

TESIS

**HUBUNGAN KOMORBIDITAS DENGAN GAMBARAN CT SCAN
TORAKS PADA PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19**

**CORRELATION OF COMORBIDITES AND CT-SCAN FINDINGS IN
CONFIRMED COVID-19 PATIENTS**

SILVIA SUMINTO



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)
PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**HUBUNGAN KOMORBIDITAS DENGAN GAMBARAN CT SCAN
TORAKS PADA PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun dan Diajukan Oleh

Silvia Suminto

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)
PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**HUBUNGAN KOMORBIDITAS DENGAN GAMBARAN CT SCAN
TORAKS PADA PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19**

Disusun dan diajukan oleh :


SILVIA SUMINTO

Nomor Pokok :C125181002


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 06 Oktober 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

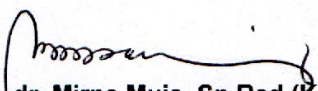
Pembimbing Utama


dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K), M.Med.Ed
NIP.19721223200212 2 001

Pembimbing Pendamping


dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K)
NIP. 19680908 199903 2002

Ketua Program Studi


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

Dekan Fakultas


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2001



PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Silvia Suminto
NIM : C125181002
Program Studi : Ilmu Radiologi
Jenjang : S2/ PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul "HUBUNGAN KOMORBIDITAS DENGAN GAMBARAN CT SCAN TORAKS PADA 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, Juni 2022

Yang menyatakan,



Silvia Suminto

KATA PENGANTAR

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

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 Sekertaris Komisi Penasehat
3. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM selaku Anggota Komisi Penasehat
4. Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (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. Eny Sanre, M.Kes,Sp.Rad (K) 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. Rosdianah, 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. Taufiqquhidayat, 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. Suami saya dr. Benny Nanda Kurniawan, kedua orang tua saya Ayah Johni Prayanata Suminto dan Ibu Mimianty Lie. Mertua saya Bapak Iwan Kurniawan dan Ibu Septiana, kakak saya Christian Suminto dan adik saya Erick Suminto 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 (Hendra Toreh, Ichsan (alm), Reza Istianto, Albert Alexander Alfonso, Suhartini, Musdalifah Tahir, Kevin Tanady, Dwi Maheza Malik, Anne Maria), sahabat terbaik dr. Alvia Novita Badjeber dan dr. Dini Kuswiandri serta seluruh teman PPDS Radiologi lainnya 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.

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, Juni 2022

Silvia Suminto

ABSTRAK

SILVIA SUMINTO. *Hubungan komorbiditas dengan gambaran CT-scan Toraks pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 (dibimbing oleh Sri Asriani dan Nikmatia Latief).*

CT-scan toraks dapat berperan dalam mendiagnosis COVID-19 dan menentukan tingkat keparahan pada kasus COVID-19, mengevaluasi komorbid paru, mengeksklusi kelainan paru dan mengevaluasi hasil pengobatan. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan gambaran *CT-scan toraks* dan tingkat keparahan berdasarkan *CT severity score* dengan komorbiditas pada pasien terkonfirmasi COVID-19, Penelitian dilaksanakan di Departemen Radiologi RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan sampel sebanyak 192 pasien, Metode yang digunakan adalah uji diagnostik Chi square. Hasil penelitian menunjukkan komorbiditas yang paling banyak ditemukan adalah hipertensi (51 orang), diabetes mellitus (37 orang), gagal ginjal kronik (29 orang), penyakit jantung koroner (14 orang), keganasan (14 orang), dan tuberkulosis (5 orang). Terdapat hubungan bermakna antara riwayat komorbiditas terhadap gambaran groundglass opacities (GGO), konsolidasi, *crazy paving*, nodul, fibrosis dan efusi pleura; riwayat hipertensi terhadap gambaran GGO, riwayat diabetes mellitus dengan gambaran konsolidasi, riwayat gagal ginjal kronik dengan gambaran efusi pleura, riwayat keganasan dengan gambaran nodul, riwayat penyakit jantung koroner dengan gambaran *crazy paving*, riwayat tuberkulosis dengan gambaran fibrosis. Berdasarkan perhitungan *CT severity score*, terdapat hubungan antara usia > 50 tahun, riwayat komorbiditas, komorbiditas diabetes mellitus, hipertensi dan penyakit jantung koroner terhadap *CT severity score* > 19.5. Dengan demikian *CT scan toraks* dapat memberikan gambaran lesi di paru-paru serta memberikan penilaian semi-kuantitatif terhadap tingkat keparahan penyakit, khususnya pada pasien dengan komorbiditas.

Kata kunci: COVID-19, *CT scan Toraks*, *CT Severity Score*, Komorbiditas.



ABSTRACT

SILVIA SUMINTO. *Correlation of Comorbidities and CT Scan Findings in Confirmed COVID-19 Patients* (Supervised by **Sri Asriyani** and **Nikmatia Latief**)

Chest CT scan plays a role in diagnosing COVID-19, determining severity of COVID-19 cases, evaluating pulmonary comorbidities, excluding pulmonary disorders, and evaluating treatment outcomes. This study aims to determine the correlation between chest CT-scan finding and the severity based on CT severity score with comorbidities in confirmed COVID-19 patients. Research was conducted at the Department of Radiology, Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, with total samples were 192 patients. The method used was Chi square diagnostic test. Results show that the most common comorbidities found are hypertension (51 people), diabetes mellitus (37 people), chronic kidney disease (29 people), coronary artery disease (14 people), malignancy (14 people), and tuberculosis (5 people) respectively. There is significant correlation between history of comorbidities with CT findings of groundglass opacities (GGO), consolidation, crazy paving, nodules, fibrosis, and pleural effusion; history of hypertension with GGO, diabetes mellitus with consolidation, chronic kidney disease with pleural effusion, malignancy with nodule, coronary artery disease with crazy paving, and tuberculosis with fibrosis. Based on the calculation of CT severity score, there is a significant correlation between age > 50 years, history of comorbidities, diabetes mellitus, hypertension, and coronary artery disease with CT severity score ≥ 19.5 which indicates a more severe disease. In conclusion, CT scan of the chest can provide an overview of the lesions in the lungs as well as provide a semi-quantitative assessment of the severity of the disease, especially in patients with comorbidities.

Keywords: COVID-19, Chest CT scan, CT severity score, comorbidities



DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
KARYA AKHIR	ii
LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
1. Tujuan umum	4
2. Tujuan khusus	4
D. Manfaat penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Anatomi Paru	7

B.	Covid-19	11
C.	Klasifikasi Kasus COVID-19	15
D.	CT scan toraks pada COVID-19	17
E.	Pelaporan dan penilaian CT severity	25
F.	Komorbidity dan COVID-19	29
BAB III KERANGKA PENELITIAN		40
A.	Kerangka Teori	40
B.	Kerangka Konsep	41
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN		42
A.	Desain Penelitian	42
B.	Tempat dan Waktu Penelitian	42
C.	Populasi Penelitian	42
D.	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	42
E.	Perkiraan Besar Sampel	43
F.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	44
	1. Kriteria Inklusi	44
	2. Kriteria Eksklusi	44
G.	Izin Penelitian dan ethical clearance	44
H.	Cara Kerja	
	1. Alokasi Subjek	45
	2. Cara Penelitian	45
I.	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	47
	1. Identifikasi Variabel	47

2. Klasifikasi Variabel	47
J. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	47
K. Pengolahan dan Analisis Data	50
L. Alur Penelitian	50
BAB V HASIL PENELITIAN	51
BAB VI PEMBAHASAN	65
BAB VII PENUTUP	74
A. Kesimpulan	74
B. Saran	75
DAFTAR PUSTAKA	76
LAMPIRAN	87

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Klasifikasi COVID-19 menurut RSNA (Simpson, et al., 2020)	27
2. Klasifikasi COVID-19 menurut BSTI (BSTI, 2020)	29
3. Definisi operasional dan kriteria objektif	47
4. Distribusi sampel berdasarkan karakteristik umum	52
5. Distribusi sampel berdasarkan jenis lesi pada CT scan toraks	53
6. Distribusi sampel berdasarkan lokasi lesi pada CT scan toraks	54
7. Distribusi sampel berdasarkan CT severity score	54
8. Hubungan komorbiditas terhadap gambaran CT scan toraks	55
9. Hubungan Hipertensi Terhadap Gambaran CT scan toraks	56
10. Hubungan Diabetes Mellitus Terhadap Gambaran CT scan Toraks	57
11. Hubungan CKD Terhadap Gambaran CT scan Toraks	58
12. Hubungan Keganasan Terhadap Gambaran CT scan Toraks	59
13. Hubungan CAD Terhadap Gambaran CT scan Toraks	60
14. Hubungan Tuberkulosis Terhadap Gambaran CT scan Toraks	61
15. Hubungan Komorbid Terhadap CT Severity Score	62
16. Sebaran hasil CT severity score pada sampel dengan komorbiditas	64

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Pembagian Segmen pada Lobus Paru (Netter, 2010)	9
2. Partikel dan genome beta-coronavirus (Jin, et al., 2020)	12
3. Gambaran CT scan groundglass opacity dan konsolidasi (Ye, et al., 2020)	20
4. Gambaran CT scan pola retikular dan crazy paving (Ye, et al., 2020)	21
5. Gambaran CT scan air bubble sign, nodul dan <i>reverse halo sign</i> (Ye, et al., 2020)	22
6. Gambaran CT scan GGO, air bronchogram, pola retikular dan penebalan dinding bronchial (Ye, et al., 2020)	23
7. Gambaran CT scan penebalan pleura, fibrosis, dilatasi vaskular (Ye, et al., 2020)	24
8. Gambaran CT scan pembesaran kelenjar limfe mediastinum (Ye, et al., 2020)	25
9. Gambaran CT scan GGO pada hari ke 5, hari ke-9, hari ke-13 dan hari ke-20 (Zhou et al., 2020)	26
10. Contoh CT scan pasien dengan diabetes dan tanpa diabetes (Guo et al., 2020)	34
11. Contoh CT scan toraks pasien dengan hipertensi (Chao et al., 2020)	36

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti dan Keterangan
ACE-2	: Angiotensin converting enzyme 2
BSTI	: <i>British Society of Thoracic Imaging</i>
COVID-19	: Coronavirus Disease 2019
CRP	: C-Reactive Protein
CT	: Computed Tomography
GGO	: Groundglass opacities
IL	: Interleukin
GGO	: Groundglass opacities
OR	: Odd Ratio
RSNA	: <i>Radiology Society of North America</i>
RT-PCR	: Reverse Transcriptase-Polymerase Chain : Reaction
SARS-COVID-2	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
RUL	: Right Upper Lobe
RML	: Right Middle Lobe
RLL	: Right Lower Lobe
LUL	: Left Upper Lobe
LLL	: Left Lower Lobe
SARS-CoV-2	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
WHO	World Health Organization

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	halaman
1. Rekomendasi Persetujuan Etik	77
2. Data Sampel Penelitian	78
3. <i>Curriculum Vitae</i>	89

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pada Desember 2019, beberapa kasus penyakit pernapasan yang belum diketahui penyebabnya muncul pada kota Wuhan, Cina, dengan gejala klinis menyerupai pneumonia viral. Analisa sampel pernapasan menunjukkan adanya novel coronavirus (SARS-CoV-2) dan penyakit ini dinamakan oleh WHO sebagai *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) (Zhu, et al., 2020). Kasus COVID-19 meningkat dengan cepat di Cina dan secara global. Pada 11 Maret 2020, *World Health Organization* (WHO) menyatakan COVID-19 sebagai pandemik.

Sejak Maret 2020, kurva peningkatan pasien terkonfirmasi di Indonesia terus meningkat dengan adanya pelaporan kasus terkonfirmasi yang baru setiap harinya. Per Desember 2021, jumlah kasus di Indonesia telah mencapai 4,261,667 orang dan provinsi Sulawesi Selatan saat ini menempati urutan kesepuluh. (Data Provinsi Kementerian Kesehatan, 2021). Menurut pemantauan COVID-19 di Sulawesi Selatan, per Desember 2021, dilaporkan total pasien terkonfirmasi COVID-19 telah mencapai 109,984 dengan 2241 (2.0%) kasus kematian akibat COVID-19. (Sulsel Tanggap COVID-19, 2020)

Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) merupakan pemeriksaan yang spesifik dalam diagnosis COVID-19 namun sensitivitas yang dilaporkan bervariasi antara 60-70% sehingga diperlukan beberapa hasil negatif untuk mengeksklusi COVID-19. Selain itu suplai alat deteksi terbatas untuk penggunaan secara luas pada pandemi COVID-19 ini terutama pada area dengan keterbatasan fasilitas. CT scan toraks dapat berperan penting dalam diagnosis COVID-19 dan menentukan tingkat keparahan pada kasus COVID-19 karena sensitivitasnya yang mencapai 97% (Rodrigues, et al., 2020). Penggolongan tingkat keparahan penyakit menurut gambaran CT toraks juga dapat membantu dalam pendekatan tatalaksana masing-masing pasien (BSTI, 2020)

Data dari gugus tugas percepatan penanganan COVID-19 di Indonesia menunjukkan bahwa kondisi penyerta pasien positif COVID-19 yang terbanyak adalah hipertensi (50.5%), diabetes melitus (34.3%), penyakit jantung (19.9%), dan penyakit paru obstruktif kronis (10.1%) (Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19, 2020). Komorbiditas seperti hipertensi, diabetes, penyakit paru, penyakit jantung diduga memiliki keterkaitan dengan peningkatan reseptor *Angiotensin-converting-enzyme-2 (ACE-2)* yang saat ini dipercaya berperan sebagai pengikat antara virus dengan sel inang. Komorbiditas juga meningkatkan respons inflamasi yang menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih besar. (Huang, et al., 2020; Odegaard dan Chawla, 2012). Guan et al memaparkan dari 131 pasien

COVID-19 yang membutuhkan perawatan di ICU dan ventilasi invasif, 25.1% memiliki minimal satu komorbiditas. Selain itu perhitungan *hazard ratio* (HR) menunjukkan bahwa pasien dengan riwayat keganasan menunjukkan risiko prognosis buruk 3.5 kali lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak. Perhitungan HR untuk penyakit lain mencakup diabetes (HR 1.59), hipertensi (HR 1.58), dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) (HR 2.68) (Guan, et al., 2020). Penelitian serupa oleh Yang et al menunjukkan bahwa pasien dengan komorbiditas memiliki risiko terjadinya penyakit yang lebih berat yang meliputi hipertensi (*Odds ratio* [OR] 2.36), penyakit paru (OR 2.46), penyakit jantung (OR 3.42) (Yang, et al., 2020).

Penentuan derajat keparahan COVID-19 dapat dilakukan secara klinis dan gambaran pencitraan CT scan toraks. Yu et al membandingkan karakteristik CT scan pada 70 pasien COVID-19 dengan penyakit ringan dan berat dan melaporkan bahwa hasil CT scan pada pasien yang lebih berat menunjukkan keterlibatan segmen paru yang lebih banyak, dengan opasitas berukuran > 3 cm, penebalan septal interlobular dan *air bronchogram* dan efusi pleura. (Yu, et al., 2020). Li et al juga melakukan penelitian serupa dan melaporkan bahwa insidensi konsolidasi, opasitas linear, pola *crazy paving*, penebalan dinding bronchial lebih tinggi pada pasien dengan derajat klinis yang berat. Selain itu *scoring* CT untuk pasien yang kritis juga lebih tinggi ($P < 0.001$) (Li, et al., 2020)

Hingga saat ini tidak banyak penelitian terpublikasi yang mencari hubungan antara komorbiditas dengan gambaran CT scan toraks dan luas lesi pada pasien COVID-19, namun penelitian mengenai hubungan komorbiditas dengan tingkat keparahan penyakit, dan hubungan tingkat keparahan penyakit dengan gambaran CT scan toraks pada pasien terkonfirmasi COVID-19 secara tidak langsung menunjukkan adanya potensi keterkaitan antara komorbiditas dengan gambaran CT scan toraks pada pasien COVID-19. Latar belakang ini yang mendasari keinginan peneliti untuk meneliti hubungan antara komorbiditas dengan gambaran CT scan toraks pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui ***“Bagaimana hubungan antara komorbiditas dengan gambaran CT scan toraks dan CT Severity score pada pasien terkonfirmasi COVID-19?”***

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Tujuan utama penelitian ini adalah menganalisis hubungan antara komorbiditas dengan gambaran CT scan toraks dan CT severity score pada pasien terkonfirmasi COVID-19

2. Tujuan khusus

- a. Mengetahui distribusi komorbiditas terbanyak pada pasien terkonfirmasi COVID-19
- b. Mengetahui gambaran CT scan toraks pada pasien terkonfirmasi COVID-19
- c. Menentukan *CT severity score* pada CT scan toraks pasien terkonfirmasi COVID-19
- d. Menganalisis hubungan antara komorbiditas dengan gambaran CT scan toraks pada pasien terkonfirmasi COVID-19
- e. Menganalisis hubungan antara jumlah komorbiditas dengan gambaran CT scan toraks pada pasien terkonfirmasi COVID-19
- f. Menganalisis hubungan antara komorbiditas dengan *CT severity score* pada pasien terkonfirmasi COVID-19

D. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat hubungan bermakna antara komorbiditas dengan gambaran CT scan toraks
2. Terdapat peningkatan *CT severity score* pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang disertai komorbiditas

E. Manfaat Penelitian

Manfaat teoritik :

1. Memberikan informasi tentang hubungan antara masing-masing komorbiditas dengan karakteristik gambaran CT scan toraks pada pasien terkonfirmasi COVID-19
2. Memberikan informasi mengenai perbedaan gambaran CT scan toraks yang disertai komorbiditas dengan tanpa disertai komorbiditas

Manfaat aplikatif:

1. Memberikan informasi tentang distribusi komorbiditas terbanyak yang ditemukan pada pasien terkonfirmasi COVID-19
2. Informasi dari penelitian ini dapat meningkatkan kewaspadaan klinisi terhadap pasien yang disertai komorbiditas dengan CT *severity score* yang lebih tinggi sehingga penanganan dapat diberikan lebih dini.

Manfaat metodologi:

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

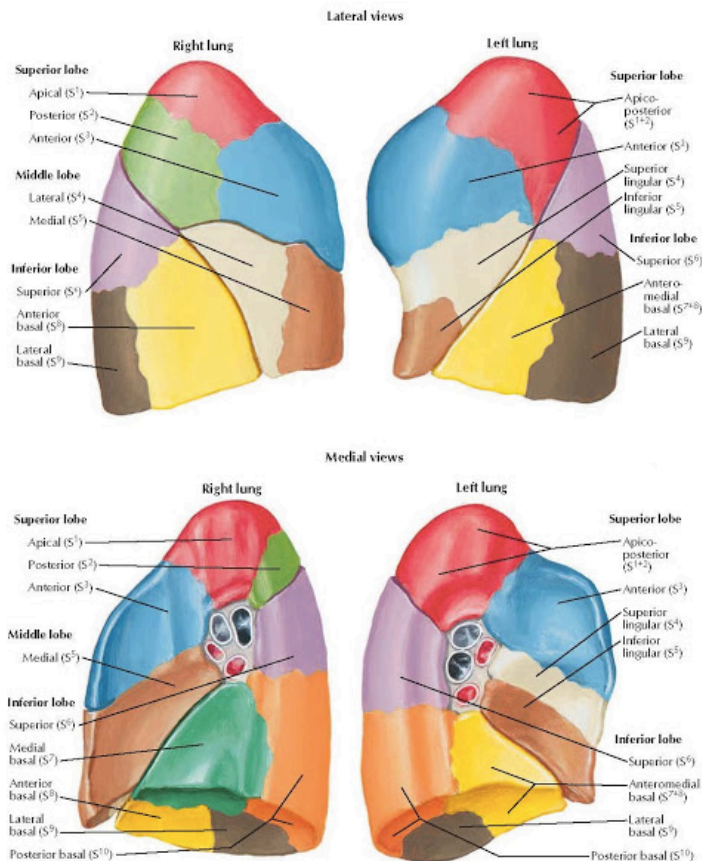
A. Anatomi paru

Paru merupakan organ elastik yang terletak di dalam rongga toraks, bagian kiri dan kanan dipisahkan oleh mediastinum. Paru kanan dibagi menjadi tiga lobus, sedangkan paru kiri dibagi menjadi dua lobus. Lobus-lobus tersebut dibagi lagi menjadi beberapa segmen sesuai dengan segmen bronkusnya. Bronkus, pembuluh darah, pembuluh limfe dan saraf memasuki tiap paru pada bagian hilus. (Wilson, 2003) Bronkus kanan lebih lebar, pendek dan lebih vertikal dibandingkan bronkus kiri. Setiap bronkus utama terbagi menjadi bronkus lobaris (bronkus sekunder), dua pada paru kiri dan tiga pada paru kanan, masing-masing menyuplai satu lobus paru. Masing-masing bronkus lobaris terbagi menjadi beberapa bronkus segmental (bronkus tersier) yang menyuplai segmen bronkopulmonal. (Moore dan Arthur, 2006)

Paru kanan terdiri atas lobus superior, lobus medius dan lobus inferior. Sedangkan paru kiri terdiri atas lobus superior dan inferior. Tiap-tiap lobus terdiri dari belahan yang lebih kecil bernama segmen. Paru kiri mempunyai delapan segmen, yaitu empat buah segmen pada lobus superior (anterior, apicoposterior, inferior dan superior lingula), dan empat buah segmen pada inferior (superior, anteromedial, lateral, dan posterior).

Paru kanan mempunyai sepuluh segmen, yaitu tiga buah segmen pada lobus superior (apical, anterior, dan posterior), dua buah segmen pada lobus medial (medial dan lateral), dan lima buah segmen pada lobus inferior (superior, medial, anterior, lateral dan posterior). Tiap-tiap segmen ini masih terbagi lagi menjadi belahan-belahan yang bernama lobulus. Diantara lobulus satu dengan yang lainnya dibatasi oleh jaringan ikat yang berisi pembuluh darah getah bening dan saraf, dalam tiap-tiap lobulus terdapat sebuah bronkiolus. Di dalam lobulus, bronkiolus ini bercabang-cabang yang disebut duktus alveolus. Tiap-tiap duktus alveolus berakhir pada alveolus yang diameternya antara 0,2 – 0,3 cm. (Moore dan Arthur, 2006) Proses patologis seperti pneumonia seringkali terbatas pada satu lobus dan segmen. (Jardins, 2002)

Paru kanan dipisahkan oleh dua buah fissura. Fissura oblik atau fissure mayor memisahkan lobus inferior dengan lobus medius dan lobus superior. Fissura horizontal atau fissura minor memisahkan lobus superior dengan lobus medius, ujung dorsal fissure bertemu dengan fissura oblik dan ujung ventral terletak setinggi pars cartilaginosa costa IV. Paru kiri dipisahkan oleh fissura oblik. Fissura oblik dapat diikuti mulai dari hilus, berjalan ke dorsokranial, menyilang margo posterior kira-kira 6 cm dari apeks pulmonis, lalu berjalan ke arah caudoventral, pada facies costalis menyilang margo inferior, dan kembali menuju hilus pulmonis. (Des, 2012; Moffat dan Faiz, 2002)



Gambar 1. Pembagian Segmen pada Lobus Paru (Netter, 2010)

Paru diperdarahi oleh arteri pulmonal dan arteri bronchial. Arteri pulmonal membawa darah miskin oksigen dari jantung untuk mendapat oksigen di parenkim paru. Arteri bronchial mensuplai darah untuk parenkim paru. Arteri pulmonal cabang utama keluar dari ventrikel kanan dan bercabang menjadi arteri pulmonal kanan dan kiri. Arteri pulmonal biasanya berjalan mengikuti cabang-cabang bronchial dan berakhir menjadi kapiler pada alveoli. Vena pulmonal mendapat darah yang kaya oksigen dari kapiler alveoli dan darah yang miskin oksigen dari arteri bronchial dan

pleura visceral. Empat vena pulmonal berakhir pada atrium kanan. Sirkulasi bronchial merupakan bagian dari sirkulasi sistemik. Arteri bronchial kiri berasal dari aorta thoracic sedangkan arteri bronchial kanan biasanya berasal dari salah satu: arteri intercostal posterior kanan, arteri bronchial superior kiri atau langsung dari aorta. (Chaudry dan Bordoni, 2019)

Pleksus limfatik superfisial dan profunda berfungsi mengalirkan cairan limfatik dari paru. Cairan limfe mengalir dari parenkim paru melalui nodus intraparenkim ke nodus peribronchial yang selanjutnya mengalir ke kelenjar limfe tracheobronchial, paratracheal, trunkus bronkomediastinal dan ductus thoracicus. (Chaudry dan Bordoni, 2019)

Paru mendapat persarafan dari pleksus pulmonal (kombinasi inervasi parasimpatik (nervus vagus) dan simpatik) dan nervus phrenicus. Pleksus pulmonal terdiri dari serabut saraf eferen dan aferen. Inervasi parasimpatik menyebabkan konstriksi bronchus, dilatasi dari pembuluh darah pulmonal dan peningkatan sekresi kelenjar. Inervasi simpatik menyebabkan dilatasi bronchus dan konstriksi pembuluh darah pulmonal. Nervus phrenicus berasal dari radiks saraf cervical C3, 4, 5 dan mempersarafi pericardium, bagian dari pleura visceral dan diafragma. (Chaudry dan Bordoni, 2019)

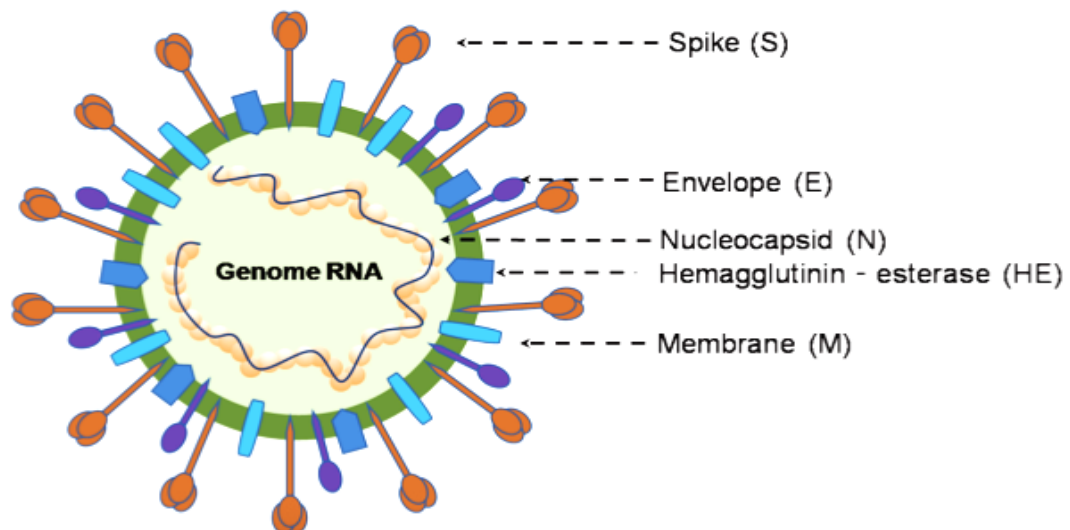
B. COVID-19

Penyakit COVID-19 ini didefinisikan sebagai penyakit yang disebabkan oleh *novel coronavirus* yang disebut *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2; sebelumnya disebut 2019-nCoV) yang pertama kali diidentifikasi di kota Wuhan, China. (WHO, 2020).

1. Virologi *Coronavirus*

Coronavirus merupakan virus berkapsul dengan genome RNA single strand positif, tidak bersegmen, bentuk bulat atau elips, dan diameter 50-22 nm. *Coronavirus* berada pada familia *Coronaviridae* dan ordo *Nidovirales*. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa terdapat 7 jenis *coronavirus* yang menginfeksi manusia meliputi 2 *alphacoronavirus* (229E dan NL63) dan 5 *betacoronavirus* (OC43, HKU1, Middle East Respiratory Syndrome-associated *coronavirus* MERS-CoV, Severe Acute Respiratory Syndrome-associated *coronavirus*/ SARS-CoV, dan Novel *Coronavirus*/SARS-CoV-2. (Icksan dan Muljadi, 2020; Huang et al., 2020) Sama dengan *beta-coronavirus* lainnya, virion SARS-CoV-2 memiliki ukuran genome 29.9 kb dan memiliki nukleokapsid yang terdiri dari RNA genom dan protein *phosphorylated nucleocapsid* (N). Nukleokapsid ini berada didalam lapisan fosfolipid dan dilindungi oleh dua tipe *spike protein*: glikoprotein S yang

berada pada semua jenis coronavirus, dan *hemagglutinin-esterase* (HE) yang hanya dimiliki beberapa jenis *coronavirus*. Protein membrane (M) dan envelope (E) berada diantara protein S. (Jin, et al., 2020)



Gambar 2. Partikel dan genom *beta-coronavirus*. *Beta-coronavirus* merupakan genom virus RNA *single strand* yang memiliki selubung. Virus ini memiliki nukleokapsid yang terdiri dari RNA genom dan protein nukleokapsid fosforilasi (N) yang berada didalam lapisan fosfolipid dan dilindungi oleh protein *spike* (S). Membran protein hemagglutinin-esterase (HE) dan *envelope* (E) membentuk selubung virus. (Jin, et al., 2020).

2. Penyebaran dan *entry* virus

Patogenesis SARS-CoV-2 belum sepenuhnya dipahami dan masih dalam penelitian lebih lanjut. SARS-CoV-2 diduga ditransmisikan secara droplet respirasi, kontak dan potensi fecal-oral. Replikasi virus primer diduga terjadi pada epithelium mukosa dari saluran nafas atas (kavum nasal dan faring), dengan multiplikasi lebih lanjut pada saluran nafas bawah dan mukosa gastrointestinal, sehingga terjadi viremia. Protein S merupakan antigen yang berperan dalam penempelan virus dengan sel inang. Antigen protein

S membantu virus untuk menempel pada reseptor ACE-2. Reseptor ACE-2 dapat ditemukan pada sebagian besar organ tubuh manusia meliputi mukosa oral dan nasal, nasofaring, paru-paru, lambung, usus, kolon, kulit, kelenjar, timus, sumsum tulang, lien, hepar, ginjal dan otak yang menunjukkan bahwa penyakit ini dapat melibatkan multi-organ. (Icksan dan Muljadi, 2020; Huang et al., 2020)

Saat virus mencapai alveoli dan menginfeksi alveolar tipe II khususnya di daerah perifer dan subpleural, sel alveolar mengalami apoptosis dan menyebabkan penyebaran partikel virus ke sel alveolar tipe II di sekitarnya. (Mason, 2020)

3. Imunitas seluler dan humoral

Presentasi antigen virus merangsang imunitas seluler dan humoral tubuh yang diperantarai oleh sel B dan T. Mekanisme imunitas sesuai dengan infeksi virus dimana terjadi pembentukan IgM dan IgG. IgM spesifik SARS akan hilang pada akhir minggu ke-12 sedangkan IgG dapat bertahan untuk durasi yang lebih panjang, dimana IgG berperan dalam proteksi. Antibodi IgG spesifik SARS meliputi antibodi S-spesifik dan N-spesifik. Sel yang terinfeksi akan mengalami apoptosis atau nekrosis dan menstimulasi respons inflamasi dengan aktivasi sitokin atau kemokin proinflamasi. Selain itu didapatkan juga bahwa virus SARS-CoV-2 menginfeksi sel imun dan

meningkatkan apoptosis limfosit (sel T CD3, CD4, dan CD8) sehingga menyebabkan limfositopenia. (Jin, et al., 2020)

4. Badai sitokin

Penemuan klinis menunjukkan adanya respons inflamasi yang berlebih pada infeksi SARS-CoV-2 yang menyebabkan inflamasi paru yang tidak terkontrol dan fatalitas kasus. Replikasi virus yang cepat dan kerusakan sel, terganggunya regulasi ACE-2 akibat virus dan *shedding*, dan *Antibody Dependent Enhancement (ADE)* berperan dalam inflamasi agresif yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Replikasi virus yang cepat dapat menyebabkan kematian sel epitel dan endotel serta kebocoran vascular, sehingga menstimulasi produksi sitokin dan kemokin pro-inflamasi. Disfungsi ACE-2 di paru yang terkait kerusakan paru akut, dapat menyebabkan disfungsi dari system renin-angiotensin (RAS) yang semakin meningkatkan inflamasi dan permeabilitas vaskular. Beberapa sitokin yang diduga berperan dalam keparahan penyakit COVID-19 adalah IL-16, IL-8, IL-0, TNF, VEGF. (Icksan dan Muljadi, 2020)

5. Penemuan patologi

Laporan penemuan patologi yang didapat pada penderita penyakit COVID-19 pertama menunjukkan kerusakan alveolar difus bilateral dengan eksudat selular fibromikroid. Pada paru kanan didapatkan adanya deskuamasi

pneumosit dan formasi membrane hialin, yang menunjukkan terjadinya distress pernafasan akut. Pada paru kiri tampak adanya edema paru dengan formasi membrane hialin yang menunjukkan sindrom distress pernafasan akut tahap awal. Didapatkan pula infiltrate inflamasi mononuklear interstisial yang didominasi oleh limfosit. Penemuan patologi paru ini sangat menyerupai penyakit SARS dan MERS. Sekresi mukus yang masif tampak pada kedua paru pada kasus pasien yang meninggal dengan COVID-19, yang merupakan penemuan yang berbeda dari SARS dan MERS. (Jin, et al., 2020)

C. KLASIFIKASI KASUS COVID-19

Klasifikasi kasus COVID-19 berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia adalah sebagai berikut:

Kasus Suspek

Yang dimaksud dengan kasus suspek adalah orang yang memenuhi salah satu kriteria berikut:

a. Orang yang memenuhi salah satu *kriteria klinis*:

1. Demam akut dan batuk; atau
2. Minimal 3 gejala berikut: demam, batuk, lemas, sakit kepala,
3. Nyeri otot, nyeri tenggorokan, pilek/hidung tersumbat, sesak napas, anoreksia/mual/muntah, diare, atau penurunan kesadaran; atau

4. Pasien dengan ISPA (Infeksi Saluran Pernapasan Akut) berat dengan riwayat demam/demam ($> 38^{\circ}\text{C}$) dan batuk yang terjadi dalam 10 hari terakhir, serta membutuhkan perawatan rumah sakit; atau
 5. Anosmia (kehilangan penciuman) akut tanpa penyebab lain yang teridentifikasi; atau
 6. Ageusia (kehilangan pengecap) akut tanpa penyebab lain yang teridentifikasi.
- b. Seseorang yang memiliki riwayat kontak dengan kasus probable/konfirmasi COVID-19/kluster COVID-19 dan memenuhi kriteria klinis pada huruf a.
 - c. Seseorang dengan hasil pemeriksaan *Rapid Diagnostic Test* Antigen (RDT-Ag) positif sesuai dengan penggunaan RDT-Ag pada kriteria wilayah A dan B, dan tidak memiliki gejala serta bukan merupakan kontak erat (Penggunaan RDT-Ag mengikuti ketentuan yang berlaku).

Kasus Probable

Yang dimaksud dengan Kasus *Probable* adalah kasus suspek yang meninggal dengan gambaran klinis meyakinkan COVID-19 dan memiliki salah satu kriteria sebagai berikut:

- a. Tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) atau RDT-Ag; atau

- b. Hasil pemeriksaan laboratorium NAAT/RDT-Ag tidak memenuhi kriteria kasus konfirmasi maupun bukan COVID-19 (*discarded*).

Kasus Terkonfirmasi

Yang dimaksud dengan Kasus Terkonfirmasi adalah orang yang memenuhi salah satu kriteria berikut:

- a. Seseorang dengan pemeriksaan laboratorium NAAT positif.
- b. Memenuhi kriteria kasus suspek atau kontak erat dan hasil pemeriksaan RDT-Ag positif di wilayah sesuai penggunaan RDT- Ag
- c. Seseorang dengan hasil pemeriksaan RDT-Ag positif sesuai dengan penggunaan RDT-Ag (Kemenkes, 2020)

D. CT scan toraks pada COVID-19

CT scan mempunyai sensitifitas yang tinggi dan dapat digunakan sebagai alat penunjang diagnostik dan triase kasus COVID-19 terutama pada negara dimana pemeriksaan RT-PCR masih terbatas, seperti di Indonesia. (Xie, et al., 2020) CT scan bukan merupakan baku emas diagnostik covid-19. Akan tetapi adanya gambaran tipikal pada CT scan yang mengarah pada COVID-19 dapat membantu menegakkan diagnosis kerja, sehingga klinisi dapat segera memberikan terapi dan isolasi pasien Selain itu, CT scan juga membantu mengevaluasi komorbid paru, menilai luasnya penyakit, menyingkirkan diagnosis lain dan evaluasi hasil pengobatan (Icksan dan Muljadi, 2020) Penggunaan CT toraks pada covid-19 sebaiknya dilakukan pada hari ke 3 setelah timbul gejala, karena dapat menunjukkan

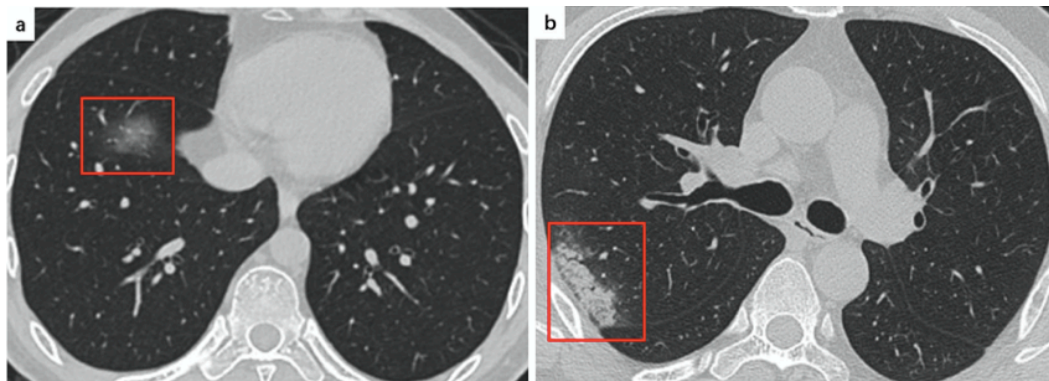
gambaran abnormalitas paru pada 91% kasus. (Bernheim, et al., 2020; Guan, et al., 2020)

Kerusakan pada paru akibat SARS-CoV-2 dilaporkan terkait dengan ACE-2 reseptor dan diawali dengan kerusakan interstisial paru dan dilanjutkan dengan perubahan parenkim. Gambaran khas yang ditemukan pada CT scan COVID-19 adalah *groundglass opacities (GGO)* bilateral dengan distribusi terbanyak di posterior dan perifer. Namun, setelah menganalisa banyak kasus, terdapat keragaman gambaran yang muncul pada pencitraan CT, termasuk pola *crazy paving*, halo sign, dan lainnya. Oleh karena itu, ahli radiologi dianjurkan untuk mengetahui berbagai gambaran COVID-19 untuk pengenalan dan diagnosis yang akurat. (Ye, et al., 2020; Cellina, et al., 2020; Wang, et al., 2020) Menurut sebuah penelitian metaanalisis yang dilakukan oleh Zhu et al, dari total 4121 pasien dengan COVID-19, 73.8% menunjukkan keterlibatan paru bilateral dan 67.3% keterlibatan multilobar. Hanya 8.4% pasien menunjukkan penemuan CT scan normal. Selain itu, *groundglass opacities* ditemukan pada 68.1% pasien, air bronchogram sign 44.7%, *crazy paving* 35.6% dan konsolidasi 32%. Penebalan pleura ditemukan pada 27.1% pasien. Limfadenopati dan efusi pleura merupakan penemuan yang jarang yaitu sebesar 5.4% dan 5.3%. (Zhu, et al., 2020)

Groundglass opacities (GGO) adalah area perkabutan dengan sedikit peningkatan densitas paru akibat pengisian rongga udara yang

parsial. Biopsi post-mortem pada pasien COVID-19 dilaporkan menunjukkan edema paru dan formasi membrane hialin pada kedua paru, yang diduga juga merupakan faktor timbulnya gambaran GGO. Pada beberapa penelitian awal, didapatkan bahwa GGO merupakan penemuan pencitraan yang paling sering (hampir 98%). GGO seringkali disertai pola lainnya, termasuk penebalan septal interlobular dan atau retikular, dan konsolidasi. GGO disertai area konsolidasi dapat mengarah pada pola kerusakan paru *organizing pneumonia*. (Ye, et al., 2020; Cellina, et al)

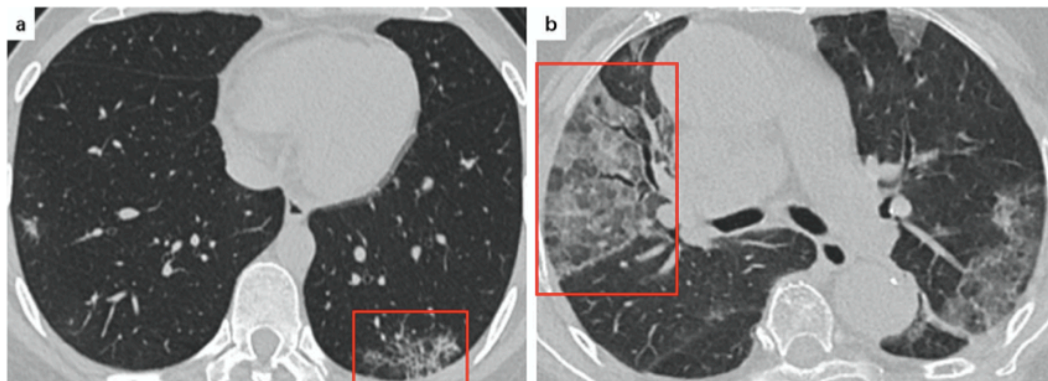
Konsolidasi merupakan keadaan dimana udara alveolar digantikan oleh cairan patologis, sel atau jaringan yang memberikan gambaran peningkatan densitas parenkim paru disertai obliterasi tepi pembuluh darah dan dinding bronchioles. Pasien COVID-19 biasanya menunjukkan gambaran konsolidasi segmental atau *patchy* yang multifocal dengan distribusi pada area subpleural. Pada pasien COVID-19, konsolidasi dapat terkait dengan eksudat fibromyxoid selular di alveoli. Selain itu konsolidasi dipertimbangkan sebagai indikasi progresifitas penyakit. (Ye, et al., 2020; Cellina, et al)



Gambar 3a. CT scan menunjukkan groundglass opacity pada lobus kanan bawah. Gambar 3b. CT scan menunjukkan konsolidasi pada lobus kanan area subpleural (Ye, et al., 2020)

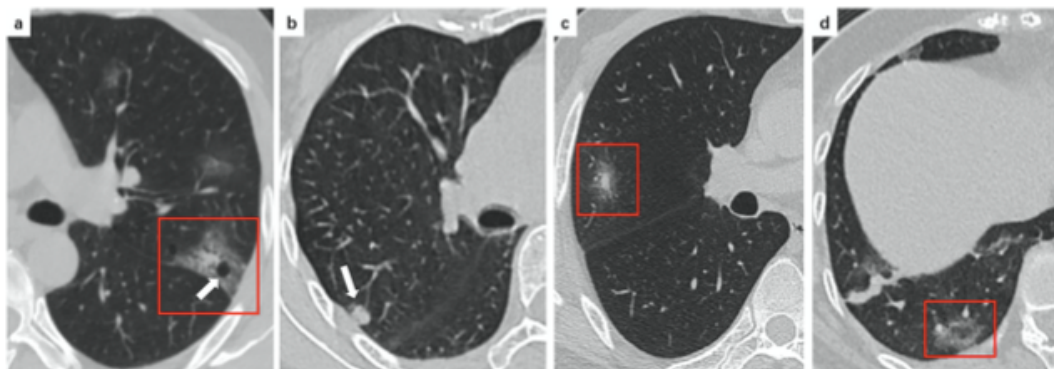
Pola retikular dapat disebabkan oleh infiltrasi limfosit interstitial yang menyebabkan penebalan interlobular septal. Beberapa penelitian mencamtukan pola retikular dengan penebalan septal interlobular sebagai manifestasi CT yang sering ditemukan, setelah GGO dan konsolidasi. Pada perjalanan penyakit yang lebih lama, prevalensi pola retikular dapat meningkat pada pasien COVID-19. (Ye, et al., 2020; Cellina, et al)

Pola *crazy paving* dapat disebabkan oleh edema alveolar dan inflamasi interstitial akibat cedera paru akut. Pola *crazy paving* ini merupakan gabungan dari GGO dan penebalan septa interlobular yang retikular. Investigasi saat ini melaporkan 5-36% pasien dengan COVID-19 menunjukkan pola *crazy paving*. Selain itu pola ini dapat menjadi tanda bahwa COVID-19 memasuki tahap progresif. (Ye, et al., 2020; Cellina, et al)



Gambar 4a. CT scan menunjukkan pola retikular pada lobus kiri bawah dan area subpleural. Gambar 4b. CT scan menunjukkan pola retikular disertai latar GGO yang menyerupai gambaran crazy paving pada lobus medius kanan. (Ye, et al., 2020)

Halo sign diduga terkait dengan perdarahan perilesi pada infeksi fungal angioinvasif atau metastasis hipervaskular, dan pada infeksi viral atau *organizing pneumonia*. Namun pathogenesis terkait manifestasi ini belum diketahui jelas. Sebaliknya reverse halo sign, atau atoll sign merupakan GGO bulat fokal yang dikelilingi konsolidasi *ring-like* yang awalnya spesifik untuk *cryptogenic organizing pneumonia*, namun dapat ditemukan juga pada beberapa kasus COVID-19, namun tanda ini jarang ditemukan. Gambaran ini dapat menunjukkan adanya progresi penyakit sehingga terbentuk konsolidasi disekitar GGO atau absorpsi dari lesi konsolidasi sehingga bagian tengah memiliki intensitas yang berkurang. (Ye, et al., 2020; Cellina, et al)

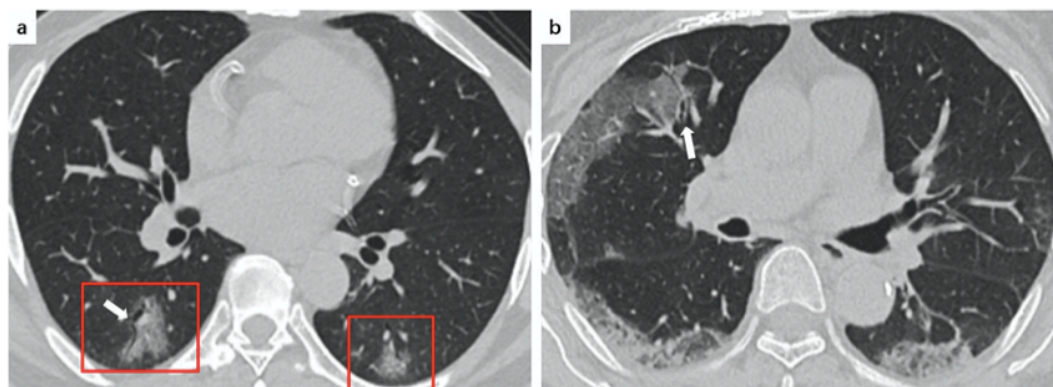


Gambar 5a. CT scan menunjukkan bercak GGO dengan *air bubble sign* pada segmen apicoposterior lobus superior paru kiri. Gambar 5b. CT scan menunjukkan nodul irreguler (panah putih) pada segmen posterior lobus superior paru kanan. Gambar 5c. CT scan menunjukkan nodul soliter yan dikeliling halo groundglass pada segmen lateral lobus medius paru kanan. Gambar 5d. CT scan menunjukkan *reverse halo sign* pada segmen posterobasal lobus inferior paru kanan. (Ye, et al., 2020)

Air bronchogram didefinisikan sebagai bronchus yang terisi udara (atenuasi rendah) dengan latar belakang paru yang opak (atenuasi tinggi) dan dilaporkan menjadi manifestasi CT scan pada pasien COVID-19. Namun, menurut laporan otopsi, terdapat mukus gelatinosa pada bronchus paru, sehingga atenuasi rendah pada bronchus mungkin disebabkan oleh mukus gelatinosa dan bukanlah udara. Biasanya tanda ini juga disertai oleh dilatasi bronchiolar sehingga dapat juga disebut bronchiolectasis. Selain bronchiolectasis, dapat juga ditemukan gambaran bronchiectasis dengan penebalan dinding bronchial, yaitu dilaporkan sekitar 10-20% pada gambaran CT scan pasien COVID-19. Patogenesis dapat berupa kerusakan akibat inflamasi dari dinding bronchial dan obstruksi bronchial, sehingga terjadi destruksi pada struktur dinding bronchial, proliferasi jaringan fibrosa, fibrosis dan bronchiectasis traksi. Li et al menemukan bahwa insidensi penebalan dinding bronchial ditemukan lebih banyak pada

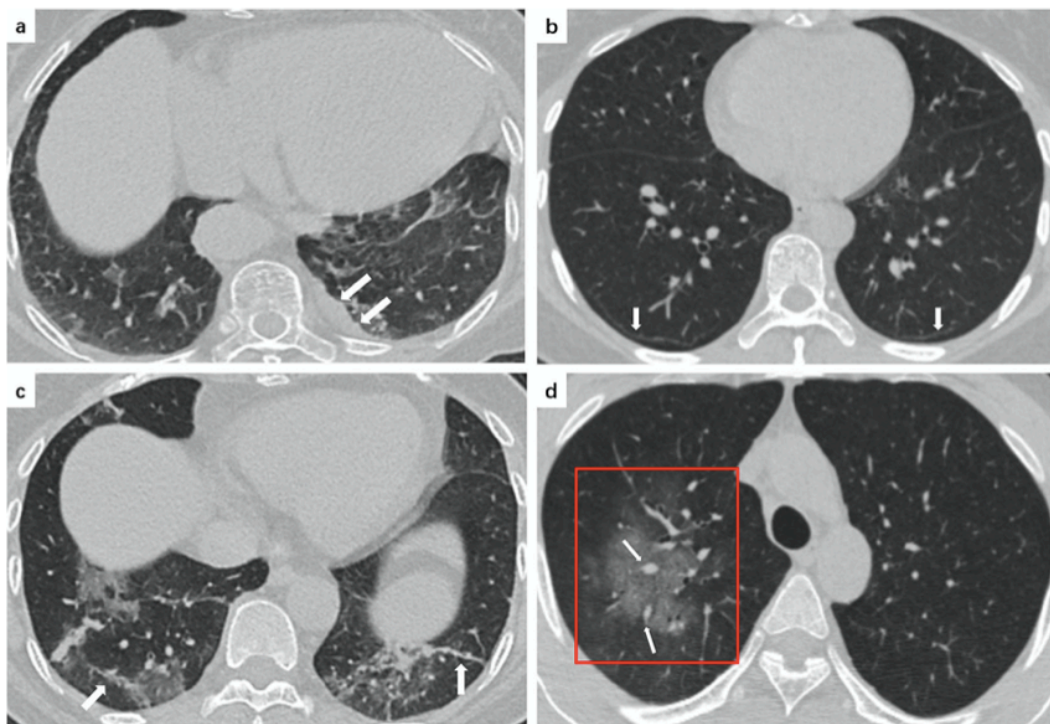
pasien dalam keadaan berat dibandingkan pasien biasa. (Ye, et al., 2020; Cellina, et al)

Perubahan pada pleura mencakup **penebalan pleura** dan **efusi pleura**. Menurut penelitian terbaru yang mencakup 81 pasien dengan COVID-19, 32% menunjukkan penebalan pleura sedangkan 5% menunjukkan efusi pleura. Berdasarkan pengalaman infeksi Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), adanya efusi pleura menunjukkan prognosis yang lebih buruk pada COVID-19. Selain itu laporan otopsi menunjukkan adanya penebalan pleura dengan adhesi yang ekstensif pada pasien dengan COVID-19 yang menandakan konsistensi antara gambaran CT scan dengan penemuan otopsi. Adanya opasitas kurvilinear tipis (ketebalan 1-3 mm) parallel dengan permukaan pleura juga cukup sering ditemukan pada gambaran CT scan pasien dengan COVID-19 yang terkait dengan edema pulmonum atau fibrosis. (Ye, et al., 2020; Cellina, et al)



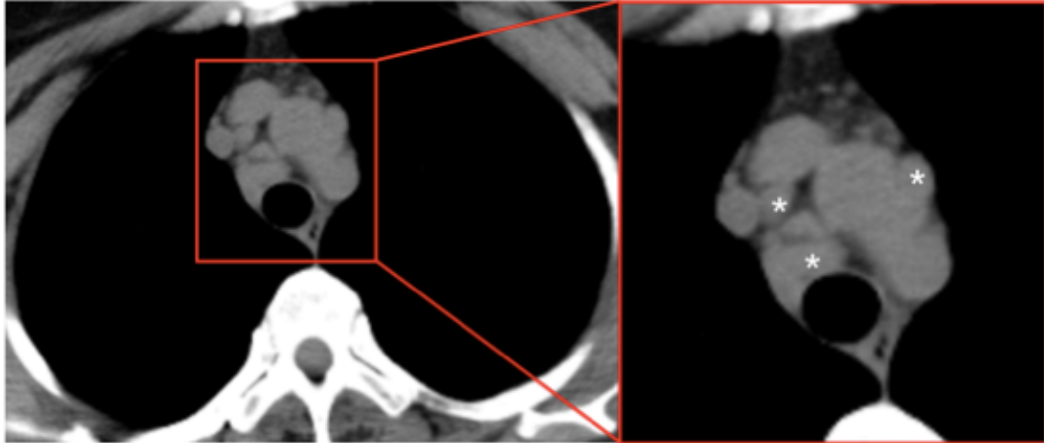
Gambar 6a. CT scan menunjukkan bilateral GGO pada lobus bawah dan air bronchogram (panah putih) pada area subpleural kanan. Gambar 6b. CT scan menunjukkan pola retikular pada area subpleura lobus bawah bilateral dan penebalan dinding bronchial (panah putih) pada lobus medius kanan (Ye, et al., 2020)

Beberapa gambaran lain yang dapat ditemukan juga pada CT scan pasien dengan COVID-19 adalah garis **fibrosis** (disebabkan oleh penyembuhan inflamasi kronik paru atau penyakit proliferasi dengan penggantian komponen selular oleh jaringan parut), dan **nodul** (opasitas bulat atau irregular dengan ukuran < 3 cm). Walaupun jarang, **limfadenopati mediastinum** dapat ditemukan (4-8% pasien) dan dianggap sebagai faktor risiko COVID-19 pneumonia yang berat/kritis. Limfadenopati disertai efusi pleura dan beberapa nodul paru dapat mengarah pada superinfeksi bacterial. Selain itu dapat ditemukan juga gambaran efusi perikardial yang menandakan adanya inflamasi berat. (Ye, et al., 2020; Cellina, et al)



Gambar 7a. CT scan menunjukkan penebalan pleura kiri (panah putih). Gambar 7b. CT scan menunjukkan garis subpleural (panah putih) pada kedua lobus inferior. Gambar 7c. CT scan menunjukkan bilateral GGO dengan garis fibrosis (panah putih) pada lobus kiri

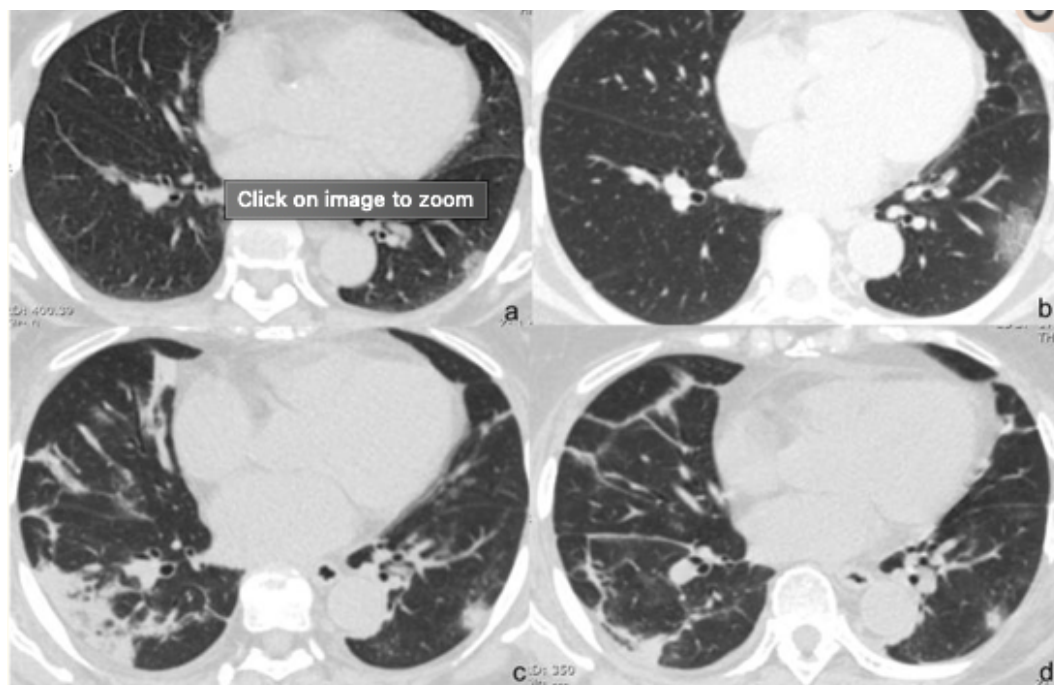
bawah. Gambar 7d. CT scan menunjukkan area GGO yang besar pada lobus kanan atas disertai multipel dilatasi vaskular (panah putih) (Ye, et al., 2020)



Gambar 8. CT scan menunjukkan pembesaran kelenjar limfe mediastinum (bintang) (Ye, et al., 2020)

Temuan pencitraan dapat dikelompokkan menjadi 4 fase sesuai dari perjalanan penyakitnya: fase awal (0-4 hari), fase progresif dan fase puncak (5-13 hari) dan fase resolusi (> 14 hari). Fase awal ditandai dengan penyebaran lesi yang dimulai dari invasi bronchioles dan alveolar, meluas perlahan dari perifer ke tengah. Lesi berbentuk nodular atau bercak GGO, dengan penebalan pembuluh darah. Pada fase progresif dan puncak, jumlah lesi meningkat dalam luas dan densitas. Dapat terjadi konsolidasi dengan GGO, yang menunjukkan adanya campuran lesi baru dengan yang lama. Pola *crazy paving* dapat terlihat, yang menunjukkan penebalan septa interlobular dan intralobular disertai distorsi struktur paru lokal, dilatasi bronchus dan atelektasis fokal. Pada beberapa kasus, didapatkan infiltrasi difus pada semua segmen paru dan tampak konsolidasi disertai *air bronchogram* yang menunjukkan eksudat pada kavitas alveolar dalam

jumlah banyak. Pada fase resolusi terjadi absorpsi gradual dari lesi dan meninggalkan garis-garis fibrosis. (Li, et al., 2020)



Gambar 9a. GGO subpleural lobus inferior paru kiri, 5 hari setelah onset; b. GGO dengan pola retikular pada hari ke-9; c.konsolidasi baru muncul pada lobus bawah paru inferior paru kiri pada hari ke-13; d.kelainan paru terserap pada hari ke-20 (Zhou et al., 2020)

E. Pelaporan dan penilaian *CT severity*

Dengan meningkatnya penyebaran COVID-19 dan potensi mortalitas yang cukup tinggi terutama pada pasien dengan komorbiditas, dibutuhkan suatu standarisasi pelaporan radiologi mengenai CT scan toraks terkait COVID-19 untuk meningkatkan komunikasi dengan klinisi membantu penanganan pasien saat masa pandemi ini. (Simpson, et al., 2020) Saat ini metode pelaporan CT toraks terstandarisasi untuk covid-19 yang sering dipakai dikeluarkan oleh *Radiology Society of North America (RSNA)* dan *British Society of Thoracic Imaging (BSTI)*. (Icksan dan Muljadi, 2020)

Berdasarkan data yang dikumpulkan hingga Maret 2020, RSNA membagi laporan covid-19 menjadi empat kategori yang disimpulkan dalam tabel berikut: (Simpson, et al., 2020)

Tabel 1. Klasifikasi COVID-19 menurut RSNA (Simpson, et al., 2020)

Klasifikasi	Keterangan	Gambaran CT scan
Tipikal	Ciri yang sering dilaporkan dengan spesifisitas covid-19 yang tinggi. Proses lain seperti pneumonia influenza, <i>organizing pneumonia</i> , toksisitas obat dan penyakit jaringan ikat dapat menunjukkan gambaran serupa	Groundglass opacities (GGO) perifer bilateral dengan atau tanpa konsolidasi atau garis intralobular yang jelas (<i>crazy paving</i>) Multifokal GGO dengan morfologi bulat dengan atau tanpa konsolidasi atau garis intralobular (<i>crazy paving</i>) <i>Reverse halo sign</i> atau gambaran <i>organizing pneumonia</i> yang lain
Indeterminate	Ciri yang tidak spesifik untuk pneumonia COVID dan dapat terjadi pada proses infeksi maupun non infeksi lainnya.	Tidak ada gambaran tipikal DAN Adanya GGO multifokal, difus, perihilar atau unilateral dengan atau tanpa konsolidasi dengan distribusi yang tidak spesifik, bentuk bukan bulat dan tidak pada perifer
Atipikal	Ciri yang jarang atau tidak dilaporkan untuk covid-19. Perlu dipertimbangkan diagnosis lain	Tidak ada gambaran tipikal atau indeterminate DAN Adanya konsolidasi lobar atau segmental tanpa GGO, nodul kecil yang tersebar (<i>sentrilobular</i> , <i>tree in bud</i> , kavitas paru, penebalan sepa interlobular dengan efusi pleura
Negatif	Bukan ciri pneumonia	Tidak ada gambaran yang mengarah ke pneumonia

Pelaporan terstandarisasi oleh RSNA ini memiliki keuntungan dapat meningkatkan kualitas pelaporan dengan terminologi yang konsisten sehingga dapat membantu penanganan pasien dan memperingatkan klinisi yang mungkin tidak memiliki kecurigaan terhadap COVID-19 dengan gejala yang tidak khas atau pada kasus dimana hasil RT-PCR awalnya negatif. Namun sensitivitas dan spesifisitas alat pelaporan ini belum diketahui pasti karena pasien dengan hasil CT yang normal atau hanya menunjukkan gambaran atipikal dapat memiliki COVID-19. Selain itu mengelompokkan kategori tipikal dan atipikal pada pasien yang memiliki gambaran campuran pada CT scan atau penyakit infeksi dan penyakit paru sebelumnya akan menjadi lebih rumit. Pelaporan seperti ini juga dapat “membatasi” klinisi untuk opsi penanganan pasien dan pasien yang membaca terminologi seperti COVID-19 atau coronavirus dalam laporan dapat merasa cemas. Oleh karena itu RSNA menganjurkan juga untuk menaruh kesan pneumonia viral sebagai alternatif pelaporan pada penemuan insidental dilanjutkan dengan diskusi lebih lanjut kepada klinis mengenai kecenderungan infeksi virus yang dialami pasien. (Simpson, et al., 2020)

British Society of thoracic imaging sendiri membuat klasifikasi yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu *classic*, *probable*, *indeterminate*, dan *non-covid*. (Ichksan dan Muljadi, 2020; BSTI, 2020)

Tabel 2. Klasifikasi COVID-19 menurut BSTI (BSTI, 2020)

Klasifikasi	Keterangan
Classic	GGO fokal dengan predomnan lobus bawah, perifer, multipel, bilateral +/- <i>crazy paving</i> , konsolidasi perifer, <i>air bronchogram</i> , <i>reverse halo</i> / pola perilobular
Probable	Konsolidasi predomnan lobus bawah dengan campuran distribusi bronkosentrik dan perifer Reverse halo / pola perilobular
Indeterminate	Tidak sesuai untuk kriteria definitif, probable atau non-covid Manifestasi seperti kategori diatas, namun konteks klinis tidak sesuai atau mengarah pada diagnosis alternatif (misalnya interstitial lung disease pada penyakit jaringan ikat)
Non-Covid	Pneumonia lobaris, infeksi kavitas, <i>tree-in-bud</i> , nodul sentrilobular, limfadenopati, efusi, fibrosis paru

CT scan juga bermanfaat dalam penilaian beratnya penyakit dan beberapa organisasi seperti *British Society of thoracic imaging* dan *Radiology Society of North America* juga telah menyusun kriteria dalam penentuan derajat penyakit. Pembagian yang dibuat oleh BSTI adalah sebagai berikut:

- *Mild*: Jumlah GGO maksimal 3, dengan ukuran < 3 cm
- *Moderate/ Severe*: Jumlah GGO > 3 dengan ukuran salah satunya > 3cm atau GGO fokal disertai konsolidasi (tergantung kondisi pasien)
- *Severe*: konsolidasi difus disertai *architectural distortion*

(Ichksan dan Muljadi, 2020; BSTI, 2020)

RSNA mengembangkan penilaian yang disebut *Chest CT Severity Score* untuk menilai beban COVID-19 pada scan awal yang didapat saat pertama kali pasien dirawat. Pada sistem *scoring* ini segmen paru dibagi

menjadi 20 lokasi, yaitu paru kiri yang terdiri dari segmen anterior, segmen apical, segmen posterior, segmen superior lingular, segmen inferior lingular, segmen superior, segmen anterior basal, segmen medial basal, segmen lateral basal, segmen posterior basal, dan paru kanan yang terdiri dari segmen anterior, segmen apical, segmen posterior, segmen medial, segmen lateral, segmen superior, segmen anterior basal, segmen medial basal, segmen lateral basal, segmen posterior basal. Metode penentuan skor adalah sebagai berikut:

0 = apabila opasitas melibatkan 0% segmen

1 = apabila opasitas melibatkan <50% segmen atau

2= apabila opasitas melibatkan $\geq 50\%$ segmen $\geq 50\%$.

CT-SS merupakan jumlah dari masing-masing skor pada ke-20 lokasi, yang bervariasi antara 0-40 poin. Nilai ambang batas 19.5 digunakan untuk menentukan derajat penyakit ringan atau berat, yaitu:

≤ 19.5 untuk golongan penyakit ringan dan

> 19.5 untuk golongan penyakit berat (sensitivitas 83.3%, spesifisitas 94%, NPV 96.3%) (Yang et al., 2020)

F. Komorbiditas dan COVID-19

Menurut penelitian-penelitian mengenai profil klinis pasien dengan COVID-19, pasien yang memiliki komorbiditas lebih rentan terhadap virus SARS-CoV-2 dan dapat menunjukkan manifestasi klinis dan prognosis yang lebih buruk. Komorbiditas seperti hipertensi, diabetes, penyakit paru, penyakit jantung diduga memiliki keterkaitan dengan peningkatan reseptor *Angiotensin-converting-enzyme-2* (ACE-2) yang saat ini dipercaya berperan sebagai pengikat antara virus dengan sel inang. Komorbiditas juga meningkatkan respons imun dan inflamasi yang menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih besar. (Odegaard dan Chawla, 2012).

Penelitian yang dilakukan Huang et al melaporkan setidaknya 20-51% pasien yang terdiagnosa COVID-19 dan dirawat dirumah sakit memiliki minimal satu komorbiditas dengan persentase paling banyak yaitu diabetes (20%), hipertensi (15%) dan penyakit kardiovaskular. (Huang, et al., 2020). Komorbiditas terkait dengan peningkatan risiko 3.4 kali lipat terjadinya sindrom distress pernafasan akut pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2. (Huang, et al., 2020; Guan, et al., 2020)

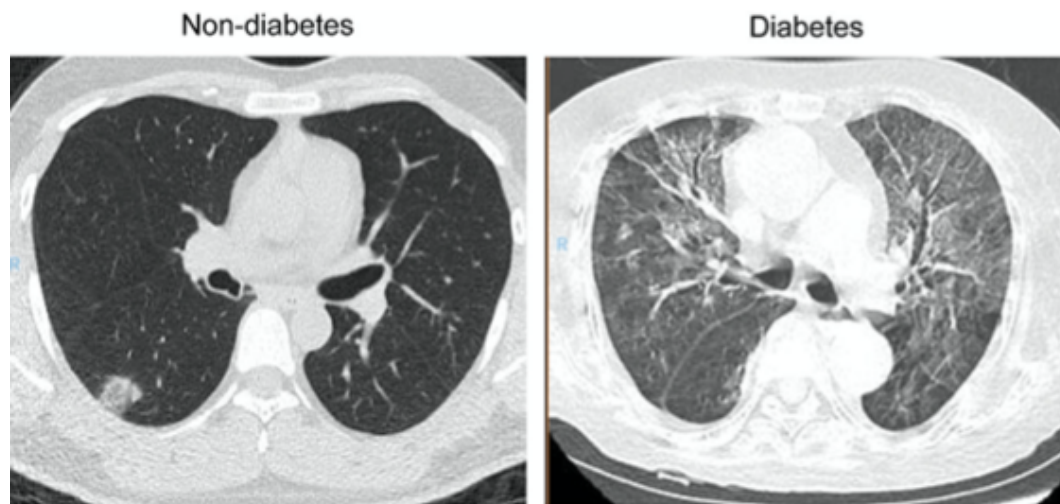
Guan et al juga memaparkan dari 131 pasien COVID-19 yang membutuhkan perawatan di ICU dan ventilasi invasif, 25.1% memiliki minimal satu komorbiditas. Selain itu perhitungan *hazard ratio* (HR) menunjukkan bahwa pasien dengan riwayat keganasan menunjukkan risiko prognosis buruk 3.5 kali lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak.

Perhitungan HR untuk penyakit lain mencakup diabetes (HR 1.59), hipertensi (HR 1.58), dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) (HR 2.68). (Guan, et al., 2020)

1. Diabetes Mellitus dan COVID-19

Mekanisme yang berpotensi meningkatkan kerentanan COVID-19 pada pasien diabetes mellitus meliputi peningkatan afinitas penempelan sel dan entry virus, penurunan *viral clearance*, penurunan fungsi sel T, peningkatan kerentanan hiperinflamasi dan sindrom badai sitokin. Sebuah penelitian pada model tikus menunjukkan peningkatan ekspresi ACE-2 pada paru-paru, ginjal, jantung dan pankreas tikus dengan diabetes mellitus, sehingga meningkatkan pengikatan selular dari SARS-CoV-2. Penelitian serupa lain menunjukkan bahwa penyakit ini lebih berat dan lama pada model tikus yang diabetes disebabkan oleh perubahan jumlah sel T CD4+ dan respons sitokin yang abnormal (peningkatan interleukin (IL) 17a). Sesuai dengan penemuan ini, pasien dengan COVID-19 menunjukkan penurunan jumlah CD4+ dan CD8+ namun dengan proporsi sel proinflamasi sel T CD4+ Th17 dan sitokin yang meningkat. Kemungkinan pada pasien dengan diabetes mellitus, respons anti-viral interferon menurun dan terjadi keterlambatan aktivasi Th1/Th17 yang menyebabkan respons inflamasi yang lebih hebat. (Hussain, et al., 2020; Muniyappa dan Gubbi, 2020)

Penderita diabetes lebih rentan terhadap penyakit infeksi karena adanya pelepasan enzim terkait kerusakan jaringan, respon inflamasi yang tidak terkontrol, dan keadaan hiperkoagulasi akibat disregulasi metabolisme glukosa. Guo et al memaparkan bahwa biomarker inflamasi seperti IL-6, ferritin serum, LED dan C- reactive protein (CRP) lebih tinggi pada pasien dengan diabetes. IL-6 sendiri merupakan prediktor yang baik untuk keparahan dan prognosis suatu penyakit, dengan waktu ekspresinya lebih panjang dibandingkan sitokin lain. Ferritin juga menunjukkan aktivasi sistem makrofag-monosit yang merupakan bagian penting dalam badai sitokin. Peningkatan biomarker ini menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes lebih rentan mengalami badai sitokin, yang akhirnya menyebabkan perburukan COVID-19 yang cepat. Pada studi retrospektif terhadap 174 pasien COVID-19, didapatkan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbiditas diabetes menunjukkan parameter CT scan dan laboratorium yang lebih buruk dibandingkan yang tidak disertai komorbiditas diabetes. Gambaran CT scan yang dominan adalah GGO bilateral dan area konsolidasi dengan lesi yang lebih luas. (Guo, et al; 2020)



Gambar 10. Contoh CT scan pada pasien dengan diabetes dan pasien tanpa diabetes menunjukkan gambaran lesi yang lebih luas pada pasien dengan diabetes (Guo et al., 2020)

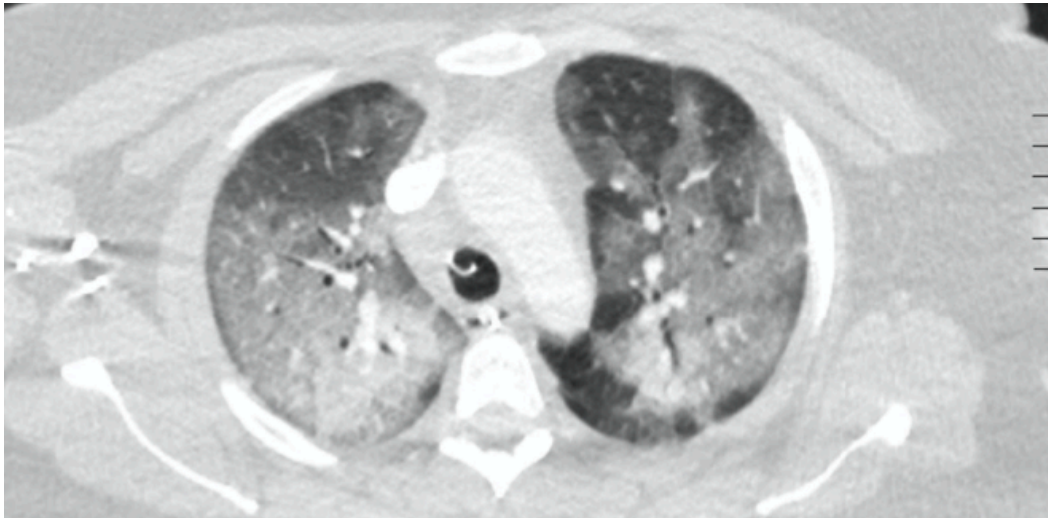
2. Hipertensi dan COVID-19

Menurut laporan awal dari Wuhan, sebagian besar pasien dengan COVID-19 yang berat memiliki komorbiditas hipertensi. (Guan, et al., 2020; Huang et al., 2020) Data yang serupa didapatkan dari hasil analisis pasien di Italy, sehingga meningkatkan perhatian apakah hipertensi merupakan faktor risiko untuk penyakit COVID-19 yang berat. (Grasseli, et al., 2020) Hipertensi diketahui memiliki keterkaitan dengan *renal-angiotensin-system* (RAAS) dan reseptor ACE-2, dimana ACE-2 saat ini diduga merupakan jalur masuknya virus SARS-CoV-2. Pada hipertensi kronik, terjadi overaktivasi dari RAAS yang menyebabkan lebih banyak angiotensin I dikonversi oleh angiotensin II sehingga terjadi vasokonstriksi, peningkatan permeabilitas hingga edema paru dan cedera paru akut. Pada kondisi Angiotensin II yang tinggi, reseptor ACE-II tidak dapat berikatan dengan reseptor angiotensin-

1, sehingga ACE II yang tidak terikat tersebut dapat berikatan dengan virus SARS-CoV-2. (Kanwal et al., 2020; South et al., 2020)

Saat ini muncul hipotesa yang kontroversial apakah pemberian obat anti hipertensi yang mengandung ACE-inhibitor dapat membantu atau memperburuk pasien dengan COVID-19. Terdapat hipotesa bahwa ACE-inhibitor yang biasanya diberikan pada pasien dengan hipertensi meningkatkan ekspresi ACE-2 sehingga dapat meningkatkan kemungkinan masuknya virus ke sel, namun hipotesa lain menunjukkan bahwa ACE inhibitor menurunkan kadar angiotensin II sehingga mencegah terjadinya kerusakan paru akut. Penghentian obat ACE-inhibitor secara mendadak juga akan mengacaukan sistem RAAS sehingga berpotensi mengakibatkan perburukan. (Kreutz et al., 2020; Kanwal et al., 2020; South et al., 2020)

Hipertensi juga menyebabkan disregulasi imun sehingga dapat dikaitkan dengan kondisi penyakit COVID-19 yang lebih berat. Perburukan cepat dari pasien COVID-19 terutama disebabkan oleh badai sitokin yang melibatkan beberapa sitokin dan kemokin inflamasi yang juga terkait dengan terjadinya hipertensi. Hipertensi mengakibatkan disregulasi dari CD4+ dan CD8+ sehingga memproduksi sitokin proinflamasi yang lebih besar termasuk sitokin yang terkait dengan COVID-19 (IL-17, IL-7, IL-6, interferon γ dan TNF α). Namun hipotesis ini perlu diteliti lebih lanjut pada penelitian skala besar dengan pengaturan yang tepat, terutama untuk faktor perancu usia. (Kreutz et al., 2020)



Gambar 11. Sebuah contoh kasus CT scan toraks pada pasien wanita muda yang terkonfirmasi COVID-19 dengan riwayat hipertensi. CT scan menunjukkan bilateral *patchy* dan difus GGO *patchy* dengan proses konsolidasi fokal pada lobus bawah paru dengan adanya *air bronchogram sign*. (Chao, et al., 2020)

3. Tuberkulosis dan COVID-19

Sama seperti virus SARS-CoV-2, *M.tuberculosis* juga menginfeksi pneumosit tipe II pada paru melalui reseptor pada sel inang. Bakteri ini mengalami fagositosis oleh makrofag dan mengalami translokasi menjadi lisosom untuk destruksi. Ko-infeksi dari SARS-CoV-2 dan *M.tuberculosis* ini dapat memperberat patologi yang ada. Ko-infeksi pada makrofag dapat meningkatkan produksi sitokin pro dan anti-inflamasi. Infeksi berat pada pneumosit tipe II dapat menyebabkan kegagalan regenerasi sel sehingga lesi menjadi lebih luas, dengan percepatan kerusakan pada bronchus dan parenkim paru. (Gao, et al., 2020)

4. Penyakit jantung koroner dan COVID-19

Komorbiditas penyakit jantung dapat memperberat covid-19 melalui mekanisme peningkatan ACE-2 reseptor yang sama dengan komorbiditas lainnya. Selain itu terdapat hipotesa bahwa COVID-19 juga dapat mempengaruhi sistem kardiovaskular akibat yang mencakup kerusakan miokardium langsung akibat gangguan hemodinamik atau hipoksemia, miokarditis inflamasi, stress kardiomiopati, disfungsi mikrovaskular atau trombosis akibat hiperkoagulabilitas, atau inflamasi sistemik (badai sitokin) yang juga dapat membuat plak arteri koroner menjadi tidak stabil. Peningkatan sel T dan makrofag pada kondisi inflamasi berat dapat menginfiltrasi miokardium sehingga terjadi miokarditis dan kerusakan jantung yang berat. Infeksi pada sel endotelial atau pericytes secara langsung dapat menyebabkan disfungsi mikrovaskular dan makrovaskular, dan infeksi langsung pada miosit jantung dapat menyebabkan disfungsi miokardial dan berkontribusi untuk terjadinya aritmia. (Guzik, et al., 2020)

Menurut laporan dari *Chinese Center for Disease Control and Prevention*, *case fatality rates* mencapai 10.5% untuk pasien dengan riwayat penyakit jantung koroner, 7.3% untuk diabetes, dan 6% untuk hipertensi. (Wu dan McGoogan, 2020)

5. Keganasan dan COVID-19

Beberepa laporan menyatakan bahwa pasien dengan riwayat keganasan dapat meningkatkan risiko terinfeksi virus SARS-CoV-2 dan mengalami

komplikasi yang terkait COVID-19. Kuderer et al melaporkan bahwa keganasan yang paling sering ditemukan pada pasien COVID-19 adalah keganasan payudara dan prostat. Menurut penelitian ini, pasien dengan COVID-19 dan keganasan memiliki penyakit yang lebih berat dan prognosis yang lebih buruk. Hal ini dapat disebabkan oleh kondisi imunodefisiensi pada pasien dengan keganasan dan pada pasien yang mendapatkan terapi antineoplastik atau agen immunosupresif lainnya. Namun pasien dengan riwayat keganasan ini seringkali disertai komorbiditas lainnya dan pasien mungkin saja sudah dalam kondisi paliatif. Selain itu kondisi pandemi menyebabkan pasien dengan riwayat keganasan sulit mendapatkan terapi sesuai dengan jadwal yang ditentukan, sehingga sulit untuk menentukan apakah keganasan dapat dipertimbangkan sebagai faktor independen kejadian COVID-19 yang berat. (Kuderer, et al., 2020)

6. Penyakit serebrovaskular dan COVID-19

Riwayat stroke sebelumnya diketahui terkait dengan prognosis yang lebih buruk pada SARS-CoV maupun pneumonia lainnya. Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa pasien dengan riwayat stroke sebelumnya memiliki risiko 2.5 kali lipat untuk terjadinya infeksi COVID-19 yang berat, namun tidak ada hubungan yang signifikan terkait mortalitas. (Aggarwal et al., 2020). Penelitian yang sama oleh Qin et al menunjukkan bahwa pasien dengan stroke memiliki risiko yang lebih tinggi untuk infeksi yang berat,

perawatan di ruang intensif, dan intubasi. Hal ini dapat terkait dengan kondisi paska stroke yang mengharuskan pasien untuk tirah baring lama dan mobilitas yang berkurang, dan obat-obatan anti inflamasi yang diberikan dapat meningkatkan risiko infeksi. Selain itu pasien dengan riwayat stroke menunjukkan peningkatan jumlah neutrofil dan IL-6, yang dapat memicu badai sitokin dan respon imun lainnya. Pasien dengan riwayat stroke juga menunjukkan limfopenia berat dengan peningkatan rasio neutrofil-limfosit, yang merupakan marker untuk inflamasi sistemik dan infeksi. (Qin et al., 2020)