

**KARYA AKHIR**

**KARAKTERISTIK PASIEN COVID-19 DENGAN PNEUMONIA DI  
PERAWATAN ICU INFECTION CENTRE RS RUJUKAN UTAMA,  
SULAWESI SELATAN**

***CHARACTERISTICS OF COVID-19 PNEUMONIA IN ICU INFECTION  
CENTRE AT A MAIN REFERRAL HOSPITAL, SOUTH SULAWESI***

**IDHA NURMALASARI**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**



Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

**KARAKTERISTIK PASIEN COVID-19 DENGAN PNEUMONIA DI  
PERAWATAN ICU INFECTION CENTRE RS RUJUKAN UTAMA,  
SULAWESI SELATAN**

**KARYA AKHIR**

**SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENCAPAI GELAR  
DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)**

**PROGRAM STUDI**

**ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF**

**DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH**

**IDHA NURMALASARI**

**KEPADA**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**



## KARYA AKHIR

### KARAKTERISTIK PASIEN COVID-19 DENGAN PNEUMONIA DI PERAWATAN ICU INFECTION CENTRE RS RUJUKAN UTAMA, SULAWESI SELATAN

Disusun dan diajukan oleh :

**IDHA NURMALASARI**

Nomor Pokok : C113214107

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir

Pada tanggal 3 Juli 2020

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :

Komisi Penasihat,



Dr. dr. A. M. T. Musba, Sp.An-KMN, FIPM  
Pembimbing Utama



Prof. Dr. dr. M. Ramli Ahmad, Sp.An-KMN-KAO  
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas



dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K). Ph.D  
NIP. 19680518 199802 2 001

a.n. Dekan,  
Wakil Dekan Bid. Akademik,  
Riset dan Inovasi



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP. 19671103 199802 1 001



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang Bertanda Tangan Dibawah Ini :

Nama : Idha Nurmalasari  
Nomor Pokok : C113214107  
Program Studi : Anestesiologi dan Terapi Intensif

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, dan bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Juli 2020

menyatakan  
  
IDHA NURMALASARI

METERAI TEMPEL  
TGL. 20  
12TB8AHF521513D74  
6000  
ENAM RIBU RUPIAH



## KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan ke khadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul “Karakteristik Pasien COVID-19 dengan Pneumonia di Perawatan ICU Infection Centre RS Rujukan Utama, Sulawesi Selatan”.

Adapun penelitian ini ditujukan sebagai pemenuhan beberapa ketentuan kelulusan pada program pendidikan dokter spesialis-1 (Sp. 1). Penulis mengalami beberapa hambatan, tantangan serta kesulitan yang datangnya dari penulis sebagai mahasiswa yang berada pada tahap belajar selama penelitian ini dilakukan. Semua kendala tersebut akhirnya dapat teratasi berkat ijin Allah SWT dan dukungan doa serta bimbingan dari semua pihak yang mungkin tidak dapat penulis sebutkan namanya secara keseluruhan. Adapun pihak - pihak tersebut antara lain :

1. DR. Dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An-KMN sebagai Penasihat Akademik Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Sekretaris Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sekaligus sebagai pembimbing I tugas akhir yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam proses pendidikan

penulis hingga dapat menyelesaikan karya ini.

DR. Dr. Muhammad Ramli Ahmad, Sp.An-KMN-KAO sebagai pembimbing II tugas akhir sekaligus sebagai Ketua Bagian Departemen



Anestesiologi dan Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.

3. DR. Dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV sebagai Ketua Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
4. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu., MA, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberi kesempatan pada penulis untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
5. Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M., M.Med.Ed, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberi kesempatan pada penulis untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
6. Seluruh staf pengajar Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Penulis memberikan penghargaan dan rasa hormat setinggi-tingginya atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan selama ini.



ktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh  
ktur Rumah Sakit afiliasi dan satelit yang telah memberi segala

fasilitas dalam melakukan praktek anestesi, terapi intensif dan manajemen nyeri.

8. Kepada kedua orang tua dan kedua saudara penulis yang tercinta, atas pemberian dukungan penuh dan rasa pengertian dalam segala aspek sehingga penulis bisa mencapai tahap sekarang ini.
9. Kepada semua pihak yang telah membantu selama menjalani pendidikan yang tidak sempat penulis sebut satu persatu.

Melalui penyusunan penelitian ini tentunya penulis sadar akan banyak ditemukan kekurangan baik itu dari segi kualitas maupun dari segi kuantitas bahan observasi yang penulis tampilkan. Oleh karena itu penulis memerlukan kritik dan saran yang sifatnya membangun untuk penyempurnaan penulisan selanjutnya. Selain itu, penulis berharap semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi penelitian selanjutnya dan bermanfaat bagi kita semua, terutama bagi ilmu anestesi dan terapi intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Makassar, Juli 2020

IDHA NURMALASARI





## ABSTRAK

**IDHA NURMALASARI.** *Karakteristik Pasien COVID-19 dengan Pneumonia di Perawatan ICU Infection Centre RS Rujukan Utama Sulawesi Selatan* (dibimbing oleh A. M. T. Musba dan Muh. Ramli Ahmad).

Penelitian ini merupakan penelitian deskripsi retrospektif yang dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar pada bulan Juni 2020. Populasi adalah semua pasien dengan pneumonia karena infeksi coronavirus-2019 yang dirawat di ICU *Infection Centre* RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar periode Maret 2020 - Mei 2020. Data yang dikumpulkan disajikan dalam bentuk narasi dan tabel. Hasil laboratorium dihubungkan dengan tingkat mortalitas diuji menggunakan uji chi square.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebanyak 28 pasien masuk dalam kriteria inklusi yaitu: 18 pasien (64% ) berjenis kelamin laki-laki, 12 pasien (46.4%) berumur 46 - 59 tahun, Riwayat penyakit komorbid didapatkan pada 15 pasien (53.6%), gejala respiratorik ditemukan pada 26 pasien (92.8%), parameter laboratorium yang diteliti meningkat pada sebagian besar pasien, 25 pasien (89.2%) menunjukkan gambaran radiologis pneumonia bilateral, dan tidak ada perbedaan parameter laboratorium yang signifikan antara pasien yang meninggal dan tidak meninggal ( $p>0.05$ ). Dari seluruh sampel didapatkan mayoritas pasien berjenis kelamin laki-laki berusia  $\geq 48$  tahun, memiliki penyakit komorbid, mengalami gangguan respirasi, memiliki gambaran radiologis pneumonia bilateral, dan mengalami peningkatan hasil laboratorium (NLR, CRP, laktat, PCT, ferritin, D-dimer) saat awal pemeriksaan di ICU IC serta memiliki tingkat mortalitas sebesar 53.6%.

Kata kunci: pneumonia COVID-19, ICU, komorbid, laboratorium, pemeriksaan radiologi, tingkat mortalitas





## ABSTRACT

**IDHA NURMALASARI.** *The Characteristics of COVID-19 Patients with Pneumonia in ICU Infection Center at Main Referral Hospital of South Sulawesi* (supervised by **A. M. T. Musba,** and **Muh. Ramli Ahmad**)

The aim of this research is to explain the characteristics of COVID-19 patients with pneumonia in ICU Infection Center at main referral hospital of South Sulawesi.

This study was a single-centered, retrospective, descriptive study conducted at DR. Wahidin Sudirohusodo Public Hospital of Makassar in June 2020. The populations were all COVID-19 patients with pneumonia treated at ICU Infection Center (IC) of DR. Wahidin Sudirohusodo Public Hospital of Makassar from March to May 2020. The data were presented in the form of narration and tables. The laboratory results were related to mortality rate examined using chi square test. There were 28 patients taken as the samples consisting of 18 (64%) male patients, 12 (46.4%) patients ranging from 46 to 59 years old, 15 (53.6%) patients having comorbid history, and 26 (92.8%) patients having respiratory symptom.

The results of the research indicate that laboratory parameter observed increases in most patients. There are 25 (89.2%) patients indicating radiological description of bilateral pneumonia finding. Among the patients examined, there is no significant difference of laboratory parameter between patients who die and the one who survive ( $p > 0.05$ ). Majority of the samples are male aged  $\geq 46$  years old, having concomitant comorbid and respiratory dysfunction, having bilateral pneumonia finding in their chest radiograph examination, increasing in the results of laboratory (NLR, CRP, lactate, PCT, Ferritin, and D-Dimer) during early examination at ICU Infection Center, and having a mortality rate of 53.6%.

Key words: COVID-19 pneumonia, ICU, comorbid, laboratory, radiograph examination, mortality rate



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR ... ..	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK .....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiv
<b>BAB I     PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB II    TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Definisi & Karakteristik.....	6
B. Patofisiologi dan Patogenesis.....	12
C. Manifestasi Klinis.....	18
1. Tidak berkomplikasi .....	18
2. Pneumonia ringan.....	19
3. Pneumonia berat pada pasien dewasa .....	19
4. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ....	19
5. Sepsis.....	20
6. Syok sepsis.....	22
D. Diagnosis .....	22
1. Anamnesis .....	22
2. Pemeriksaan fisik .....	23
3. Pemeriksaan penunjang.....	23



	4. Diagnosis banding .....	42
	E. Kerangka Teori .....	43
BAB III	KERANGKA KONSEP .....	44
BAB IV	METODE PENELITIAN	
	A. Desain Penelitian .....	45
	B. Tempat dan Waktu Penelitian .....	45
	C. Populasi .....	45
	D. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel ..	45
	E. Perkiraan Besaran Sampel .....	46
	F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	46
	1. Kriteria inklusi .....	46
	2. Kriteria eksklusi .....	46
	G. Ijin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik....	46
	H. Metode Kerja.....	47
	I. Alur Penelitian.....	48
	J. Identifikasi Variabel .....	49
	K. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	49
	L. Pengolahan dan Analisa Data.....	52
	M. Jadwal Penelitian.. .....	52
	N. Personalia Penelitian.. .....	52
BAB V	HASIL PENELITIAN .....	54
BAB VI	PEMBAHASAN .....	60
BAB VII	KESIMPULAN DAN SARAN .....	66
	DAFTAR PUSTAKA .....	67



## DAFTAR TABEL

No. Tabel	Judul Tabel	Hal
Tabel 2.1	Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assesment Score	19
Tabel 5.1	Distribusi Populasi Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin	49
Tabel 5.2	Distribusi Populasi Subjek Penelitian Berdasarkan Usia	49
Tabel 5.3	Karakteristik Penyakit Komorbid	50
Tabel 5.4	Gejala Klinis Subjek Penelitian	50
Tabel 5.5	Hasil Pemeriksaan Laboratorium	51
Tabel 5.6	Gambaran Radiologis Pasien Pneumonia COVID-19 di ICU IC	51
Tabel 5.7	Komplikasi pada Pasien Pneumonia COVID-19 di ICU IC	52
Tabel 5.8	Penggunaan Suplemen Oksigen Pasien COVID-19 di ICU IC	52
Tabel 5.9	Hasil Laboratorium dan Tingkat Kematian Pasien COVID-19 di ICU IC	53
Tabel 5.10	Luaran Pasien Pneumonia COVID-19 di ICU IC	53



## DAFTAR GAMBAR

No. Gambar	Judul Gambar	Hal
Gambar 1	Struktur Coronavirus	7
Gambar 2	Siklus Transmisi SARS-CoV-2	9
Gambar 3	COVID-19, Replikasi Corona	14
Gambar 4	Postulat Pathogenensis Infeksi SARS-CoV-2	17
Gambar 5	Gambaran CT Toraks Transversal, laki-laki 40 tahun, menunjukkan multiple lobular bilateral dan area subsegmental konsolidasi hari ke-15 setelah onset gejala	25
Gambar 6	Gambaran CT Toraks transversal, wanita 53 tahun, opasitas ground-glass bilateral dan area subsegmental konsolidasi, hari ke-8 setelah onset gejala	25
Gambar 7	Gambaran CT Toraks transversal, wanita 53 tahun, opasitas ground-glass bilateral dan area subsegmental konsolidasi, hari ke-8 setelah onset gejala	26
Gambar 8	Pembagian lapang paru menjadi 6 zona pada foto thorax proyeksi frontal	27
Gambar 9	Contoh pemberian skor pada foto thorax pasien dengan pneumonia COVID-19	29
Gambar 10	Bagan Metabolisme Laktat	41





## DAFTAR SINGKATAN

2019-nCoV	: 2019 novel Coronavirus
ACE 2	: <i>Angiotensin converting enzyme 2</i>
ADE	: <i>Antibody-dependent enhancement</i>
ALI	: <i>acute lung injury</i>
ALI	: <i>acute lung injury</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
ATP	: <i>adenosine triphosphate</i>
ATP	: <i>adenosine triphosphate</i>
COPD	: <i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CPAP	: <i>continuous positive airway pressure</i>
CRP	: <i>C-reactive Protein</i>
CSSE	: <i>Center for Systems Science and Engineering</i>
CT	: <i>computerized tomography</i>
CXR	: <i>chest x-ray</i>
DCs	: sel dendritik
DM	: Diabetes Melitus
FIO <sub>2</sub>	: fraksi oksigen inspirasi
G-CSF	: <i>granulocyte-colony stimulating factor</i>
	: <i>ground-glass opacity</i>
	: <i>gastrointestinal tract</i>



IC	: <i>Infection Centre</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IgG	: Immunoglobulin G
IgM	: Immunoglobulin M
IL	: Interleukin
LDH	: <i>lactate dehydrogenase</i>
MCP1	: <i>monocyte chemoattractant protein1</i>
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MERS-CoV	: <i>Middle East Respiratory Syndrome-associated Coronavirus</i>
MIP	: <i>macrophage inflammatory protein</i>
mRNA	: <i>messenger ribonucleic acid</i>
NADH	: <i>nicotinamide adenine dinucleotide</i>
NADH	: <i>nicotinamide adenine dinucleotide</i>
NIV	: <i>non-invasive ventilation</i>
NK	: <i>natural killer</i>
NK	: <i>natural killer</i>
NLR	: <i>Neutrophil-Lymphocyte Ratio</i>
nm	: nanometer
O <sub>2</sub>	: oksigen
O <sub>2</sub>	: oksigen
	: tekanan oksigen arteri
	: Prokalsitonin



PEEP	: <i>positive end-expiratory pressure</i>
RAS	: <i>renin-angiotensin system</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
RNL	: Rasio Neutrofil-Limfosit
RS	: Rumah Sakit
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
RT-PCR	: <i>real-time reverse transcription-polymerase chain reaction</i>
SARI	: <i>Severe Acute Respiratory Infection</i>
SARS	: <i>Severe acute respiratory syndrome</i>
SARS-CoV	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome-associated Coronavirus</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome-associated Coronavirus-2</i>
SIRS	: <i>systemic inflammatory response syndrome</i>
SOFA	: <i>sequential (sepsis-related) organ failure assessment score</i>
TNF	: <i>tumor necrosis factor</i>
USG	: <i>ultrasonography</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Pada tanggal 31 Desember 2019, Tiongkok melaporkan kasus pneumonia misterius yang tidak diketahui penyebabnya. Dalam 3 hari, pasien dengan kasus tersebut berjumlah 44 pasien dan terus bertambah hingga saat ini berjumlah ribuan kasus.<sup>1</sup> Pada awalnya data epidemiologi menunjukkan 66% pasien berkaitan atau terpajan dengan satu pasar seafood atau live market di Wuhan, Provinsi Hubei Tiongkok.<sup>2</sup> Sampel isolat dari pasien diteliti dengan hasil menunjukkan adanya infeksi coronavirus, jenis betacoronavirus tipe baru, diberi nama 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV).<sup>2</sup> Pada tanggal 11 Februari 2020, World Health Organization memberi nama virus baru tersebut *Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2* (SARS-CoV-2) dan nama penyakitnya sebagai Coronavirus disease 2019 (COVID-19).<sup>3</sup> Pada mulanya transmisi virus ini belum dapat ditentukan apakah dapat melalui antara manusia-manusia. Jumlah kasus terus bertambah seiring dengan waktu. Selain itu, terdapat kasus 15 petugas medis terinfeksi oleh salah satu pasien.<sup>4</sup> Salah satu pasien tersebut dicurigai kasus “*super spreader*”. Akhirnya dikonfirmasi bahwa transmisi pneumonia ini dapat menular dari manusia ke manusia.<sup>4,5</sup>



hingga saat ini virus ini dengan cepat menyebar masih misterius penelitian masih terus berlanjut. Saat ini sebanyak 29 negara telah mengkonfirmasi terdapatnya kecurigaan serta terkonfirmasi kasus COVID-

19. Per-tanggal 13 Februari 2020, berdasarkan data terakhir website oleh Center for Systems Science and Engineering (CSSE) Universitas John Hopkins yang diperbaharui berkala, data terakhir menunjukkan total kasus lebih dari 60.331 pasien, dengan total kematian lebih dari 1.369 pasien dan perbaikan lebih dari 6.061 pasien.<sup>6</sup> Saat ini data terus berubah seiring dengan waktu. Banyak kota di Tiongkok dilakukan karantina. Kasus-kasus yang ditemukan diluar Tiongkok sampai tanggal 12 Februari 2020 tercatat ada di 28 negara diantaranya: Amerika, Thailand, Hong Kong, Prancis, Malaysia, Singapura, Taiwan, Macau, Jepang, Korea Selatan, Vietnam, Australia, Nepal dan lainnya.<sup>3,6</sup> Kasus-kasus yang ditemukan di berbagai negara tersebut sebagian besar memiliki riwayat bepergian ke Wuhan atau berkontak dengan kasus *confirmed* yang memiliki riwayat bepergian ke Wuhan.<sup>6</sup>

Huang et al pertama kali melaporkan 41 kasus pneumonia infeksi coronavirus-2019 di mana sebagian besar pasien memiliki riwayat pajanan ke Pasar Penjualan Makanan Laut Huanan. Manifestasi klinis pasien termasuk demam, batuk nonproduktif, dispnea, mialgia, kelelahan, jumlah leukosit normal atau menurun, dan bukti radiografi menunjukkan pneumonia. Disfungsi organ (misalnya syok, sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), gagal jantung akut, dan gagal ginjal akut) dan kematian dapat terjadi pada kasus yang parah.<sup>3</sup>

selanjutnya, Chen et al melaporkan temuan dari 99 kasus pneumonia infeksi coronavirus-2019 yang sama, rumah sakit dan hasilnya





menunjukkan bahwa infeksi coronavirus-2019 pada kelompok manusia dengan kontak dekat, lebih banyak pada pria yang lebih tua dengan komorbiditas, dan dapat mengakibatkan ARDS. Namun, perbedaan karakteristik klinis antara kasus yang berat dan tidak berat tidak dilaporkan.<sup>7</sup>

COVID-19 pertama dilaporkan di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020 sejumlah dua kasus. Data 31 Maret 2020 menunjukkan kasus yang terkonfirmasi berjumlah 1.528 kasus dan 136 kasus kematian. Tingkat mortalitas COVID-19 di Indonesia sebesar 8,9%, angka ini merupakan yang tertinggi di Asia Tenggara. Per 30 Maret 2020, terdapat 693.224 kasus dan 33.106 kematian di seluruh dunia. Eropa dan Amerika Utara telah menjadi pusat pandemi COVID-19, dengan kasus dan kematian sudah melampaui China. Amerika Serikat menduduki peringkat pertama dengan kasus COVID-19 terbanyak dengan penambahan kasus baru sebanyak 19.332 kasus pada tanggal 30 Maret 2020 disusul oleh Spanyol dengan 6.549 kasus baru. Italia memiliki tingkat mortalitas paling tinggi di dunia, yaitu 11,3%.<sup>8,9</sup> Banyaknya laporan kasus ini mengkonfirmasi transmisi pneumonia infeksi coronavirus dari manusia ke manusia. Saat ini, tidak ada terapi atau vaksin yang efektif untuk pneumonia infeksi coronavirus.



di Indonesia penelitian mengenai karakteristik pasien dengan pneumonia COVID-19 belum pernah dilakukan sementara jumlah kasus dan mortalitas terus bertambah. Oleh karena itu penelitian ini

menjadi penting sehingga dapat menjadi masukan untuk keperluan manajemen pasien di ruang ICU dimasa mendatang.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas maka permasalahan yang akan diteliti adalah bagaimana karakteristik pasien dengan pneumonia infeksi coronavirus-2019 yang dirawat di ICU *Infection Centre* RS Wahidin Sudirohusodo.

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui karakteristik pasien dengan pneumonia infeksi coronavirus-2019 yang dirawat di ICU *Infection Centre* RS Wahidin Sudirohusodo.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui gambaran karakteristik pasien dengan pneumonia infeksi coronavirus-2019 yang dirawat di ICU *Infection Centre* RS Wahidin Sudirohusodo berdasarkan umur, jenis kelamin, dan komorbiditas.

- b. Mengetahui gambaran karakteristik pasien dengan pneumonia infeksi coronavirus-2019 yang dirawat di ICU *Infection Centre* RS Wahidin Sudirohusodo berdasarkan gejala klinis.



- c. Mengetahui gambaran karakteristik pasien dengan pneumonia infeksi coronavirus-2019 yang dirawat di ICU *Infection Centre* RS Wahidin Sudirohusodo berdasarkan hasil laboratorium (neutrophil, limfosit, NLR, PCT, laktat, dan CRP).
- d. Mengetahui gambaran karakteristik pasien dengan pneumonia infeksi coronavirus-2019 yang dirawat di ICU *Infection Centre* RS Wahidin Sudirohusodo berdasarkan pada radiologi thoraks.
- e. Mengetahui gambaran karakteristik pasien dengan pneumonia infeksi coronavirus-2019 yang dirawat di ICU *Infection Centre* RS Wahidin Sudirohusodo berdasarkan komplikasi.

#### **D. Manfaat Penelitian**

- 1. Menjadikan masukan sebagai acuan untuk monitoring dan manajemen pasien-pasien dengan pneumonia infeksi coronavirus-2019 yang dirawat di ruang intensif.
- 2. Bermanfaat sebagai sumber data untuk penelitian berikutnya dan mendorong bagi yang berkepentingan untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai karakteristik pasien dengan pneumonia infeksi coronavirus-2019 di perawatan ICU.



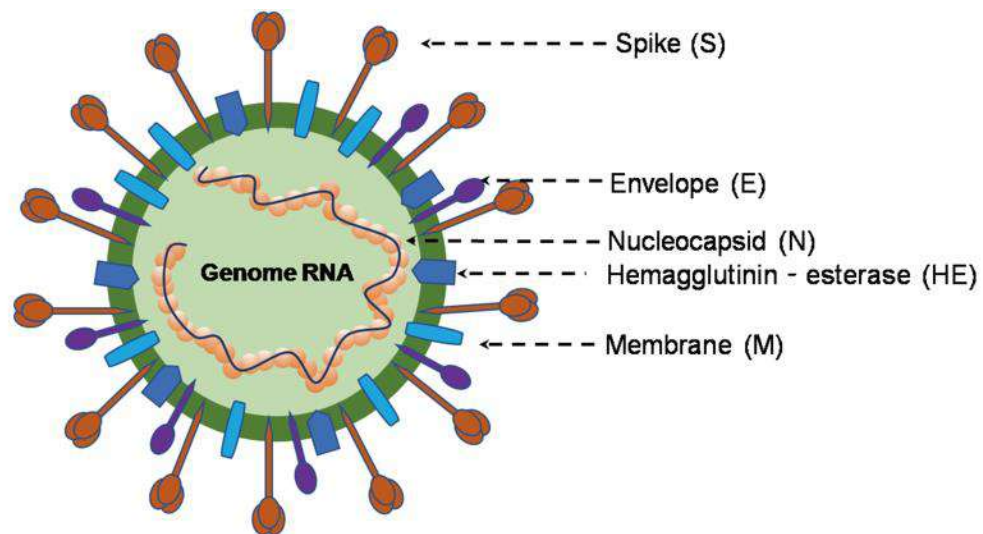
## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Definisi & Karakteristik

Coronavirus merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. Coronavirus tergolong ordo Nidovirales, keluarga Coronaviridae. Coronaviridae dibagi dua sub famili dibedakan berdasarkan serotipe dan karakteristik genom. Terdapat empat genus yaitu alpha coronavirus, betacoronavirus, deltacoronavirus dan gamma coronavirus.<sup>2,10,11</sup>

Coronavirus memiliki kapsul, partikel berbentuk bulat atau elips, sering pleimorfik dengan diameter sekitar 50-200m.<sup>5</sup> Semua virus ordo Nidovirales memiliki kapsul, tidak bersegmen, dan virus positif RNA serta memiliki genom RNA sangat panjang.<sup>12,13,14</sup> Struktur coronavirus membentuk struktur seperti kubus dengan protein S berlokasi di permukaan virus. Protein S atau spike protein merupakan salah satu protein antigen utama virus dan merupakan struktur utama untuk penulisan gen. Protein S ini berperan dalam penempelan dan masuknya virus kedalam sel host (interaksi protein S dengan reseptornya di sel inang).<sup>15,16,17</sup>





**Gambar 1.** Struktur Coronavirus<sup>16</sup>

Coronavirus bersifat sensitif terhadap panas dan secara efektif dapat diinaktifkan oleh desinfektan mengandung klorin, pelarut lipid dengan suhu 56°C selama 30 menit, eter, alkohol, asam perioksiasetat, detergen non-ionik, formalin, *oxidizing agent* dan kloroform. Klorheksidin tidak efektif dalam menonaktifkan virus.<sup>5,12</sup>

Virus SARS-CoV-2 merupakan Coronavirus, jenis baru yang menyebabkan epidemi, dilaporkan pertama kali di Wuhan Tiongkok pada tanggal 31 Desember 2019.<sup>1</sup> Analisis isolat dari saluran respirasi bawah pasien tersebut menunjukkan penemuan Coronavirus tipe baru, yang diberi nama oleh WHO COVID-19. Pada tanggal 11 Februari 2020, WHO memberi nama penyakitnya menjadi Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).<sup>5</sup> Coronavirus tipe baru ini merupakan tipe ketujuh yang diketahui di

1. SARS-CoV-2 diklasifikasikan pada genus beta Coronavirus.<sup>5,10</sup>

0 Januari 2020, sekuensing pertama genom SARS-CoV-2



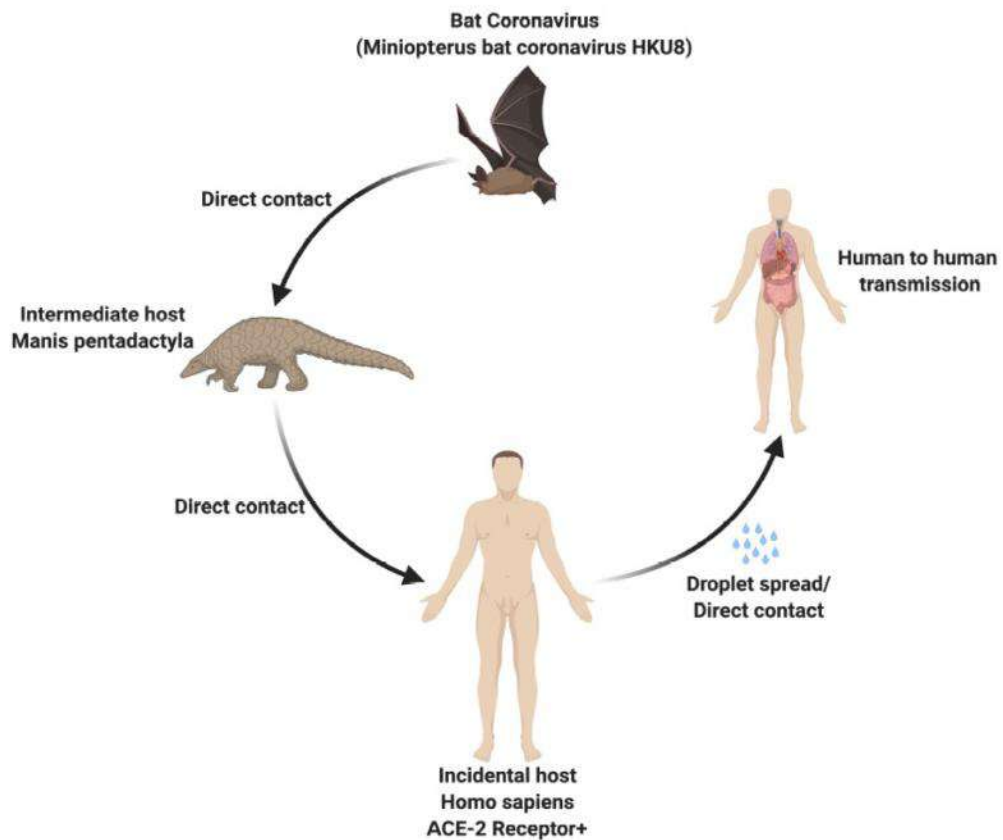


teridentifikasi dengan 5 subsekuens dari sekuens genom virus dirilis. Sekuens genom dari Coronavirus baru (SARS-CoV-2) diketahui hampir mirip dengan SARS-CoV dan MERS-CoV. Secara pohon evolusi sama dengan SARS-CoV dan MERS-CoV tetapi tidak tepat sama.<sup>3,16,17</sup>

Kebanyakan Coronavirus menginfeksi hewan dan bersirkulasi di hewan. Coronavirus menyebabkan sejumlah besar penyakit pada hewan dan kemampuannya menyebabkan penyakit berat pada hewan seperti babi, sapi, kuda, kucing dan ayam. Coronavirus disebut dengan virus zoonotik yaitu virus yang ditransmisikan dari hewan ke manusia. Banyak hewan liar yang dapat membawa patogen dan bertindak sebagai vektor untuk penyakit menular tertentu.<sup>10,11,12</sup>

Kelelawar, tikus bambu, unta dan musang merupakan host yang biasa ditemukan untuk Coronavirus. Coronavirus pada kelelawar merupakan sumber utama untuk kejadian severe acute respiratory syndrome (SARS) dan *Middle East respiratory syndrome* (MERS).<sup>11,12</sup> Namun pada kasus SARS, saat itu host intermediet (*masked palm civet* atau *luwak*) justru ditemukan terlebih dahulu dan awalnya disangka sebagai host alamiah. Barulah pada penelitian lebih lanjut ditemukan bahwa luwak hanyalah sebagai host intermediet dan kelelawar tapal kuda (*horseshoe bats*) sebagai host alamiahnya.<sup>15</sup>





**Gambar 2.** Siklus Transmisi SARS-CoV-2<sup>15</sup>

Berdasarkan penemuan, terdapat tujuh tipe Coronavirus yang dapat menginfeksi manusia saat ini yaitu dua alphacoronavirus (229E dan NL63) dan empat betacoronavirus, yakni OC43, HKU1, Middle East respiratory syndrome-associated coronavirus (MERS-CoV), dan severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV). Yang ketujuh adalah Coronavirus tipe baru yang menjadi penyebab kejadian luar biasa di Wuhan, yakni Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV). Isolat 229E dan

temukan sekitar 50 tahun yang lalu. NL63 dan HKU1 diidentifikasi



mengikuti kejadian luar biasa SARS. NL63 dikaitkan dengan penyakit akut laringotrakeitis (croup).<sup>5,10</sup>

Coronavirus terutama menginfeksi dewasa atau anak usia lebih tua, dengan gejala klinis ringan seperti common cold dan faringitis sampai berat seperti SARS atau MERS serta beberapa strain menyebabkan diare pada dewasa. Infeksi Coronavirus biasanya sering terjadi pada musim dingin dan semi. Hal tersebut terkait dengan faktor iklim dan pergerakan atau perpindahan populasi yang cenderung banyak perjalanan atau perpindahan. Selain itu, terkait dengan karakteristik Coronavirus yang lebih menyukai suhu dingin dan kelembaban tidak terlalu tinggi.<sup>5,12</sup>

Semua orang secara umum rentan terinfeksi. Pneumonia Coronavirus jenis baru dapat terjadi pada pasien immunocompromis dan populasi normal, bergantung paparan jumlah virus. Jika kita terpapar virus dalam jumlah besar dalam satu waktu, dapat menimbulkan penyakit walaupun sistem imun tubuh berfungsi normal. Orang-orang dengan sistem imun lemah seperti orang tua, wanita hamil, dan kondisi lainnya, penyakit dapat secara progresif lebih cepat dan lebih parah. Infeksi Coronavirus menimbulkan sistem kekebalan tubuh yang lemah terhadap virus ini lagi sehingga dapat terjadi re-infeksi.<sup>5,10</sup>

Pada tahun 2002-2003, terjadi kejadian luar biasa di Provinsi Guangdong, Tiongkok yaitu kejadian SARS. Total kasus SARS sekitar

tersebar di 32 negara, total kematian 774 kasus. Agen virus ini pada kasus SARS disebut SARS-CoV, grup 2b



betacoronavirus. Penyebaran kasus SARS sangat cepat total jumlah kasus tersebut ditemukan dalam waktu sekitar 6 bulan. Virus SARS diduga sangat mudah dan cepat menyebar antar manusia. Gejala yang muncul dari SARS yaitu demam, batuk, nyeri kepala, nyeri otot, dan gejala infeksi saluran napas lain. Kebanyakan pasien sembuh sendiri, dengan tingkat kematian sekitar 10-14% terutama pasien dengan usia lebih dari 40 tahun dengan penyakit penyerta seperti penyakit jantung, asma, penyakit paru kronik dan diabetes.<sup>5,10,11</sup>

Kejadian luar biasa di Wuhan mirip dengan kejadian luar biasa SARS di Guangdong pada tahun 2002. Keduanya terjadi di musim dingin. Apabila dibandingkan dengan SARS, Pneumoni COVID-19 cenderung lebih rendah dari segi angka kematian. Angka kematian SARS mencapai 10% dan MERS 37%.<sup>5</sup> Namun, saat ini tingkat infektivitas virus pneumoni COVID-19 ini diketahui setidaknya setara atau lebih tinggi dari SARS-CoV. Hal ini ditunjukkan oleh R0-nya, dimana penelitian terbaru menunjukkan R0 dari virus pneumoni SARS-CoV-2 ini adalah 4,08. Sebagai perbandingan, R0 dari SARS-CoV adalah 2,0.<sup>10,13,14</sup>

Tahun 2012, Coronavirus jenis baru kembali ditemukan di Timur Tengah diberi nama MERS-CoV (grup 2c  $\beta$ -coronavirus). Kasus pertama MERS pada tahun 2012 sampai dengan tahun 2015 ditemukan jumlah total 1143 kasus. Berbeda dengan SARS, MERS cenderung tidak bersifat



Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

s dibandingkan SARS. Dalam 3 tahun ditemukan jumlah kasus MERS diduga tidak mudah menyebar dari manusia ke manusia,

namun SARS dapat dengan mudah dan cepat menyebar dari manusia ke manusia. Namun, disisi lain MERS lebih tinggi tingkat kematiannya, jika SARS sekitar 10%, tingkat kematian MERS mencapai sekitar 40%.<sup>10,11</sup>

Evolusi group dari SARS-CoV-2 ditemukan di kelelawar sehingga diduga host alami atau utama dari SARS-CoV-2 mungkin juga kelelawar. Coronavirus tipe baru ini dapat bertransmisi dari kelelawar kemudian host perantara kemudian manusia melalui mutasi evolusi.<sup>5,10</sup> Ada kemungkinan banyak host perantara dari kelelawar ke manusia yang belum dapat diidentifikasi.<sup>5,10</sup> Coronavirus baru, memproduksi variasi antigen baru dan populasi tidak memiliki imunitas terhadap strain mutan virus sehingga dapat menyebabkan pneumonia. Pada kasus ini ditemukan kasus “super-spreader” yaitu dimana virus bermutasi atau beradaptasi di dalam tubuh manusia sehingga memiliki kekuatan transmisi yang sangat kuat dan sangat infeksius. Satu pasien menginfeksi lebih dari 3 orang dianggap super-spreader, jika lebih dari 10 lebih tepat lagi dikatakan super spreader.<sup>5</sup>

## **B. Patofisiologi dan Patogenesis**

Meskipun patofisiologi SARS-CoV-2 secara tepat belum diketahui (karena belum dilakukan penelitian laboratorium lebih lanjut), kemiripan genom dengan SARS-CoV dapat membantu untuk

skan mekanisme respon inflamasi yang dapat menyebabkan

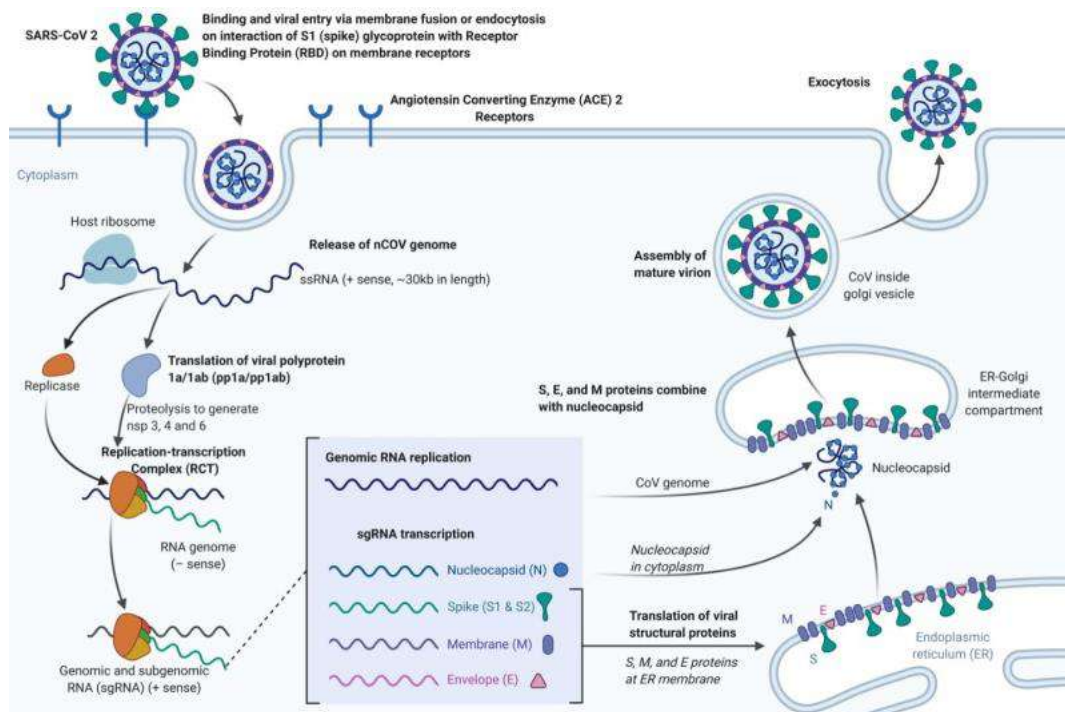


pneumonia berat. Sampai percobaan laboratorium dapat dilakukan, mekanisme yang tepat dari SARS-CoV-2 masih berupa hipotesis.<sup>18</sup>

SARS-CoV-2 ditularkan terutama melalui droplet pernapasan, kontak, dan berpotensi melalui fecal-oral. Replikasi virus primer diduga muncul dalam epitel mukosa saluran napas atas (cavum nasi dan faring) dan berlanjut bereplikasi di saluran napas bawah dan mukosa gastrointestinal sehingga keadaan viremi sedang terjadi. Beberapa infeksi masih dapat dikontrol pada tahap ini dan masih belum menimbulkan gejala.<sup>16</sup>

Siklus hidup virus pada inangnya terjadi melalui 5 tahap: perlekatan, penetrasi, biosintesis, maturasi dan pelepasan. Saat virus berikatan dengan reseptor inang (tahap perlekatan), mereka memasuki sel melalui endositosis dan fusi membran (tahap penetrasi). Setelah isi virus dilepas ke dalam sel inang, RNA virus masuk ke inti sel untuk bereplikasi. mRNA virus digunakan untuk membuat protein virus (tahap biosintesis). Partikel virus baru kemudian dibuat (tahap maturasi) dan kemudian dilepaskan. Coronavirus terdiri dari empat struktur protein: Spike (S), membrane (M), amplop (E) dan nukleokapsid (N).<sup>16,17,18</sup>





**Gambar 3.** COVID-19, Replikasi Corona<sup>15</sup>

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) telah diidentifikasi sebagai reseptor untuk SARS-CoV. Analisis struktural dan fungsional menunjukkan bahwa spike untuk SARS-CoV-2 juga berikatan dengan ACE2. ACE2 terdapat sangat banyak di mukosa hidung, bronkus, jaringan paru, jantung, esofagus, ileum, ginjal, kandung kemih dan organ ini sangat rentan terhadap SARS-CoV-2<sup>a</sup>. Pada jaringan paru, ACE2 didapatkan sangat banyak pada bagian sel epitel. Apakah SARS-CoV-2 berikatan dengan target lain atau tidak masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.<sup>13,17</sup>

Gejala pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 bervariasi mulai dari

hingga gagal napas yang berat disertai dengan gagal organ

Pada pemeriksaan CT thorax, gambaran *ground glass opacities*





dapat terlihat pada pasien yang asimtomatis. Oleh karena ACE2 sangat banyak terdapat pada sel epitel apical tepi alveolar paru, virus ini dapat masuk dan menghancurkan selnya. Hal ini sesuai dengan fakta bahwa cedera jaringan paru tahap awal sering terlihat pada bagian distal saluran napas. Sel epitel, makrofag alveolus dan sel dendritik (DCs) adalah tiga komponen utama untuk *innate immunity* pada saluran napas. DCs terdapat dibawah lapisan epitel. Makrofag terletak pada bagian apical tepi epitel. DCs dan makrofag berperan sebagai sel imun *innate* untuk melawan virus sampai imunitas *adaptive* terbentuk.<sup>16,17</sup>

Hasil penelitian tentang imunologi sering dilaporkan pada pasien COVID-19 yang berat. Pasien dengan penyakit berat menunjukkan limfopenia terutama sel T pada darah tepi pasien. Pasien dengan penyakit berat juga dilaporkan memiliki peningkatan konsentrasi sitokin proinflamasi, termasuk Interleukin (IL)-6, IL-10, *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF), *monocyte chemoattractant protein1* (MCP1), *macrophage inflammatory protein* (MIP)1 $\alpha$ , dan *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ .<sup>17,19</sup>

Penelitian SARS-CoV menunjukkan bahwa sel epitel paru yang terinfeksi virus menghasilkan IL-8 selain IL-6.<sup>17,18</sup> IL-8 dikenal sebagai kemoatraktan untuk netrofil dan sel T. Infiltrasi dari sel inflamasi dalam jumlah besar telah diamati pada jaringan paru pasien COVID-19 yang

an sel ini diduga memiliki struktur sel imun *innate* dan sel imun . Diantara sel imun *innate*, diduga sebagian besar diantaranya



adalah netrofil. Netrofil dapat berperan sebagai pedang bermata dua sebab netrofil juga dapat memicu cedera jaringan paru. Mayoritas sel imun *adaptive* yang menginfeksi adalah sel T dan temuan terhadap penurunan jumlah sel T yang bersirkulasi telah dilaporkan.<sup>19</sup> Sel T CD8+ merupakan sitotoksik terhadap sel T. Pasien COVID-19 berat juga menunjukkan sel T sitotoksik patologis yang berasal dari sel T CD4+. Sel T sitotoksik ini dapat membunuh virus namun juga memiliki peranan terhadap cedera jaringan paru.<sup>17,19</sup>

Pada pasien COVID-19 berat, respon imun ini sangat besar sehingga digambarkan sebagai badai sitokin "*cytokine storm*" yang dapat memicu timbulnya *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS).<sup>19</sup>

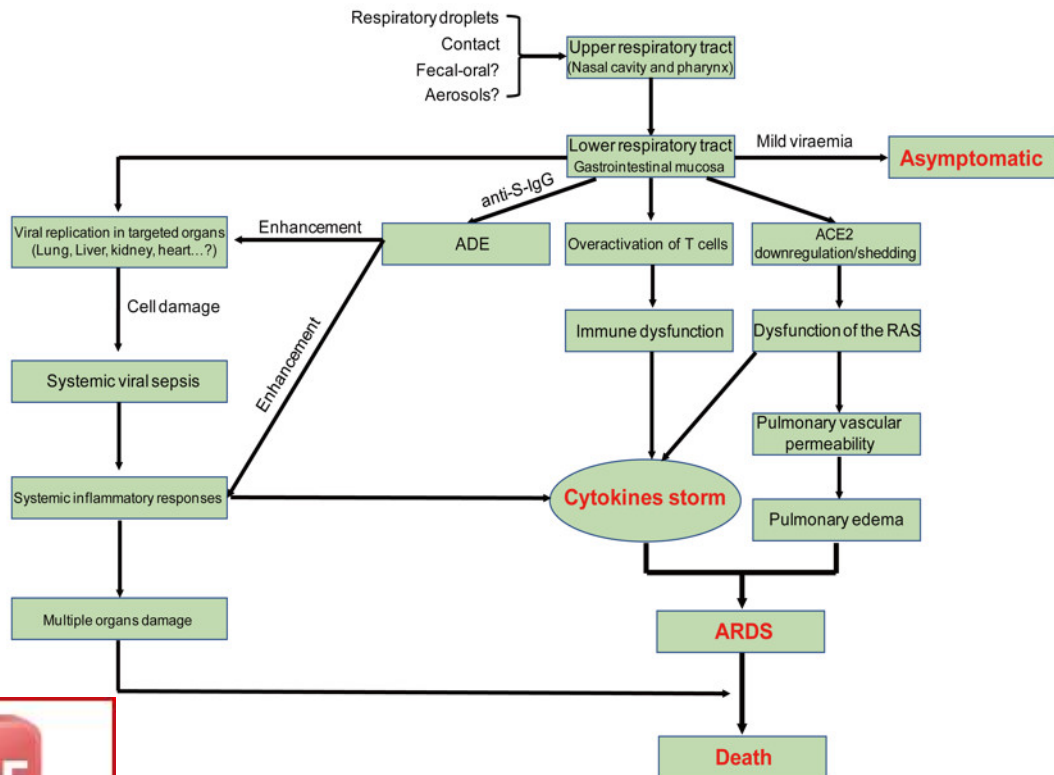


Fig. 4. Postulat pathogenesis infeksi SARS-CoV-2. Antibody-dependent



enhancement (ADE); ACE2: angiotensin-converting enzyme 2; RAS: renin-angiotensin system; ARDS: acute respiratory distress syndrome.<sup>16</sup>

Sebagai tambahan dari beberapa gejala saluran pernapasan, thrombosis dan emboli pulmoner juga didapati pada pasien COVID-19 berat. Hal ini sejalan dengan temuan peningkatan D-Dimer dan fibrinogen pada pasien yang diamati. Fungsi dari endotel juga termasuk memicu vasodilatasi, fibrinolysis, dan anti agregasi. Oleh karena endotel memegang peranan penting pada regulasi thrombosis, keadaan hiperkoagulasi pada pasien COVID-19 berat sepertinya memicu terjadinya cedera endotel. Endotel juga dapat mengekspresikan ACE2, dan sebagai catatan bahwa sel endotel mencakup sepertiga dari total sel di jaringan paru. Permeabilitas mikrovaskuler sebagai hasil dari cedera endotel dapat memfasilitasi proses invasi virus.<sup>17</sup>

### **C. Manifestasi Klinis**

Infeksi COVID-19 dapat menimbulkan gejala ringan, sedang atau berat. Gejala klinis utama yang muncul yaitu demam (suhu  $>38^{\circ}\text{C}$ ), batuk dan kesulitan bernapas. Selain itu dapat disertai dengan sesak memberat, fatigue, mialgia, gejala gastrointestinal seperti diare dan gejala saluran napas lain. Setengah dari pasien timbul sesak dalam satu minggu. Pada kasus berat perburukan secara cepat dan progresif, seperti ARDS, syok septik, asidosis metabolik yang sulit dikoreksi dan perdarahan atau

di sistem koagulasi dalam beberapa hari. Pada beberapa pasien, yang muncul ringan, bahkan tidak disertai dengan demam. Bahkan pasien memiliki prognosis baik, dengan sebagian kecil dalam



kondisi kritis bahkan meninggal. Berikut sindrom klinis yang dapat muncul jika terinfeksi.<sup>5,10,14</sup>

Berikut manifestasi klinis yang dapat muncul jika terinfeksi:

### **1. Tidak berkomplikasi**

Kondisi ini merupakan kondisi ringan. Gejala yang muncul berupa gejala yang tidak spesifik. Gejala utama tetap muncul seperti demam, batuk, dapat disertai dengan nyeri tenggorok, kongesti hidung, malaise, sakit kepala, dan nyeri otot.<sup>3</sup> Perlu diperhatikan bahwa pada pasien dengan lanjut usia dan pasien dengan depresi sistem imun presentasi gejalanya menjadi tidak khas atau atipikal. Selain itu, pada beberapa kasus tidak disertai dengan demam dan gejala yang relatif ringan. Pada kondisi ini pasien tidak memiliki gejala komplikasi diantaranya dehidrasi, sepsis, atau napas pendek.<sup>9,15</sup>

### **2. Pneumonia ringan**

Gejala utama dapat muncul seperti demam, batuk, dan sesak. Namun tidak ada tanda pneumonia berat. Pada anak-anak dengan pneumonia tidak berat ditandai dengan batuk atau susah bernapas atau tampak sesak disertai napas cepat atau takipneu tanpa adanya tanda pneumonia berat.<sup>10,15</sup>

### **3. Pneumonia berat pada pasien dewasa**

- a. Gejala yang muncul diantaranya demam atau curiga infeksi saluran napas.



- b. Tanda yang muncul yaitu takipnea (frekuensi napas : >30x/menit), distress pernapasan berat atau saturasi oksigen pasien <90% udara luar.<sup>9,15</sup>

#### 4. *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*

Onset baru atau perburukan gejala respirasi dalam 1 minggu setelah diketahui kondisi klinis. Derajat ringan beratnya ARDS berdasarkan kondisi hipoksemia. Hipoksemia didefinisikan tekanan oksigen arteri ( $\text{PaO}_2$ ) dibagi fraksi oksigen inspirasi ( $\text{FIO}_2$ ) kurang dari 300 mmHg.<sup>4,10</sup>

- a. ARDS Ringan :  $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$  pada pasien yang tidak terventilator atau pasien dengan ventilasi *non - invasive* (NIV) menggunakan PEEP (*positive end-expiratory pressure*) atau CPAP (*continuous positive airway pressure*)  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ .
- b. ARDS sedang :  $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ .
- c. ARDS berat :  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ .

Apabila  $\text{PaO}_2$  tidak tersedia, rasio  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$  adalah pendukung diagnosa ARDS.<sup>10</sup>

Pemeriksaan radiologi thorax meliputi foto thorax, CT Scan, atau USG paru yang menunjukkan gambaran opasitas bilateral (infiltrat paru

yang tidak disebabkan oleh efusi, kolaps lobar, atau kolaps paru. Pada beberapa kasus kronologis klinis dan data ventilator dapat mengarah kearah edema pulmoner, sumber edema respiratori ditentukan



setelah menyingkirkan gagal jantung atau penyebab lain seperti overload cairan. Ecocardiografi dapat membantu untuk penentuan ini.<sup>15</sup>

## 5. Sepsis

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi dari respon tubuh terhadap infeksi. Hal ini sesuai dengan *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) 2016*.<sup>20</sup> Skor SOFA dapat digunakan untuk menentukan diagnosis sepsis dari nilai 0-24 dengan menilai 6 sistem organ yaitu respirasi (hipoksemia melalui tekanan oksigen atau fraksi oksigen), koagulasi (trombositopenia), liver (bilirubin meningkat), kardivaskular (hipotensi), system saraf pusat (tingkat kesadaran dihitung dengan Glasgow coma scale) dan ginjal (luaran urin berkurang atau tinggi kreatinin). Sepsis didefinisikan peningkatan skor Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assesment (SOFA)  $\geq 2$  poin.<sup>21</sup>

System	Score				
	0	1	2	3	4
<b>Respiration</b>					
PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> , mm Hg (kPa)	$\geq 400$ (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
<b>Coagulation</b>					
Platelets, $\times 10^3/\mu\text{L}$	$\geq 150$	<150	<100	<50	<20
<b>Liver</b>					
Bilirubin, mg/dL ( $\mu\text{mol/L}$ )	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
<b>Cardiovascular</b>					
MAP $\geq 70$ mm Hg	MAP $< 70$ mm Hg	Dopamine $< 5$ or dobutamine (any dose) <sup>b</sup>	Dopamine 5.1-15 or epinephrine $\leq 0.1$ or norepinephrine $\leq 0.1$ <sup>b</sup>	Dopamine $> 15$ or epinephrine $> 0.1$ or norepinephrine $> 0.1$ <sup>b</sup>	
<b>Central nervous system</b>					
Glasgow Coma Scale score <sup>c</sup>	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b>					
Creatinine, mg/dL ( $\mu\text{mol/L}$ )	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
CrCl, mL/d	$\geq 30$	<30	<30	<500	<200

IO<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen. Vincent et al.<sup>27</sup>

<sup>b</sup> Catecholamine doses are given as  $\mu\text{g/kg/min}$  for at least 1 hour.

<sup>c</sup> Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

### 2.1 Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assesment Score<sup>20</sup>



Gambaran klinis pasien dengan pneumonia COVID-19 disertai sepsis merupakan hal yang serius, ditandai dengan adanya tanda dan gejala keterlibatan multiorgan. Tanda dan gejala ini terlihat pada sistem pernapasan seperti dispnea berat dan hipoksemia, gagal ginjal dengan menurunnya produksi urine, takikardia, perubahan status mental, perubahan fungsional organ yang terdeteksi melalui data laboratorium seperti hyperbilirubinemia, asidosis, laktat yang tinggi, koagulopati, dan trombositopenia.<sup>15</sup>

## 6. Syok sepsis

Syok sepsis adalah sepsis dengan hipotensi yang persisten sehingga dibutuhkan terapi vasopressor untuk menaikkan tekanan arteri rerata  $\geq 65$  mmHg yang adekuat. Syok sepsis merupakan gangguan lebih lanjut yang bermanifestasi pemberian cairan dan inotropik dan atau obat-obat vasopresor.<sup>21</sup>

Pada pasien dengan pneumonia COVID-19 didapatkan peningkatan mortalitas, gangguan sirkuler, abnormalitas seluler/metabolik dengan Laktat  $>2$  mmol/L (18 mg/dL). Oleh karena pasien mengalami hipotensi yang persisten untuk menjaga tekanan arteri rerata  $\geq 65$  mmHg.<sup>15,21</sup>

## E. Diagnosis

### 1. Anamnesis



pneumonia Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah gangguan pada parenkim paru yang disebabkan oleh *severe acute*



*respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. Sindrom gejala klinis yang muncul beragam, dari mulai tidak berkomplikasi (ringan) sampai syok septik (berat).<sup>5,10,15</sup>

Pada anamnesis gejala yang dapat ditemukan yaitu, tiga gejala utama: demam, batuk kering (sebagian kecil berdahak) dan sulit bernapas atau sesak. Tapi perlu dicatat bahwa demam dapat tidak didapatkan pada beberapa keadaan, terutama pada usia geriatri atau pada mereka dengan imunokompromis. Gejala tambahan lainnya yaitu nyeri kepala, nyeri otot, lemas, diare dan batuk darah. Pada beberapa kondisi dapat terjadi tanda dan gejala infeksi saluran napas akut berat (Severe Acute Respiratory Infection-SARI). Definisi SARI yaitu infeksi saluran napas akut dengan riwayat demam (suhu  $\geq 38$  C) dan batuk dengan onset dalam 10 hari terakhir serta perlu perawatan di rumah sakit. Tidak adanya demam tidak mengeksklusikan infeksi virus. 3,10

## **2. Pemeriksaan fisik**

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan tergantung ringan atau beratnya manifestasi klinis.

- a. Tingkat kesadaran: kompos mentis atau penurunan kesadaran
- b. Tanda vital: frekuensi nadi meningkat, frekuensi napas meningkat, tekanan darah normal atau menurun, suhu tubuh meningkat.

Saturasi oksigen dapat normal atau turun.

dapat disertai retraksi otot pernapasan



- d. Pemeriksaan fisis paru didapatkan inspeksi dapat tidak simetris statis dan dinamis, fremitus raba mengeras, redup pada daerah konsolidasi, suara napas bronkovesikuler atau bronkial dan ronki kasar.<sup>9,15</sup>

### 3. Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan diantaranya:

- a. Pemeriksaan radiologi:

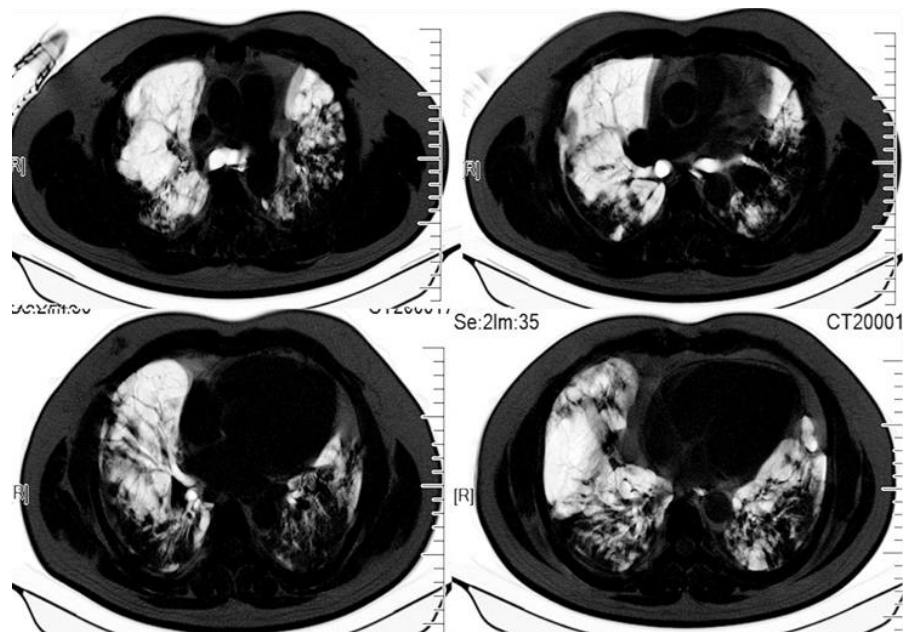
Pneumonia COVID-19 memberikan gambaran abnormal pada pemeriksaan CT scan thorax bahkan pada pasien yang tidak bergejala. Pada pencitraan dapat menunjukkan: opasitas bilateral, konsolidasi subsegmental, lobar atau kolaps paru atau nodul, tampilan ground-glass. Pada tahap awal dapat terlihat bayangan multiple plak kecil dengan perubahan interstisial yang jelas menunjukkan di perifer paru dan kemudian berkembang menjadi bayangan *ground-glass opacity* (GGO) multipel dan infiltrat di kedua paru. Pada kasus berat, dapat ditemukan konsolidasi paru bahkan "*white-lung*" dan efusi pleura (jarang).<sup>3,5</sup>

Perubahan gambaran dari GGO yang fokal unilateral menjadi diffuse bilateral dengan atau tanpa konsolidasi berkembang selama 1-3 minggu dengan masa puncaknya pada minggu ke-2 setelah timbul gejala. Usia tua, laki-laki, adanya penyakit penyerta, dan perburukan gambaran radiologis yang progresif menjadi pendukung ke arah

nya prognosis pasien dengan pneumonia COVID-19.

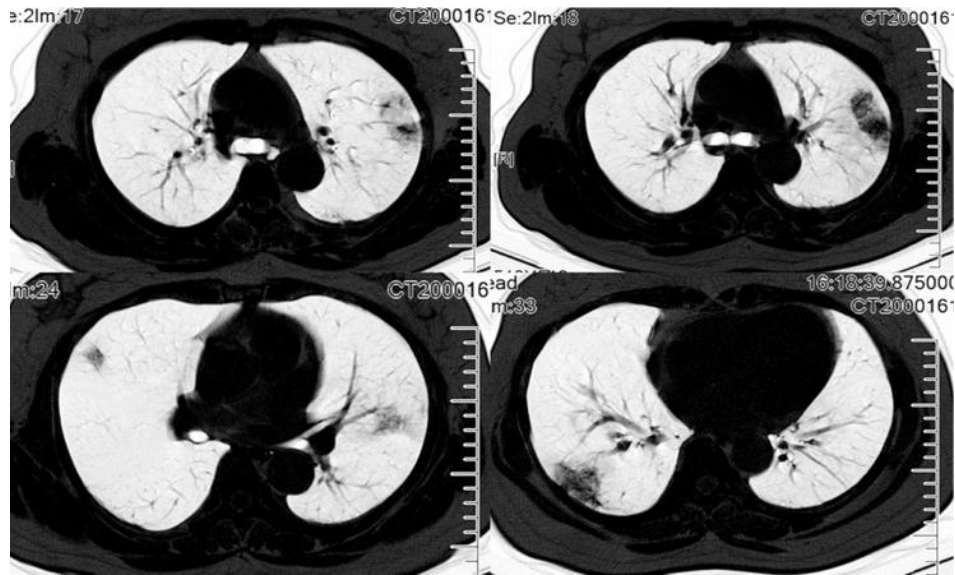


Menggabungkan antara hasil radiologi, klinis dan temuan laboratorium dapat mendukung diagnosa dini pada pasien pneumonia COVID-19.<sup>22</sup>

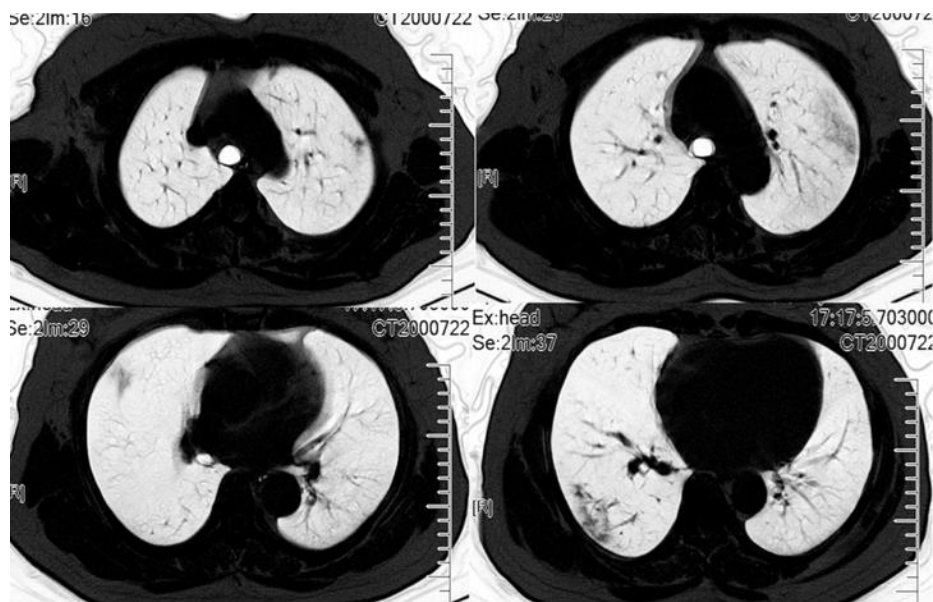


**Gambar 5.** Gambaran CT Scan Toraks pasien pneumonia COVID-19 di Wuhan, Tiongkok.<sup>3</sup> CT Toraks Transversal, laki-laki 40 tahun, menunjukkan multiple lobular bilateral dan area subsegmental konsolidasi hari ke-15 setelah onset gejala.





**Gambar 6.** Gambaran CT Scan Toraks pasien pneumonia COVID-19 di Wuhan, Tiongkok.<sup>3</sup> CT Toraks transversal, wanita 53 tahun, opasitas ground-glass bilateral dan area subsegmental konsolidasi, hari ke-8 setelah onset gejala.



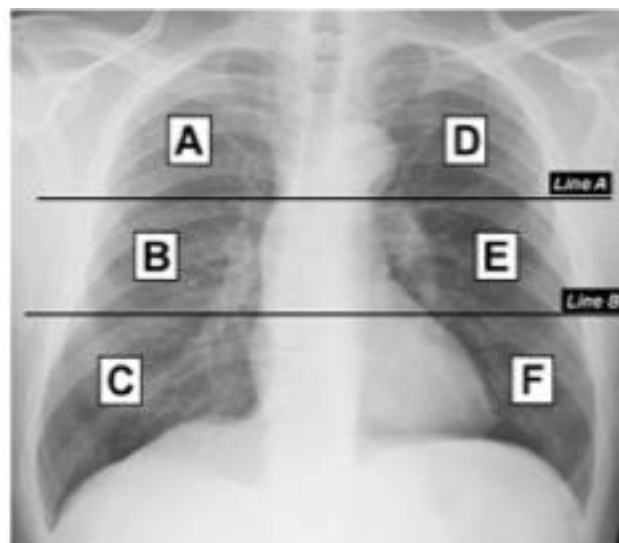
**Gambar 7.** Gambaran CT Scan Toraks pasien pneumonia COVID-19 di Wuhan, Tiongkok.<sup>3</sup> CT Toraks transversal, wanita 53 tahun, opasitas ground-glass bilateral dan area subsegmental konsolidasi, hari ke-8 setelah onset gejala.



Meskipun foto thorax dikatakan tidak sensitif untuk mendeteksi perubahan paru pada tahap awal penyakit pneumonia COVID-19, namun pada keadaan darurat foto thorax dapat menjadi penunjang diagnostik untuk monitoring progresifitas paru yang abnormal terutama pada perawatan intensif.<sup>23</sup>

Brixia skor dapat digunakan untuk menilai derajat progresifitas foto thorax untuk pasien pneumonia COVID-19. Untuk menilai skor dilakukan 2 tahap. Tahap pertama, lapangan paru dibagi menjadi 6 zona pada proyeksi frontal (posteroanterior atau anteroposterior tergantung pada posisi pasien):

- Zona atas (*A dan D*): diatas dinding inferior arcus aorta
- Zona tengah (*B dan E*): dibawah dinding inferior arcus aorta dan diatas dinding inferior vena pulmonaris kanan (struktur hilar)
- Zona bawah (*C dan F*): dibawah dinding inferior vena pulmonaris kanan (basal paru)



**Gambar 8.** Pembagian lapang paru menjadi 6 zona pada foto thorax proyeksi frontal. *A dan D* zona atas; *B dan E* zona tengah; *C dan F* zona bawah.<sup>23</sup>

Untuk beberapa masalah teknis (misalnya pengambilan foto thorax ditempat tidur untuk pasien kritis), ditemukan beberapa kendala untuk mengidentifikasi beberapa posisi anatomis. Pada kasus ini, direkomendasikan untuk membagi tiap lapangan paru menjadi 3 bagian yang sama besar.

Tahap ke-2 adalah memberikan skor (dari 0-3) untuk setiap zona berdasarkan abnormalitas paru yang terlihat pada proyeksi frontal.

- Skor 0: tidak didapatkan abnormalitas
- Skor 1: Infiltrat interstisial
- Skor 2: Infiltrat interstisial dan alveolar (dominan pada interstisial)
- Skor 3: Infiltrat interstisial dan alveolar (dominan pada alveolar)

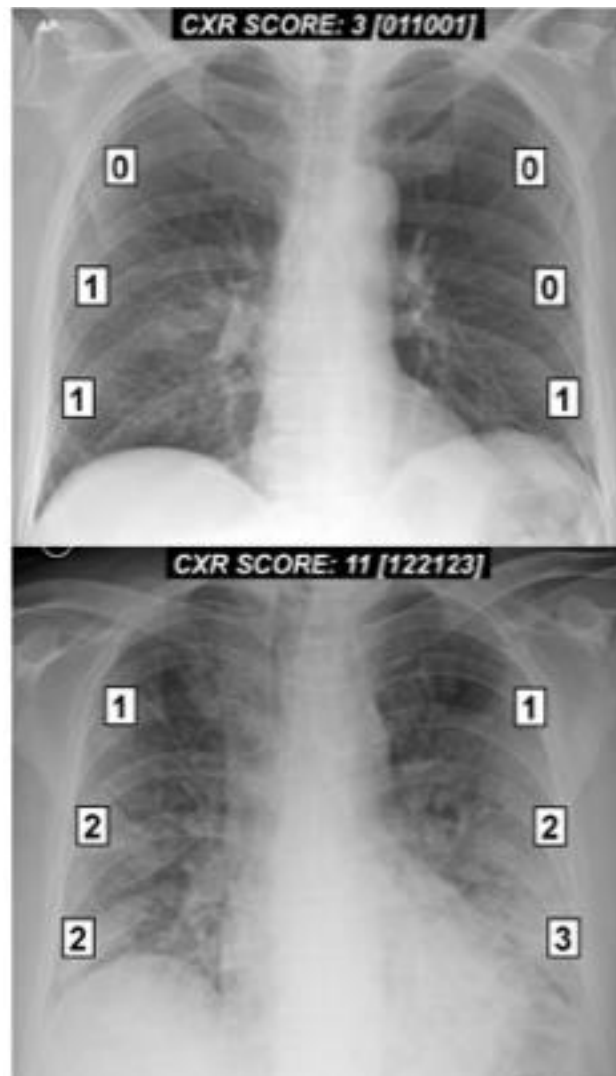
Skor pada seluruh zona kemudian dijumlahkan untuk mendapatkan total skor (CXR Score) dengan nilai 0-18.

Borghesi, dkk telah melakukan penelitian experimental menggunakan sistem skor diatas. Mereka meneliti skoring foto thorax dalam monitoring progresifitas penyakit dari 100 pasien dengan pneumonia COVID-19. Mereka menyatakan bahwa skor foto thorax

signifikan lebih tinggi untuk pasien yang meninggal dibandingkan dengan pasien yang dipulangkan dari rumah sakit ( $p \leq 0.002$ ).<sup>23</sup>







**Gambar 9.** Contoh pemberian skor pada foto thorax pasien dengan pneumonia COVID-19.<sup>23</sup>

b. Pemeriksaan Spesimen

Metode pemeriksaan yang merupakan pilihan utama adalah *real-time reverse transcription-PCR (RT-PCR)*.<sup>20</sup> WHO merekomendasikan

ambil specimen dari saluran pernapasan atas dan bawah seperti sekret sputum, aspirasi endotracheal, atau bilasan alveolar.<sup>15</sup> Dalam jangka waktu 5 hingga 6 hari setelah timbul





gejala, pasien dengan COVID-19 memiliki kadar virus yang tinggi pada saluran pernapasan atas dan bawah mereka.<sup>25,26</sup>

Swab nasopharing dan atau swab orofaring sering direkomendasikan untuk skrining dan diagnosis awal namun swab nasofaringeal lebih dipilih karena dapat ditoleransi lebih baik oleh pasien dan lebih aman untuk petugas pemeriksa.<sup>26</sup> Untuk mendapatkan sampel yang tepat pada swab nasofaringeal, swab harus dimasukkan sedalam mungkin ke cavum nasal.<sup>27</sup> Alternatif lain untuk mengumpulkan sampel dari saluran pernapasan atas adalah spesimen saliva yang diambil oleh pasien secara mandiri.<sup>28</sup>

Namun harus diperhatikan bahwa pada beberapa kasus, spesimen yang berasal dari saliva, nasofaring, dan orofaring tidak dapat mendeteksi infeksi tahap awal. Sementara untuk infeksi tahap lanjut, lokasi replikasi virus juga memiliki kemungkinan untuk berpindah ke saluran napas bawah.<sup>27</sup> Untuk hal ini pengulangan pengambilan spesimen di saluran napas bawah mungkin dibutuhkan.

Pengambilan spesimen berulang adalah hal yang penting pada golongan pasien yang memiliki gejala pneumonia virus, memiliki riwayat kontak, dan atau didapatkannya temuan radiologi yang konsisten dengan COVID -19.<sup>27</sup> Jika memungkinkan, spesimen saluran napas bawah diambil saat prosedur intubasi. Apabila tidak memungkinkan,

pengambilan sputum atau hasil bilas bronkoalveolar diambil setelah prosedur intubasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa spesimen ini



memiliki kadar virus tertinggi untuk diagnosis COVID-19 meskipun penelitian ini tidak membandingkannya dengan hasil swab nasofaring.<sup>29</sup> Pemeriksaan imunologis telah dikembangkan untuk antigen dan antibodi (IgM dan IgG) terhadap COVID-19. Pemeriksaan rapid antigen ini secara teori memberikan keuntungan dari segi waktu pemeriksaan yang cepat dan murah namun memiliki sensitivitas yang rendah terhadap infeksi tahap awal berdasarkan pengalaman penggunaan metode ini untuk virus influenza.<sup>30</sup>

Respon IgM tidaklah spesifik dan membutuhkan waktu berminggu-minggu untuk membentuk respon IgG spesifik. Deteksi serologi tidak memegang peranan untuk penanganan kasus yang bersifat aktif kecuali untuk kebutuhan diagnose atau konfirmasi kasus COVID-19 tahap akhir atau untuk menentukan imunitas tenaga kesehatan saat masa pandemi.<sup>27</sup>

### c. Pemeriksaan Kimia Darah

Pada pemeriksaan laboratorium pasien COVID-19 ditahap awal penyakit, jumlah sel darah putih tetap normal atau menurun disertai jumlah limfosit yang juga menurun. Limfopenia merupakan tanda kardinal yang dapat dipertimbangkan sebagai penentu ke arah prognosis yang buruk.<sup>15,31</sup>

Rasio netrofil/limfosit (RNL) dan peak platelet/limfosit juga memiliki nilai prognostik dalam penentuan derajat penyakit. Selama penanganan penyakit, pengamatan jumlah limfosit dan parameter



inflamasi seperti LDH, CRP dan Il-6 dapat membantu untuk identifikasi kasus dengan prognosis buruk dan mempercepat intervensi. Selain itu, peningkatan nilai enzim hepar, LDH, enzim otot juga dapat terjadi. Biomarker lain seperti ferritin dan prokalsitonin (PCT) juga memiliki peranan kecil dalam penentuan prognosis.<sup>31</sup>

Pada pasien kritis, terjadi peningkatan D-Dimer, penurunan limfosit yang signifikan, dan perubahan nilai laboratorium multiorgan (peningkatan amilase, gangguan koagulasi, dan lain-lain).<sup>15</sup>

#### 1. Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL)

Netrofil adalah tipe granulosit polimorfonuklear yang berdiferensiasi dari myeloblast disumsung tulang dan menjadi bagian dari leukosit sebanyak 60%. Pembentukan granula intraseluler (granula azurofilik, granula spesifik, granula gelatinase, dan vesicula sekretoris) dan morfologi segmentasi karakteristik timbul selama proses diferensiasi terminal menjadi netrofil.<sup>32</sup>

Neutrofil merupakan sistem pertahanan tubuh primer melawan infeksi bakteri. Bila timbul infeksi, neutrofil cadangan dalam sumsum tulang dimobilisasi dan dilepaskan ke dalam sirkulasi. Pada peradangan akut, sitokin akan menstimulasi peningkatan pelepasan neutrofil segmen maupun batang ke dalam sirkulasi darah sehingga menghasilkan suatu kondisi yang disebut

*shift to the left*. Besarnya respon dari neutrofil menunjukkan keadaan suatu proses peradangan. Tingkat keparahan suatu



peradangan ditunjukkan oleh banyaknya neutrofil batang yang bersirkulasi.<sup>32</sup>

Netrofil muncul selama proses patologi paru yang berhubungan dengan ARDS dan mungkin memiliki peran pada *acute lung injury* (ALI). Paru memiliki respon inflamasi global terhadap infeksi dan respon ini termasuk infiltrasi netrofil dan makrofag yang berespon terhadap sinyal kemotaksis yang berasal dari paru.<sup>33</sup>

Limfosit dan sel T CD4+, sel T CD8+, sel B, dan sel *Natural Killer* (NK) memegang peranan penting dalam menjaga fungsi sistem imun. Setelah infeksi virus, perubahan jumlah limfosit dan turunannya bervariasi sesuai dengan tipe virus, sehingga memberikan hubungan antara terbentuknya alterasi sel turunan dengan virus patogennya. Sebuah penelitian menunjukkan penurunan limfosit perifer pada pasien COVID-19 namun terbentuknya alterasi sel turunan masih belum diketahui.<sup>34</sup>

Z. Xu, dkk juga melaporkan hasil patologi anatomi pada kasus kematian pasien COVID-19 menunjukkan bahwa infiltrasi inflamasi sel mononuclear terutama limfosit sangat dominan pada sel interstisial paru.<sup>35</sup> Hasil penelitian ini membuktikan bahwa penurunan signifikan pada jumlah limfosit pasien COVID-19

terbentuknya alterasi sel turunan mungkin berhubungan dengan redistribusi dan konsumsi limfosit serta tidak efektifnya proses hematopoiesis.<sup>36</sup>



NLR telah menggabungkan peranan netrofil dan limfosit serta menjadi bahan pertimbangan untuk dijadikan sebagai biomarker pada proses inflamasi sistemik. Tingginya NLR disebabkan oleh meningkatnya jumlah netrofil dan menurunnya jumlah limfosit. Respon inflamasi dapat memicu produksi netrofil dan mempercepat apoptosis dari limfosit. Kerusakan regulasi respon sel imun dan konsekuensi dari abnormalitas imunologi diyakini memegang peranan pada derajat berat penyakit yang disebabkan oleh virus.<sup>37</sup>

Beberapa penelitian telah menjelaskan perbedaan *baseline* jumlah leukosit yang berhubungan dengan beberapa tingkat klinis pada pasien COVID-19. Qin C, dkk menyatakan bahwa pasien dengan COVID-19 kondisi berat cenderung memiliki jumlah netrofil yang tinggi namun dengan jumlah limfosit yang rendah dibandingkan pasien COVID-19 dengan kondisi yang tidak berat sehingga NLR pada pasien dengan kondisi berat menjadi lebih tinggi.<sup>38</sup> Mo P, dkk telah meneliti 155 pasien COVID-19 dan menemukan bahwa pasien yang refrakter memiliki jumlah netrofil yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien COVID-19 pada umumnya.<sup>39</sup>

Pasien dengan infeksi virus yang berat cenderung mendapatkan infeksi sekunder oleh bakteri karena fungsi imun yang rendah. Hal ini dapat menjelaskan alasan mengapa terjadi peningkatan netrofil, peningkatan CRP, dan peningkatan PCT pada



pasien yang diteliti.<sup>36</sup> Pada kondisi fisiologik persentase neutrofil adalah 50-70% sedangkan limfosit 20-40%. Rasio neutrofil-limfosit dengan menggunakan *cut off* 6,2 memberikan nilai sensitivitas 91% dan spesifisitas 96% sebagai biomarker infeksi bakteri.<sup>37</sup>

## 2. Prokalsitonin (PCT)

PCT merupakan suatu prekursor hormon kalsitonin.<sup>40</sup> Diproduksi oleh gen *CALC-1* yang berlokasi pada kromosom 11, mRNA ditranslasikan menjadi preprokalsitonin yang akan dimodifikasi menjadi deretan asam amino. Prokalsitonin terdiri dari 116 protein asam amino dengan besar molekul 13 kDA. Prokalsitonin diproduksi di sel-sel neuroendrokin kelenjar tiroid, paru dan pankreas. Bentuk prokalsitonin terdiri dari tiga jenis molekul sebagai suatu prohormon, yaitu kalsitonin (32 asam amino), kalsin (21 asam amino), dan suatu fragmen *N-terminal* yang bernama aminoprokalsitonin (57 asam amino). Kadar PCT dalam darah akan naik 3 sampai 6 jam setelah terjadinya infeksi. Pada literatur lain, sintesis PCT dapat dideteksi dalam serum darah dalam waktu 4 jam. Kadar prokalsitonin akan mencapai puncaknya dalam waktu 12 sampai 48 jam dan akan menurun dalam 48 sampai 72 jam.<sup>40,41</sup>

PCT akan meningkat dalam suatu infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Di sini makrofag akan mensintesis sitokin proinflamasi sebagai suatu respon adanya infeksi. Selain itu respon jaringan tubuh terhadap infeksi juga akan menstimulasi sintesis *tumor*



*nekrosis factor* (TNF) yang nantinya akan diperlukan oleh jaringan tubuh untuk mensintesis PCT. TNF memiliki peran penting dalam terjadinya demam pada sepsis.<sup>40,42</sup> PCT dapat digunakan untuk membedakan suatu infeksi yang diakibatkan oleh bakteri dengan infeksi yang tidak diakibatkan oleh bakteri. PCT terutama diinduksi dengan jumlah yang banyak saat terjadi infeksi bakterial, akan tetapi konsentrasi PCT di dalam tubuh rendah pada inflamasi tipe lain, seperti infeksi virus, penyakit autoimun, penolakan tubuh terhadap transplantasi organ.<sup>42</sup>

Penelitian yang ada menunjukkan bahwa prokalsitonin jarang meningkat pada infeksi yang disebabkan oleh virus murni. Hal ini diperkirakan diakibatkan oleh adanya stimulasi makrofag untuk mensintesis interferon alfa yang nantinya akan mencegah sintesis TNF.<sup>40</sup>

PCT sebagai sebuah parameter diukur dengan menggunakan alat ukur komersial (*BRAHMS, Henningsdorf, Germany*). Pengukuran ini menggunakan antibiotik yang terikat pada prokalsitonin, yaitu molekul rantai asam amino katalisin. PCT dapat diinduksi oleh adanya stimulus endotoksin bakteri, sitokin proinflamatori, dan kejadian pencetus kenaikan PCT seperti trauma dan syok kardiogenik.<sup>40</sup>

Hasil penelitian dari Liu F, dkk. menunjukkan bahwa tingginya prokalsitonin pada pasien dengan COVID-19 yang berat mengalami





infeksi bakteri sekunder. Namun validitas PCT sebagai faktor independen untuk menentukan prediksi tingkat keparahan COVID-19 memerlukan penelitian lebih lanjut menggunakan sampel dalam jumlah besar.<sup>43</sup>

### 3. C-Reactive Protein (CRP)

CRP adalah salah satu protein fase akut yang terdapat dalam darah normal yang kadarnya akan meningkat bila terjadi proses peradangan (inflamasi) atau bila ada kerusakan jaringan (nekrosis) yang disebabkan oleh penyakit infeksi maupun yang bukan disebabkan oleh infeksi. Tillet menemukan CRP pertama kali pada tahun 1930 sebagai fraksi polisakarida somatik nonspesifik yang diekstraksi dari serum pasien yang menderita pneumonia. Awalnya CRP disebut fraksi C karena protein ini mampu mengikat dan mempresipitasi atom C (karbon) gugus polisakarida dari kuman *Streptococcus pneumoniae*.<sup>44</sup>

CRP adalah salah satu respons fase akut yang diproduksi oleh hepatosit dan biasanya ditemukan pada konsentrasi 0.3 sampai 1.7 mg/L. Peningkatan produksi bergantung pada induksi yang bergantung sitokin. Peningkatan kadar dapat mencapai 500 mg/L dalam waktu 48 jam saat terjadi infeksi. Sekresi CRP dimulai setelah stimulasi dan mencapai puncak sekitar 36-48 jam, berkurang hingga 50% per hari setelah stimulus fase akut hilang. Sebagai bagian dari respon imun innate, CRP berikatan



dengan mikroorganisme dan menstimulasi fagositosis serta mengaktivasi jalur klasik komplemen.<sup>44</sup>

CRP dapat meningkat cepat dengan adanya inflamasi, cedera sel, ataupun kerusakan jaringan. Penyakit paru dengan klinis inflamasi biasanya meningkatkan CRP serum sebagai respon terhadap sitokin inflamasi seperti IL-6, IL-1, atau TNF-alfa. Sebuah penelitian oleh Luo X, dkk menunjukkan adanya peningkatan CRP serum pada pasien COVID-19 yang *nonsurvive* atau pasien yang sementara dalam keadaan kritis.<sup>45</sup> Penelitian oleh L. Wang, dkk juga menunjukkan jumlah CRP yang meningkat sejalan dengan semakin luasnya lesi paru pada pemeriksaan radiologis serial pasien COVID-19. Tingkat CRP memiliki korelasi yang positif dengan lesi paru dan beratnya penyakit pada pasien COVID-19 ditahap awal.<sup>46</sup>

#### 4. Laktat Darah

Asam laktat merupakan zat perantara metabolik yang tidak toksik dan dapat diproduksi oleh semua sel. Meskipun hampir semua jaringan memproduksi asam laktat; eritrosit, otot skelet, otak, dan medulla ginjal merupakan sumber utama asam laktat.

Banyaknya asam laktat yang terdapat di berbagai jaringan dan organ bervariasi tergantung pada keadaan hemodinamik maupun metabolik seseorang. Asam laktat darah telah lama diketahui sebagai indikator beratnya penyakit dan sebagai faktor prediktor prognosis. Asam laktat dapat juga digunakan sebagai



monitor pengelolaan syok dan sebagai variabel prognosis pada berbagai keadaan akut dan kritis.<sup>47,48</sup>

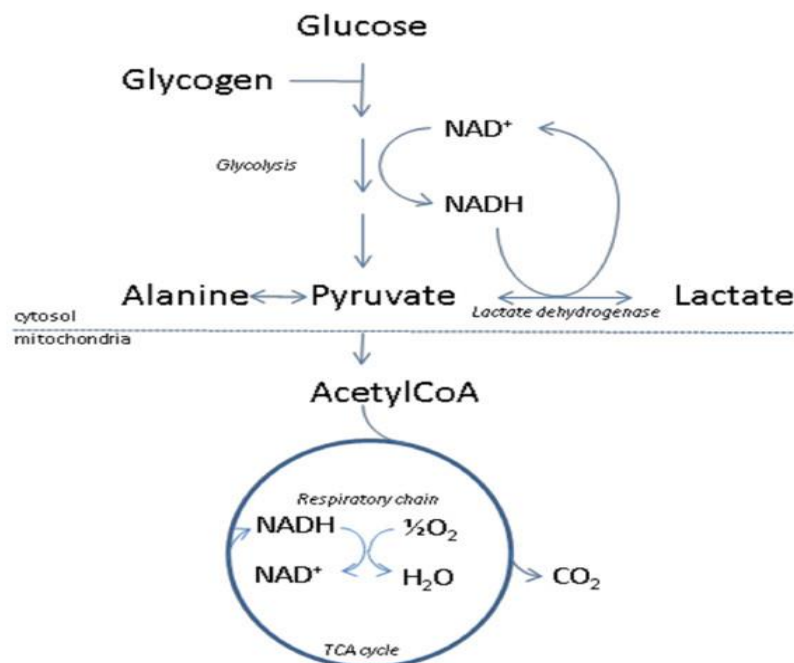
Asam laktat merupakan produk sampingan dari proses akhir glikolisis, oleh karena itu asam laktat dapat diproduksi oleh semua sel.<sup>47</sup> Produksi asam laktat kurang lebih 1.400 mmol per harinya dan kadarnya dalam darah normal berkisar 0,4-1,2 mmol/L. Asam laktat dibentuk dari piruvat dalam sitosol oleh enzim dehidrogenase (LDH) yang terdapat di semua sel dalam konsentrasi yang tinggi.<sup>48</sup>

Laktat dibentuk melalui reduksi piruvat dan dimetabolisme oksidatif menjadi piruvat dalam reaksi katalisis oleh laktat dehidrogenase sitosolik NAD- dependen. Laju metabolik piruvat utamanya melalui oksidasi mitokondrial menjadi karbondioksida dan air, lalu bersama-sama menghasilkan energi dalam rantai respirasi. Rangkaian reaksi berikutnya adalah membutuhkan oksigen. Dengan suplai oksigen yang tidak cukup atau pada kondisi dimana produksi piruvat untuk keperluan yang lain melampaui kapasitas metabolisme oksidatif, maka piruvat akan dirubah menjadi laktat.<sup>47</sup> Kondisi ini diyakini menyebabkan regenerasi  $\text{NAD}^+$  dari NADH yang memungkinkan glikolisis dan bersama dengan produksi ATP untuk proses glikolisis. Seperti halnya aturan umum dari stadium NAD-redox untuk produksi dan metabolisme laktat, setiap kondisi

metabolik yang menimbulkan peningkatan rasio  $\text{NAD}^+ / \text{NADH}$  maka akan menyebabkan peningkatan jumlah produksi laktat. Kondisi ini



tidak hanya terjadi pada keadaan hipoksia/anoksia pada semua jaringan, tetapi juga dapat terjadi pada kondisi peningkatan aktifitas muskuler, dan selama metabolisme alkohol oleh hati. Laktat dilepaskan dari jaringan bersama dengan proton, dan karena asam laktat sepenuhnya mengalami disosiasi pada pH di bawah 6, maka peningkatan produksi laktat kemudian berkembang menjadi asidosis laktat.<sup>47,48</sup>



**Gambar 10.** Bagan metabolisme laktat. Pada kondisi suplai oksigen yang tidak cukup, piruvat akan dirubah menjadi laktat, yang menyebabkan regenerasi NAD<sup>+</sup> dari NADH. Hal ini menghasilkan glikolisis dimana bersama dengan produksi ATP untuk menghasilkan glikolisis.<sup>28</sup>

Terjadinya laktatemia adalah karena adanya hipoperfusi

jaringan dan mewakili petanda adanya hipoksia jaringan. Bila pertukaran O<sub>2</sub> tidak mencukupi kebutuhan oksigen jaringan, terjadi mekanisme kompensasi dengan meningkatkan ekstraksi O<sub>2</sub>. Bila



mekanisme kompensasi telah mengalami kelelahan maka terjadi hipoksia jaringan yang menyebabkan metabolisme anaerobik dan sebagai akibatnya terjadi peningkatan produksi laktat.<sup>47,48</sup>

Penelitian Yang p, dkk mengumpulkan informasi karakteristik, riwayat paparan, dan pemeriksaan laboratorium dari 55 pasien COVID-19 dan menyimpulkan bahwa IL-6 sirkulasi dan laktat adalah faktor prognostik yang independen. Laktat memicu perubahan sel T CD4<sup>+</sup> menjadi IL-17<sup>+</sup> dan melumpuhkan kapasitas sitolitik sel T CD8<sup>+</sup>.<sup>48,49</sup> Kemudian IL-6 membatasi infeksi SARS-CoV-2 dan terjadinya cedera sel alveolus dengan jalan menimbulkan inflamasi cedera jaringan. Inflamasi ini selanjutnya meningkatkan efferosis yang dimediasi oleh glikolisis aerob sehingga terjadi pelepasan laktat.<sup>49</sup> Peningkatan laktat kemudian kembali melumpuhkan sel T CD8<sup>+</sup>. Ketidakmampuan sel T CD8<sup>+</sup> ini menjadi hal yang penting dalam perkembangan COVID-19.<sup>50</sup>

#### 4. **Diagnosis Banding**

##### 1. Pneumonia bakterial

Gejala umum yang muncul diantaranya batuk, batuk berdahak, atau memberat seperti muncul dahak purulen, dahak berdarah, dengan atau tanpa adanya nyeri dada. Pada umumnya tidak bersifat infeksius, dan

penyakit infeksius.<sup>5</sup>

SARS/MERS



Jenis virus baru ini memiliki kemiripan dengan virus SARS dan MERS namun analisis genetik menunjukkan serupa tetapi tidak sama. Virus jenis baru ini sudah mengalami evolusi. Studi menunjukkan virus baru ini kemampuan penyebaran dan patogenisitasnya lebih rendah daripada SARS.<sup>5</sup>

3. Pneumonia Jamur
4. Edema paru kardiogenik (gagal jantung)<sup>10</sup>



## E. KERANGKA TEORI

