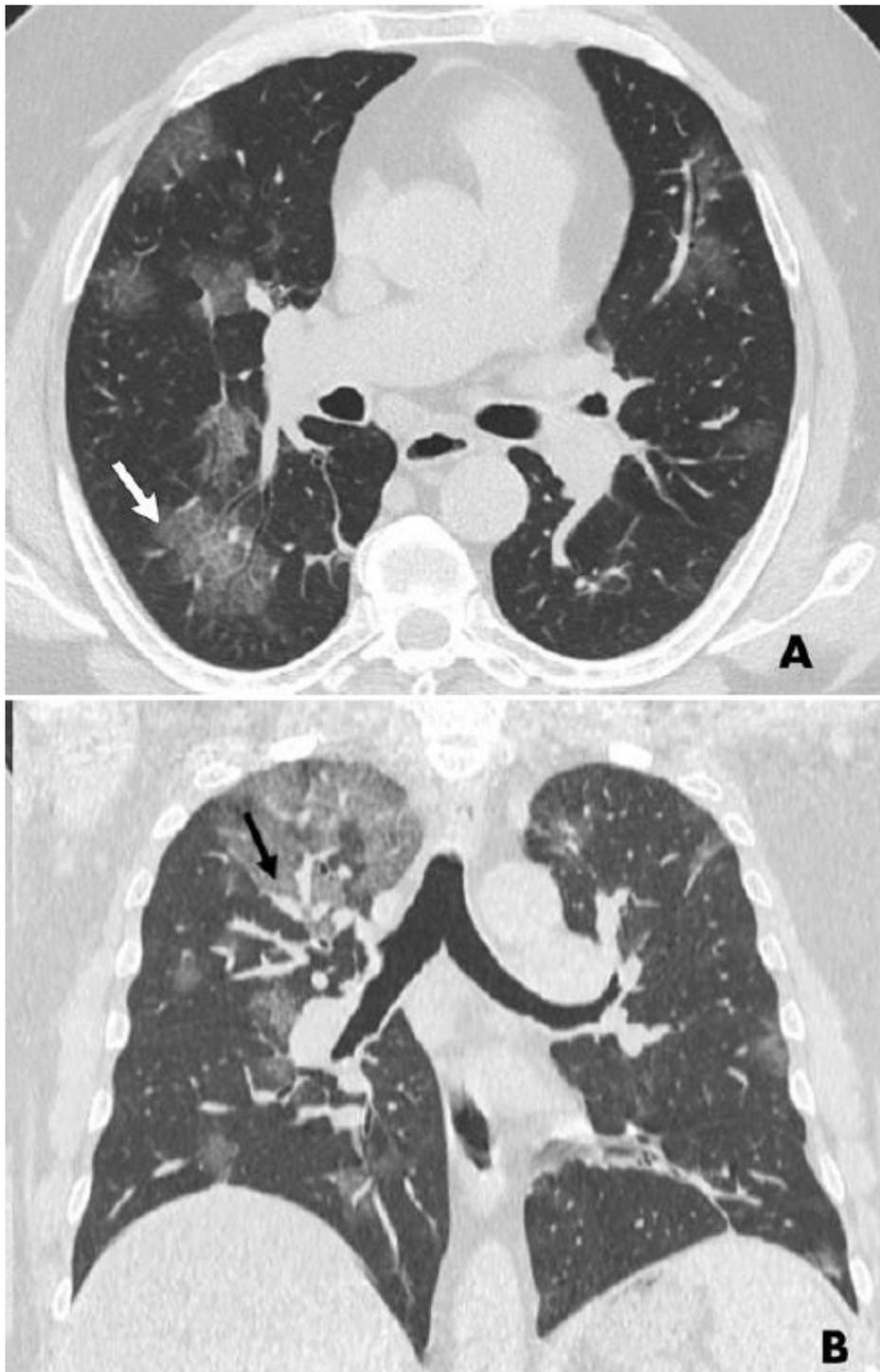


**Gambar 20.** Wanita 61 tahun dengan penyakit coronavirus (COVID-19). Gambar CT axial menunjukkan *ground-glass opacity* disertai *vascular thickening* (panah). (Li Y, 2020)

Studi observasi awal mendokumentasikan bahwa hampir semua pasien yang dirawat di rumah sakit memiliki kelainan parenkim pada CT scan thorax. Menariknya, dilatasi vaskular juga terbukti menjadi temuan pencitraan pada COVID-19 dibandingkan dengan pneumonia non-COVID-

19 (diamati pada 59% vs. 22%,  $p < 0,001$ ), menyiratkan potensi tropisme virus untuk pembuluh darah paru. Hal ini tidak mengherankan karena reseptor fungsionalnya dari sel inang, reseptor angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), sebagian besar terdapat pada permukaan sel vaskular paru. Oleh karena itu, peradangan endotel yang menyebar, disfungsi dan apoptosis akibat infeksi virus langsung pada sel endotel telah dilaporkan terjadi di dalam paru-paru dan organ lain. (Siddiqi H, 2020)

Beberapa bukti juga menunjukkan bahwa COVID-19 berdampak pada sirkulasi paru secara klinis. Sebagai contoh, pasien dengan COVID-19 parah biasanya menunjukkan bentuk ARDS atipikal dengan disosiasi yang signifikan antara mekanisme paru-paru yang relatif terawat baik dan hipoksemia berat dimana hilangnya regulasi perfusi paru vasokonstriksi hipoksia telah diusulkan sebagai penjelasan yang mungkin. Komplikasi trombotik juga mengungkapkan insiden tinggi dari kejadian tromboemboli vena yang dikonfirmasi di antara pasien yang dirawat di ICU, kemungkinan memperburuk ketidakcocokan ventilasi-perfusi. Koagulasi intravaskular diseminata, suatu kondisi yang ditandai dengan pembentukan mikrotrombi di organ yang berbeda termasuk sirkulasi paru, juga didiagnosis pada 71% orang yang tidak selamat dari COVID-19, dan mikrotrombi paru diamati pada pembedahan paru dari pasien COVID-19 yang sakit kritis. (Ackermann M, 2020)



**Gambar 21.** CT scan axial dan coronal pada seorang pria berusia 55 tahun dengan riwayat perjalanan ke Milan, Italia, yang mengalami demam dan dispnea. A, CT scan menunjukkan ground-glass opacity bilateral dengan morfologi bulat (panah) di kedua lobus atas dan bawah, serta penebalan septum inter dan intralobular (crazy paving pattern). B, Scan menunjukkan sebagian besar ground-glass opacity apikal dengan peningkatan ukuran yang berbentuk tubular dari pembuluh segmental dan subsegmental (panah). (Caruzo D, 2020)

## 9. Hubungan Dilatasi Vaskular Paru Dengan Gejala klinis

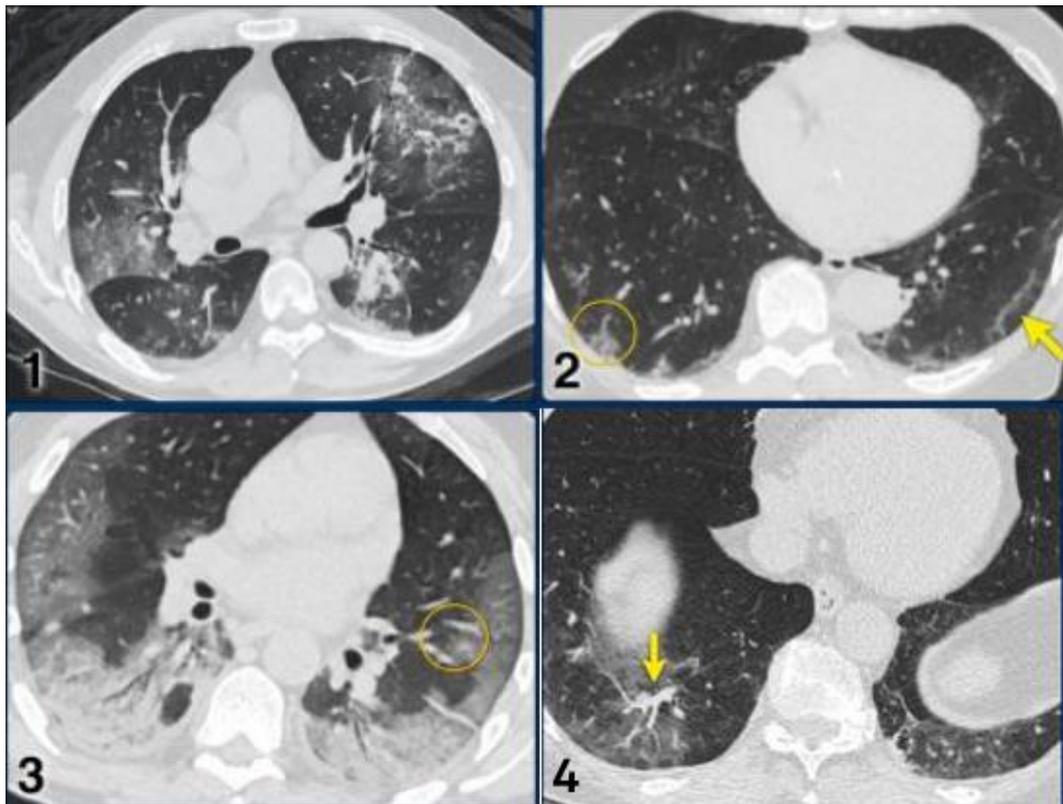
Dengan jumlah kasus COVID-19 yang teridentifikasi meningkat di seluruh dunia, menjadi jelas bahwa pasien yang terinfeksi dapat muncul dalam berbagai cara. Masa inkubasi rata-rata adalah 5 hari, dengan gejala awal diamati dalam waktu 11,5 hari pada 97,5% pasien. Namun, pembawa virus tanpa gejala mungkin mewakili hingga 18-33% kasus dan merupakan tantangan karena kontribusi potensial mereka terhadap penyebaran penyakit secara diam-diam. Gejala yang paling umum adalah demam, batuk, dispnea, mialgia, dan kelelahan, tetapi rhinorrhea, gejala gastrointestinal, anosmia, dan ageusia juga dilaporkan. Sebagian besar pasien memiliki temuan laboratorium yang abnormal, seperti limfopenia, tes fungsi hati yang abnormal, serta penanda inflamasi yang meningkat, D-dimer, dan kadar protrombin (Zhou F, 2020).

Studi observasi awal juga menunjukkan bahwa hampir semua pasien memiliki kelainan parenkim pada CT scan dada. Gambaran khas termasuk *ground-glass opacity* multilobar dan konsolidasi yang terutama melibatkan zona paru-paru posterior dan bawah. Menariknya, kelainan pembuluh darah paru juga diamati pada CT thorax, dimana dilatasi pembuluh darah secara signifikan dikaitkan dengan COVID-19 dibandingkan dengan pneumonia non-COVID-19 (Bai HX, 2020).

Seperti diketahui, peradangan adalah mekanisme pertahanan yang dimulai terhadap mikroba atau agen sitotoksik. Dengan pengaruh sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-1, faktor nekrosis tumor- $\alpha$ , oksida nitrat,

dan prostaglandin mendominasi proses inflamasi awal, permeabilitas pembuluh darah meningkat sekunder untuk vasodilatasi, dan edema-eksudat terjadi di ruang interaseluler. Dengan mediator yang diaktifkan oleh kerusakan endotel yang disebabkan oleh reaksi inflamasi, terjadi refleksi vasokonstriksi, dan kaskade koagulasi dimulai. Seperti yang diungkapkan oleh Marini dkk, keseimbangan ventilasi-perfusi terganggu oleh efek kerusakan endotel dari peradangan dan edema yang terbentuk pada tingkat alveolar dan ruang interalveolar; ini mempengaruhi oksigenasi darah, menciptakan hipoksia dan mengaktifkan mediator seperti protein kinase C, yang memicu vasokonstriksi arteri pulmonal dengan mekanisme spesifik paru. Jika kondisi ini menjadi parah atau permanen, sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), hipertensi pulmonal, dan gagal jantung dapat berkembang secara klinis. (Şanlı DET. 2021)

Reaksi inflamasi yang diprakarsai oleh virus, merusak saluran udara distal, terutama pada tingkat alveolar oleh sitokin ini berbeda pada setiap orang, bervariasi menurut usia, jenis kelamin, durasi proses inflamasi, dan keseimbangan respon pro-inflamasi/anti inflamasi. Edema-eksudat sekunder dari kaskade inflamasi muncul sebagai GGO, di mana struktur parenkim dan formasi vaskular dapat divisualisasikan secara radiologis. Dilatasi vaskular, yang juga terjadi melalui mediator yang sama, dapat divisualisasikan sebagai dilatasi vaskular (*vascular thickening*), dan menjadi temuan khas penyakit ini pada CT thorax. (Şanlı DET, 2021)



**Gambar 22.** Kasus 1, GGO multifokal dan konsolidasi. Kasus 2, pasien dengan 10 hari gejala klinis, CT: GGO multifokal bilateral, *vascular thickening* (lingkaran), *subpleural bands* (panah), PCR: positif. Kasus 3, Pasien 11 hari gejala klinis, temuan CT: GGO dan konsolidasi bilateral, preferensi basal, *vascular thickening* (lingkaran), PCR: positif. Kasus 4, Temuan khas di area GGO adalah dilatasi pembuluh darah atau *vascular thickening* (panah). (Radiology Assistant, 2020)