

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Covid-19 merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh jenis *coronavirus* yang ditemukan pada akhir 2019 (World Health Organization, 2020). Covid-19 yang saat ini mewabah secara global di ratusan negara di dunia menjadi salah satu pandemi yang paling banyak menyita perhatian dunia. Kasus COVID-19 meningkat dengan cepat di Cina dan secara global. Pada 11 Maret 2020, *World Health Organization* (WHO) menyatakan COVID-19 sebagai pandemic. Indonesia merupakan salah satu negara yang terdampak covid-19. Indonesia mengkonfirmasi kasus pertama Covid-19 pada tanggal 2 Maret 2020.

Diagnosis definitif COVID-19 dengan menggunakan pemeriksaan *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) dari asam nukleat (RNA) virus, namun pemeriksaan penunjang juga sangat penting dalam menegakkan diagnosis COVID-19. Terdapat beberapa pemeriksaan penunjang yaitu *rapid test*, pemeriksaan kimia darah, dan pemeriksaan radiologi yaitu foto toraks dan *computed tomography* (CT) scan toraks (Huang *et al*, 2020).

*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) merupakan pemeriksaan yang spesifik dalam diagnosis COVID-19 kisaran 95% namun sensitivitas yang dilaporkan bervariasi antara 63-

78% (Tony Z,2020). Selain itu ketersediaan alat pemeriksaan RT-PCR terbatas pada daerah-daerah dengan fasilitas terbatas.

Modalitas CT Scan toraks dalam penegakan diagnosis penyakit-penyakit paru sangatlah penting tidak terkecuali untuk COVID 19. CT scan toraks dapat selain untuk menegakkan diagnosis COVID-19 juga dapat menentukan tingkat keparahan pada kasus COVID-19 karena sensitivitasnya yang mencapai 97% (Rodrigues, et al., 2020). Penentuan derajat keparahan COVID-19 dapat dilakukan secara klinis dan gambaran pencitraan CT scan toraks. CT Scan toraks telah menjadi modalitas pencitraan penting dalam mendiagnosis dan penatalaksanaan pasien pneumonia virus, seperti yang seperti yang ditemukan pada kasus pada sindrom pernapasan akut SARS-CoV dan sindrom pernapasan MERS-CoV. (Jian-Long He at all,2020).

Salah satu studi menunjukkan CT scan toraks pasien COVID-19 memiliki penampilan khas infeksi paru-paru virus, dengan sensitivitas 60-98%. (M. Ng, E.Y. Lee, J. Yang, et al, 2020)

Akses dan biaya untuk pemeriksaan CT scan di negara Cina relatif rendah menjadikannya modalitas yang efisien dalam pengelolaan penyakit menular pernapasan seperti SARS dan wabah flu H1N1 (E.Y.P.Lee,M.Ng,P.Khong et.all, 2020).

Pada penelitian yang dilakukan Jian-Long He,2020 menunjukkan bahwa RT-PCR awal menghasilkan sensitivitas 79% dan spesifisitas 100%, yang hasilnya sedikit lebih tinggi dari laporan sebelumnya. Jian-Long

He,2020 . Akurasi pemeriksaan dengan RT-PCR dapat dipengaruhi oleh sejumlah faktor termasuk viral load di saluran pernapasan, sumber spesimen, prosedur pengambilan sampel dan waktu, kontrol kualitas tes, dan kinerja yang melekat pada alat pengujian (J.F. Chanall.2020) Oleh karenanya RT-PCR tidak mungkin menjadi alat yang andal dan independen untuk skrining COVID-19. Selain itu, dalam kasus pandemi virus corona, persediaan alat tes PCR terbatas di banyak negara bahkan di negara maju, dan mungkin tidak ada cukup staf untuk mengambil sampel dan memproses tes.( Jian-Long He et all,2020).

CT scan toraks telah memainkan peran penting dalam deteksi dini, evaluasi, dan pemantauan respons pengobatan infeksi COVID-19. Namun, manifestasi CT Scan toraks pada pneumonia COVID-19 tumpang tindih dengan jenis pneumonia virus lainnya, yang memberi dampak potensial pada tingkat spesifisitasnya (Y. Li, L. Xia, 2020).

Dari penelitian yang dilakukan Jian-Long He et all,2020 menunjukkan bahwa ahli radiologi berpengalaman dengan pelatihan khusus dalam diagnosis COVID-19 memiliki akurasi diagnostik yang sangat baik sebesar 88%, dan kesepakatan antar pengamat yang baik. Tidak ada perbedaan statistik yang ditemukan antara CT scan toraks dan RT-PCR awal dalam hal sensitivitas, spesifisitas dan akurasi. Hasil ini mirip dengan studi H. X. Bai et al,2020, yang menunjukkan bahwa akurasi tiga ahli radiologi Tiongkok untuk membedakan COVID-19 dari pneumonia non-COVID-19 adalah 83%, 80% dan 60%.

Sebuah studi kelompok besar pasien Wuhan melaporkan sensitivitas 97% untuk CT scan toraks, dengan 308/601 pasien menunjukkan manifestasi CT khas sebelum tes RT-PCR positif (T. Ai, Z. Yang, H. Hou, et al)

Penelitian yang dilakukan Yu et al didapatkan 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). CT scan toraks pada COVID-19 dapat menunjukkan gambaran yang berbeda tergantung onset dan tingkat keparahan penyakit.

Nilai *Cycle Threshold* merupakan indikator yang tidak kalah penting terkait kondisi pasien yang terpapar Covid-19. Nilai *Cycle Threshold* adalah jumlah siklus yang dibutuhkan sampai sinyal fluoresense melewati ambang (*Threshold*). Nilai *Cycle Threshold* secara proporsional berbanding terbalik dengan jumlah target asam nukleat didalam sampel, artinya semakin rendah nilai *Cycle Threshold* semakin banyak jumlah asam nukleat terdeteksi didalam sampel. Beberapa penelitian menghubungkan nilai *Cycle Threshold* (CT) dengan prognosis dan lama rawat pasien. Penelitian yang dilakukan oleh Aranha et all menyatakan bahwa nilai *Cycle Threshold* SARS-CoV-2 berkorelasi positif dengan durasi pembersihan virus, dimana ditemukan 79,2% pasien dengan nilai *Cycle Threshold*  $\leq 25$ , 39,5% pasien dengan nilai *Cycle Threshold* 26-30, 33,6% dengan nilai *Cycle Threshold*  $\geq 31$

membutuhkan waktu 15-30 hari untuk menjadi negative dan juga ditemukan 17,1% dan 28,6% pasien dengan nilai nilai *Cycle Threshold*  $\geq 31$  membutuhkan waktu 3 dan 7 hari untuk menjadi negative (Aranha et al,2021). Penelitian lain juga melaporkan bahwa nilai *Cycle Threshold* yang rendah berkaitan dengan peningkatan perawatan ICU, mortalitas tinggi, syok dan lama tinggal di ICU (Rajyalaksmi et al,2021) Salah satu systematic review yang di lakukan oleh Rao SN et all, terkait hubungan nilai *Cycle Threshold* dengan kondisi pasien covid-19 menemukan 18 penelitian dimana data-data penelitian tersebut menunjukkan bahwa nilai *Cycle Threshold* yang lebih rendah dapat dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk dan bahwa nilai *Cycle Threshold* mungkin berguna dalam memprediksi kondisi klinis dan prognosis pasien dengan COVID-19 (Rao Sn,2020)

Penyakit penyerta (komorbid) adalah salah satu faktor yang mempengaruhi kondisi klinis dan prognosis pasien covid-19. Berdasarkan data tahun 2020 di Indonesia penyakit penyerta pasien positif COVID-19 yang terbanyak berturut-turut adalah hipertensi , diabetes melitus, penyakit jantung dan penyakit paru obstruktif kronis (Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19, 2020). Komorbiditas seperti hipertensi, diabetes, penyakit paru, penyakit jantung diduga memiliki hubungan dengan peningkatan reseptor *Angiotensin-converting-enzyme-2* (ACE-2) yang berperan sebagai pengikat antara virus dengan sel inang. Komorbiditas juga

meningkatkan respons imun dan inflamasi yang menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih besar. (Huang, et al., 2020; Odegaard dan Chawla, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh Guan et al melaporkan dari 131 pasien COVID-19 yang membutuhkan perawatan di ICU dan ventilasi invasif, 25.1% diantaranya memiliki minimal satu komorbiditas, dia juga melaporkan bahwa pasien dengan riwayat keganasan menunjukkan risiko prognosis buruk 3.5 kali lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak (Guan et al.,2020).

Berdasarkan paparan diatas penentuan derajat keparahan pasien covid-19 dapat dinilai dengan pemeriksaan CT toraks dan nilai *Cycle Threshold* dari RT-PCR dimana tingkat keparahan dapat dipengaruhi oleh penyakit penyerta yang sudah diderita pasien sebelumnya.

Hingga saat ini belum ada penelitian yang terpublikasi yang langsung menghubungkan antara hasil CT scan toraks dengan *cycle threshold value* dan komorbiditas.

Atas dasar inilah sehingga peneliti ingin meneliti bagaimana hubungan antara gambaran CT Scan toraks dengan hasil RT-PCR dalam hal ini *cycle threshold value* pada pasien dengan komorbid dan tanpa komorbid.

## **B. Rumusan Masalah**

CT scan toraks dan RT-PCR awal dan CT memiliki kinerja diagnostik yang serupa dan baik dalam skrining cepat pasien yang

diduga COVID-19 secara klinis. CT scan seperti dijelaskan sebelumnya selain dapat mendiagnosis juga dapat menentukan tingkat keparahan dari pasien COVID-19, sementara RT-PCR merupakan pemeriksaan yang spesifik dalam diagnosis COVID-19 dengan melihat nilai *Cycle Threshold*. Kondisi klinis pasien dari beberapa penelitian menunjukkan pasien dengan komorbid memiliki tingkat keparahan yang lebih dibandingkan dengan pasien tanpa komorbid. Dengan dasar pemikiran tersebut maka kami membuat rumusan masalah :

**Bagaimana hubungan antara gambaran CT scan Toraks (menggunakan *Chest CT Severity Score*) dengan *cycle threshold value* RT-PCR dan komorbiditas pada pasien yang terkonfirmasi covid-19**

### **C. Tujuan Penelitian**

#### **1. Tujuan umum**

Menganalisis hubungan gambaran CT Scan toraks dengan nilai *cycle threshold* RT-PCR dan komorbiditas pasien yang terkonfirmasi covid-19.

#### **2. Tujuan khusus**

1. Mengetahui karakteristik gambaran CT scan toraks pasien terkonfirmasi covid berdasarkan komorbiditas
2. Mengetahui karakteristik gambaran CT scan toraks pasien terkonfirmasi covid-19 berdasarkan nilai *cycle threshold* (CT) RT-PCR

3. Menganalisis hubungan *Chest CT severity score* berdasarkan CT scan toraks pasien yang terkonfirmasi covid-19 dengan nilai *cycle threshold* RT-PCR
4. Menganalisis hubungan nilai *cycle threshold* RT-PCR dengan komorbiditas
5. Menganalisis hubungan *Chest CT severity score* berdasarkan CT scan toraks dengan nilai *cycle threshold* RT-PCR dan komorbiditas pada pasien terkonfirmasi covid.

#### **D. Hipotesis Penelitian**

Hipotesis dalam penelitian ini adalah terdapat hubungan bermakna antara gambaran CT scan toraks dengan *cycle threshold* (CT) *value* RT-PCR dan komorbiditas pada pasien terkonfirmasi covid-19.

#### **E. Manfaat Penelitian**

Manfaat teoritik :

- Memberikan informasi tentang hubungan antara karakteristik gambaran CT scan toraks dengan CT *value* RT-PCR pada pasien terkonfirmasi COVID-19
- Memberikan informasi mengenai gambaran CT scan toraks pasien terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan komorbiditas yang ada

Manfaat aplikatif:

- Memberikan informasi terkait pemanfaatan *Chest CT severity score* (CT-SS) selain CT *value* RT-PCR dalam memprediksi tingkat

keparahan dan prognosis pasien COVID 19 sebagai acuan penanganan pasien terkonfirmasi COVID-19.

Manfaat metodologi:

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

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

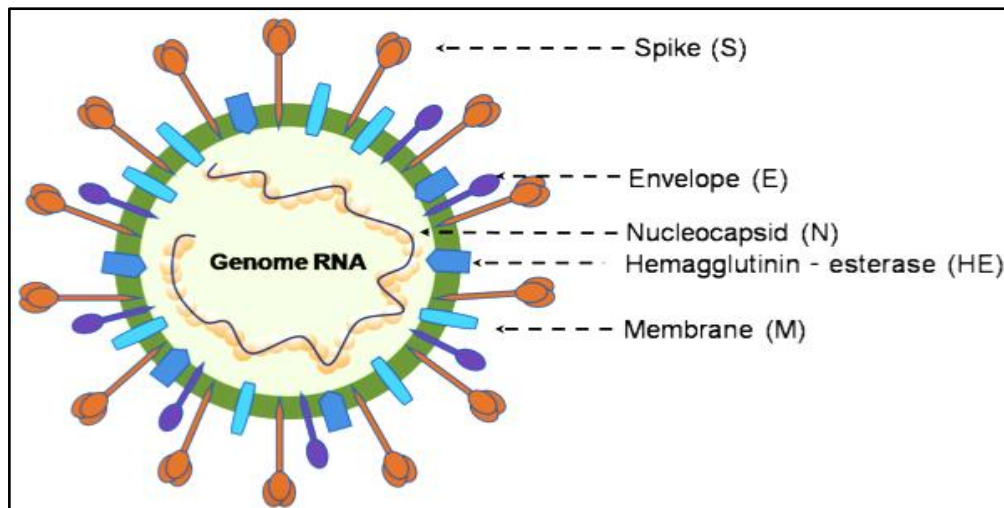
#### A. COVID-19

Penyakit Covid 19 adalah penyakit akut pernafasan yang disebabkan oleh *novel coronavirus* atau yang dikenal sebagai *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2; sebelumnya disebut 2019-nCoV) yang ditemukan pertama kali di kota Wuhan, China. (WHO, 2020).

Hasil analisis menunjukkan bahwa virus ini merupakan subgenus yang sama dengan coronavirus yang *penyebabkan* wabah SARS pada 2002-2004 yaitu Sarbecovirus, atas dasar ini *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) memberikan nama penyebab COVID-19 sebagai SARS-CoV-2.

*Coronavirus* merupakan virus yang berkapsul dengan genome RNA single strand positif, tidak bersegmen, berbentuk bulat atau elips, dan berdiameter 50-22 nm. Coronavirus tergolong familia Coronaviridae dan ordo Nidovirales. Penelitian menunjukkan terdapat 7 jenis coronavirus yang menginfeksi manusia yaitu meliputi 2 jenis alphacoronavirus (229E dan NL63) dan 5 jenis 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)

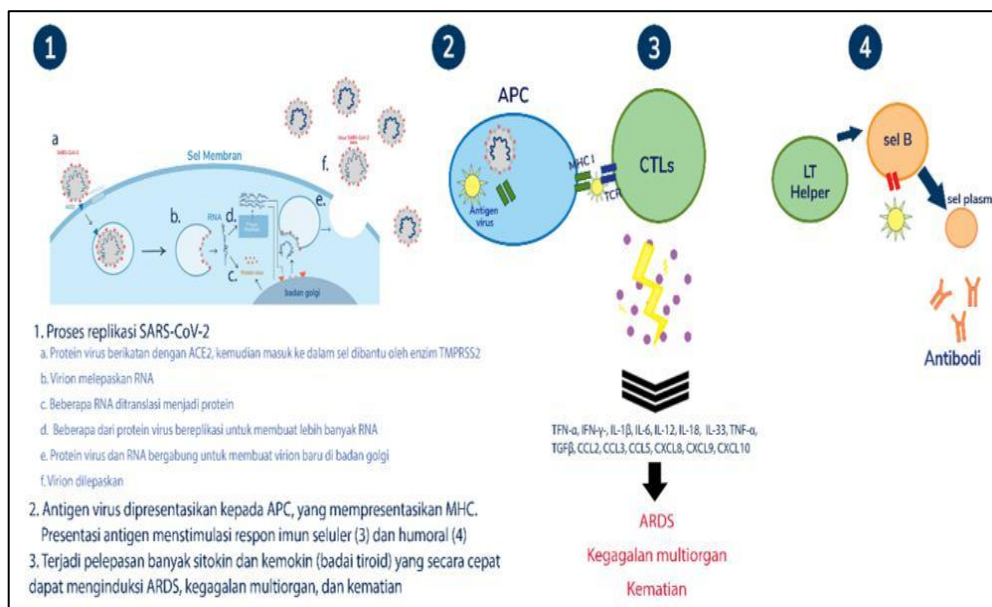


**Gambar 1.** Partikel dan genome *beta-coronavirus*. *Beta-coronavirus* merupakan genom virus RNA *single strand* yang memiliki selubung. Virus ini memiliki nukleokapsid yang terdiri dari RNA genom dan protein nukleokapsid fosforilasi (N) yang berada didalam lapisan fosfolipid dan dilindungi oleh protein *spike* (S). Membran protein hemagglutinin-esterase (HE) dan *envelope* (E) membentuk selubung virus. (Jin, et al., 2020).

SARS-CoV-2 diduga ditransmisikan melalui droplet respirasi, kontak dan potensi fecal-oral. Replikasi dari virus primer diduga terjadi pada epithelium mukosa saluran nafas atas (kavum nasal dan faring), lebih lanjut multiplikasi terjadi pada saluran nafas bawah dan mukosa gastrointestinal. 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 memungkinkan 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)



**Gambar 2.** Skema replikasi dan patogenesis virus (Susilo A, 2020)

Proses masuknya SARS-CoV ke dalam sel diawali dengan fusi membran secara langsung antara virus dan membran plasma. Proteolitik pada protein SARS-CoV S pada posisi (S20) memediasi fusi

membran dan infektivitas virus. Setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus dilepaskan ke dalam sitoplasma dan diterjemahkan ke dalam dua poliprotein dan protrotein struktural, setelah itu genom virus mulai bereplikasi. *Glikoprotein envelope* yang baru terbentuk masuk ke dalam membran dari retikulum endoplasma atau Golgi, dan *nukleokapsid* dibentuk oleh kombinasi genom RNA dan *nukleokapsid protein*. Akhirnya, gelembung partikel virus bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan virus. (Li X *etal*, 2020)

Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke *antigen presentation cells* (APC). Presentasi antigen virus utamanya bergantung pada molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I, akan tetapi MHC kelas II juga ikut berkontribusi. (Susilo A *etal*, 2020), (Li X *etal*, 2020).

Presentasi antigen selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus. Pada respons imun humoral terbentuk IgM dan IgG terhadap SARS-CoV. IgM terhadap SARS-CoV hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan jangka panjang.

Temuan 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, selain itu 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).

Secara *klinis* pasien Covid dibagi menjadi 3 kriteria berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia yaitu :

- Kasus suspek
- Kasus *probable*
- Kasus terkonfirmasi

### **Kasus Suspek**

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**

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)

## **B. CT scan toraks pada pasien COVID-19**

CT scan toraks adalah salah satu pemeriksaan yang penting sebagai penunjang diagnosis, terutama pada negara dimana pemeriksaan RT-PCR masih terbatas. (Xie, et al., 2020). Pemeriksaan CT scan toraks bukanlah merupakan baku emas untuk diagnosis covid-19, tetapi dengan adanya gambaran tipikal pada CT scan yang mengarah pada COVID-19 dapat membantu menegakkan diagnosis kerja, sehingga dapat segera diberi terapi. Selain itu CT scan juga dapat membantu mengevaluasi komorbid paru, menilai luasnya penyakit dan menyingkirkan diagnosis lain serta dapat mengevaluasi hasil pengobatan (Icksan dan Muljadi, 2020). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Bernheim et,al ditemukan bahwa 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).

Pada pasien Covid-19 kerusakan paru dilaporkan terkait dengan ACE-2 reseptor dan diawali dengan kerusakan interstisial paru dan dilanjutkan dengan perubahan parenkim . Pada kondisi ini gambaran

yang dapat di temukan pada pemeriksaan CT Scan toraks adalah *groundglass opacities (GGO)* yang ditemukan pada kedua paru dengan distribusi terbanyak di posterior dan perifer. Selain itu juga terdapat keragaman gambaran pada pencitraan CT, yaitu *crazy paving*, halo sign, dan lainnya. . (Ye, et al., 2020; Cellina, et al., 2020; Wang, et al., 2020)

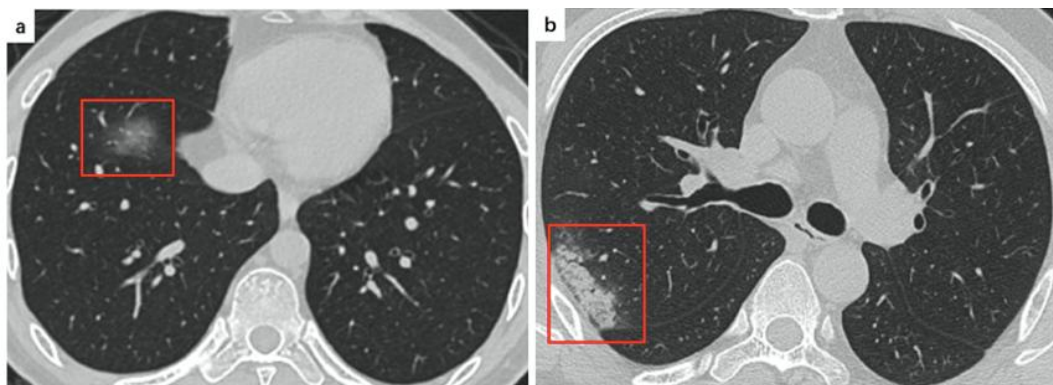
Pada penelitian yang dilakukan oleh Zhou et.al gambaran CT scan toraks pada pneumonia COVID-19 memiliki beberapa karakteristik, berupa *Ground Glass Opacity/GGO* (64,7%), GGO disertaikonsolidasi (32,4%), *Rounded Opacities* (29,4%) yang dapat melibatkan area paru di bagian perifer (35%), *CrazyPaving* (23%). (Zhou,2020).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Zhu et,all pada penelitian suatu metaanalisis dari 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. 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).

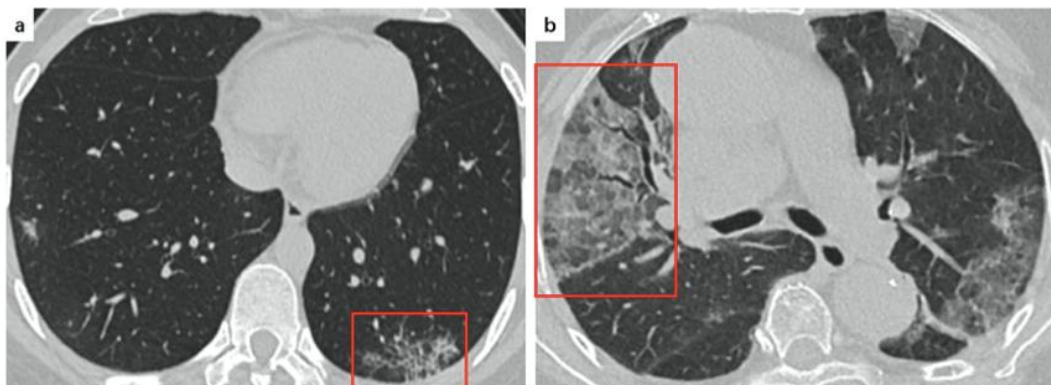
Konsolidasi adalah keadaan dimana udara alveolar digantikan oleh cairan patologis, sel atau jaringan yang memberikan gambaran peningkatan densitas parenkim paru yang disertai obliterasi tepi pembuluh darah dan dinding bronchioles. Gambaran radiologi pada pasien COVID-19 biasanya memberikan gambaran konsolidasi segmental atau *patchy* yang multifocal yang terdistribusi 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 juga ditemukan, gambaran ini disebabkan adanya infiltrasi limfosit interstisial yang menyebabkan penebalan interlobular septal. Beberapa penelitian telah menyebutkan pola retikular dengan penebalan septal interlobular sebagai manifestasi CT yang sering ditemukan, setelah GGO dan konsolidasi. Prevalensi pola retikular dapat meningkat pada pasien COVID-19 seiring dengan perkembangan penyakit.. (Ye, et al., 2020; Cellina, et al).

**Pola Crazy paving** dapat disebabkan oleh edema alveolar dan peradangan **interstisial** akibat cedera paru akut. Pola crazy paving ini merupakan kombinasi GGO dan penebalan septa interlobular yang reticular. Lebih lanjut, pola ini mungkin merupakan tanda bahwa COVID-19 sedang memasuki fase progresif..



**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)

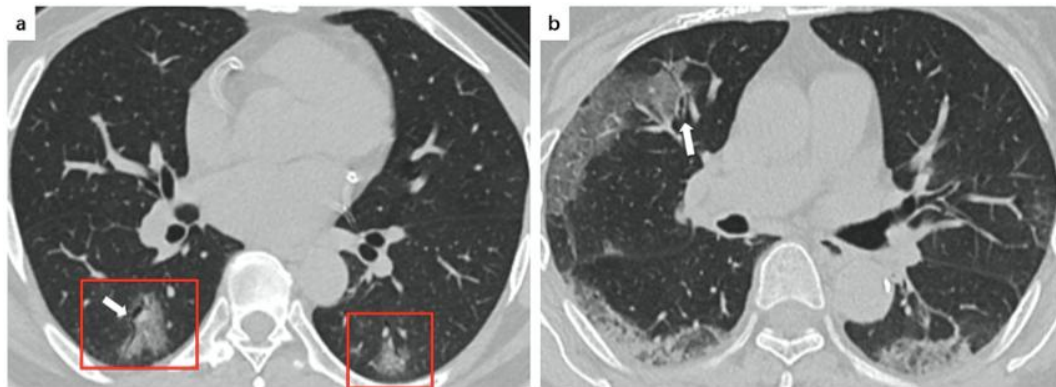
**Halo sign** diduga berhubungan dengan perdarahan perilesi pada infeksi fungal **angioinvasif** atau metastasis hipervaskular, dan pada infeksi viral atau organizing pneumonia. Namun pathogenesis yang terkait

dengan manifestasi ini masih belum dipahami dengan 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 mungkin menunjukkan perkembangan penyakit sedemikian rupa sehingga terbentuk konsolidasi disekitar GGO atau penyerapan lesi yang terkonsolidasi sehingga intensitas bagian tengahnya menurun. (Ye, et al., 2020; Cellina, et al).

**Air Bronchogram** adalah gambaran bronkus berisi udara (attenuasi rendah) dengan latar belakang paru yang lebih opak (attenuasi tinggi) yang merupakan gambaran 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. Kadang kala tanda ini juga disertai oleh dilatasi bronchiolar yang kita kenal sebagai bronkiektasis. Selain itu dapat juga ditemukan gambaran bronchiectasis dengan penebalan dinding bronchial, yaitu dilaporkan sekitar 10-20% pada gambaran CT scan pasien COVID-19. 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)

**Penebalan Pleura dan Efusi Pleura** dapat juga ditemukan pada pasien Covid -19. Menurut penelitian terhadap 81 pasien dengan COVID-19, 32%

menunjukkan penebalan pleura sedangkan 5% menunjukkan efusi pleura. Pada kasus Syndrome MERS-CoV adanya Efusi Pleura menunjukkan prognosis yang lebih buruk. Laporan otopsi menunjukkan adanya penebalan pleura dengan adhesi yang ekstensif pada pasien dengan COVID-19 yang juga ditemukan pada gambaran CT. Adanya opasitas kurvilinear tipis (ketebalan 1-3 mm) parallel dengan permukaan pleura dapat juga ditemukan pada CT scan pasien dengan COVID-19 yang terkait dengan edema pulmonum atau fibrosis. (Ye, et al., 2020; Cellina, et al).

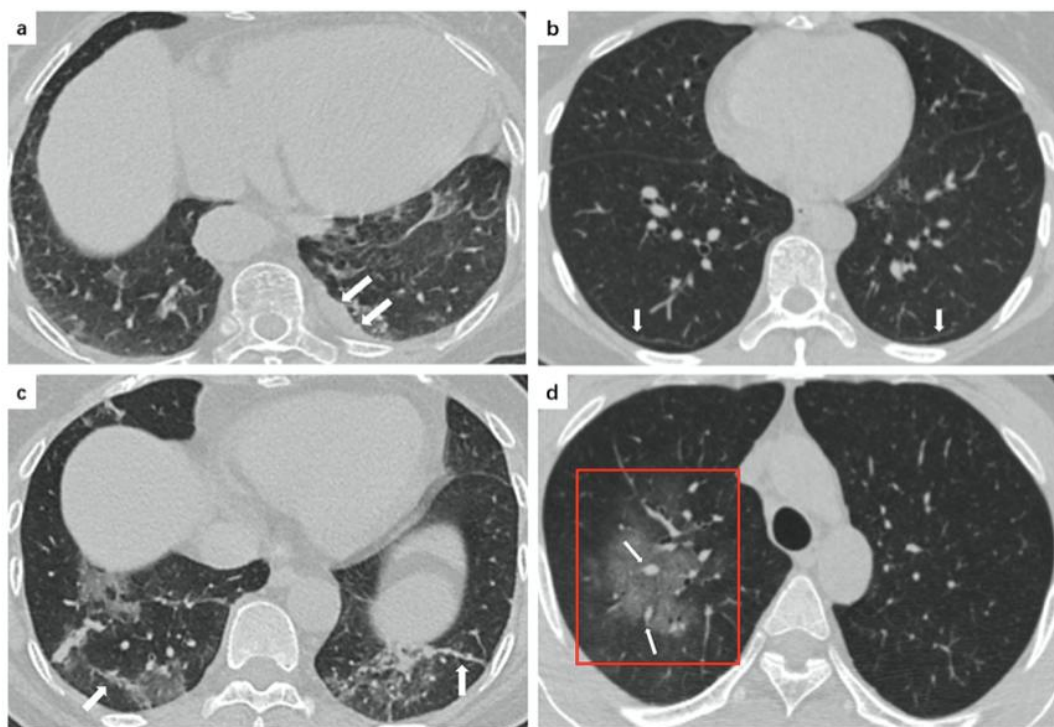


**Gambar 5a.** CT scan menunjukkan bilateral GGO pada lobus bawah dan air bronchogram (panah putih) pada area subpleural kanan. **Gambar 5b.** CT scan menunjukkan pola retikular pada area subpleura lobus bawah bilateral dan penebalan dinding bronchial (panah putih) pada lobus medius kanan (Ye, et al., 2020)

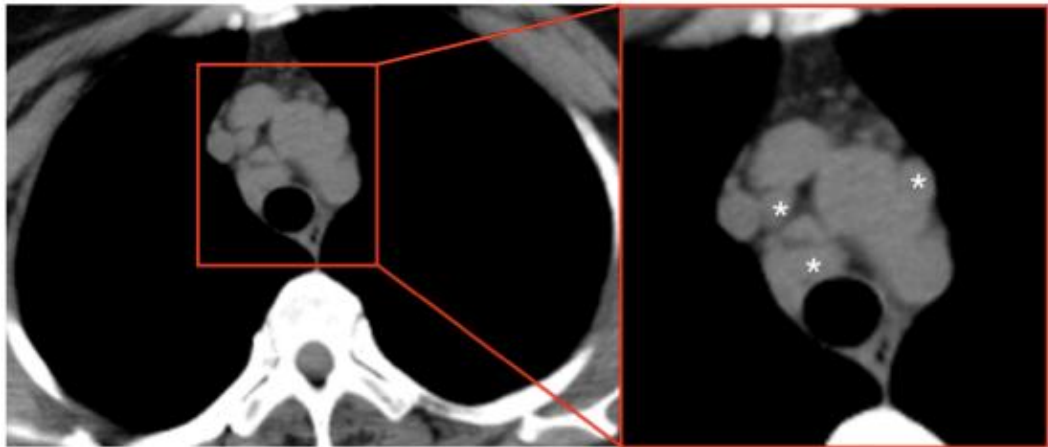
**Fibrosis** juga dapat ditemukan pada gambaran CT Scan pasien Covid-19, tanda ini disebabkan oleh penyembuhan inflamasi kronik paru atau penyakit proliferasi dengan penggantian komponen selular oleh jaringan parut.

**Nodul** kadang ditemukan yaitu berupa opasitas bulat atau irregular dengan ukuran < 3 cm.

**Limfadenopati Mediastinum** dapat juga ditemukan, pada penelitian ditemukan 4-8% pasien dan dianggap sebagai faktor risiko COVID-19 pneumonia yang berat. Adanya Limfadenopati disertai efusi pleura dan beberapa nodul paru dapat mengarah pada kondisi yang disertai superinfeksi bacterial. Efusi Pericardial dapat juga ditemukan yang menandakan adanya inflamasi berat. (Ye, et al., 2020; Cellina, et al)



**Gambar 6a.** CT scan menunjukkan penebalan pleura kiri (panah putih). **Gambar 6b.** CT scan menunjukkan garis subpleural (panah putih) pada kedua lobus inferior. **Gambar 6c.** CT scan menunjukkan bilateral GGO dengan garis fibrosis (panah putih) pada lobus kiri bawah. **Gambar 6d.** CT scan menunjukkan area GGO yang besar pada lobus kanan atas disertai multipel dilatasi vaskular (panah putih) (Ye, et al., 2020)



**Gambar 7.** CT scan menunjukkan pembesaran kelenjar limfe mediastinum (bintang). (Ye, et al., 2020)

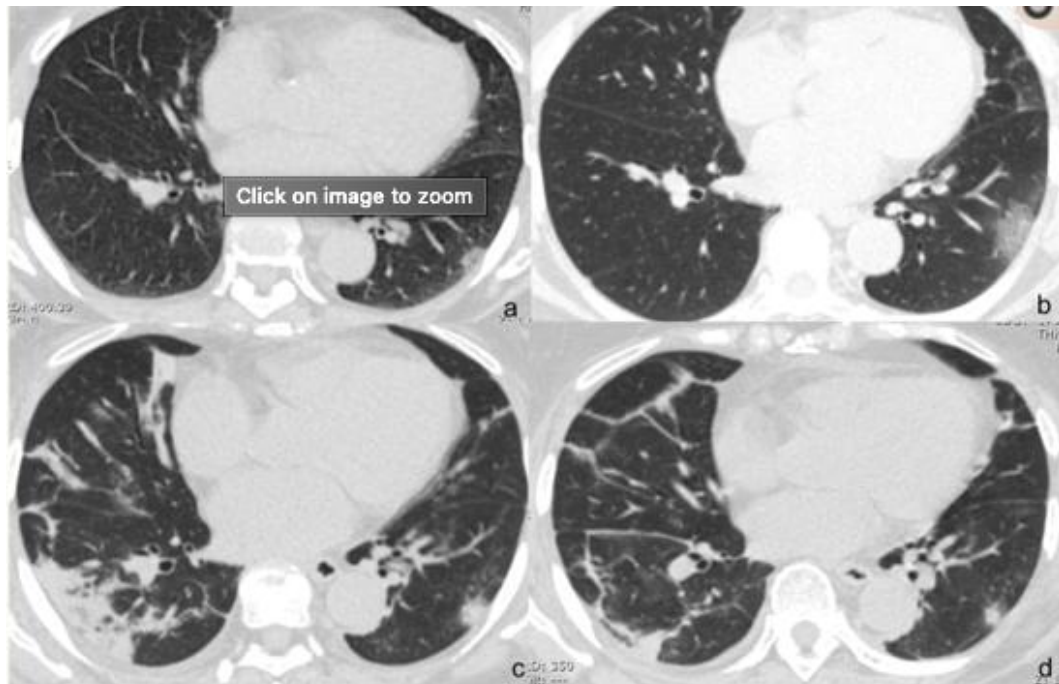
Gambaran radiologis pasien Covid-19 dapat dikelompokkan menjadi 4 kategori sesuai perjalanan penyakit yaitu fase awal (0-4 hari), fase progresif dan fase puncak (5-13 hari) dan fase resolusi (> 14 hari).

Fase awal ditandai dengan adanya penyebaran lesi yang dimulai dari invasi bronchioles dan alveolar, yang kemudian meluas perlahan dari perifer ke tengah. Lesi yang ditemukan berbentuk nodular atau bercak GGO, disertai penebalan pembuluh darah.

Pada fase progresif dan puncak dapat ditemukan jumlah lesi meningkat baik dalam dalam luas maupun densitasnya. Dapat juga terjadi konsolidasi dengan GGO, yang menunjukkan adanya campuran lesi baru dengan yang lama, selain itu dapat pula ditemukan pola *crazy paving* yang menunjukkan penebalan septa interlobular dan intralobular disertai distorsi struktur paru lokal, dilatasi bronchus dan atelektasis fokal, Selain itu dapat juga ditemukan infiltrasi difus pada semua segmen paru dan 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 8a.** GGO subpleura 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)

Standarisasi pelaporan radiologi CT toraks terkait Covid-19 diperlukan untuk meningkatkan komunikasi dengan dokter yang terlibat dalam perawatan pasien di masa pandemi. (Simpson, et al., 2020).

*Radiology Society of North America (RSNA)* dan *British Society of Thoracic Imaging (BSTI)* telah mengeluarkan metode pelaporan Radiology Covid-19. (Icksan dan Muljadi, 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-19 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

Standarisasi pelaporan berdasarkan RSNA ini dapat dapat membuat 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.

RSNA juga mengembangkan penilaian untuk menilai berat ringannya penyakit berdasarkan gambaran CT Scan toraks yang ditemukan yaitu *Chest CT Severity Score*. Sistem *scoring* ini membagi segmen paru 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. Penentuan skor 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, dengan kriteria penyakit :

- Penyakit ringan jika CT-SS  $\leq 19.5$
- Penyakit berat jika CT-SS  $> 19.5$

(sensitivitas 83.3%, spesifisitas 94%, NPV 96.3%) (Yang et al., 2020)

*British Society of thoracic imaging* 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

British Society of thoracic imaging dan Radiology Society of North America

juga telah menyusun kriteria dalam penentuan derajat penyakit yaitu :

- *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)

### C. Nilai *Cycle Threshold* RT-PCR

Pemeriksaan molekuler dengan metode real time reverse transcriptase polymerase chain reaction atau yang selanjutnya disebut sebagai real time RT-PCR, pada saat ini digunakan sebagai metode untuk mendeteksi SARS-CoV2 penyebab COVID-19. Gen spesifik SARS-CoV2 yang dideteksi adalah ORF 1a/b, E, RdRp, dan gen N. Primers yang digunakan dalam reaksi PCR pada umumnya mendeteksi

2 diantara 4 gen tersebut dengan tujuan untuk mencegah adanya potensi reaksi silang dengan virus Corona lainnya dan genetic drift SARS-CoV2. Pemeriksaan PCR pada swab nasofaring dan orofaring memiliki spesifisitas yang tinggi dan sensitifitas yang tergantung pada beberapa hal yaitu viral load, metode isolasi atau ekstraksi RNA yang digunakan dan waktu pengambilan swab yang tergantung pada fase penyakit yang dialami pasien. (Taoma,Marlin,2020)

WHO merekomendasikan pengambilan sampel dari swab traktus respiratorius atas dan bawah, nasofaring, dan orofaring pada pasien yang dapat bernapas secara spontan. Pengambilan sampel pada pasien yang berada dalam bantuan ventilasi mekanik dilakukan dengan swab traktus respiratorius bagian bawah. Metode swab nasofaring lebih superior dibandingkan dengan swab orofaring untuk deteksi SARS-CoV-2 karena viral load didapatkan lebih tinggi pada area nasal dibandingkan dengan kerongkongan. Pada saat pengambilan sampel, swab tersebut harus segera disimpan dalam tabung transportasi steril berisi 2-3 mL viral transport medium (VTM), Amies transport medium, atau sterile saline. Media transportasi tersebut disimpan dalam suhu 4° Celcius. (Touma 2020)

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) dapat diisolasi dari nasofaring 14-21 hari setelah onset gejala. SARS-CoV-2 memiliki tropisme terhadap tractus respiratorius bagian bawah karena banyaknya reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2)

yang menjadi tempat perlekatan virus tersebut. Penelitian menunjukkan bahwa *viral load* SARS-CoV-2 dapat memprediksi kecenderungan penyebaran virus dan derajat keparahannya. Pemeriksaan dengan *real time* (RT)-PCR memberikan hasil positif atau negatif pada praktik klinis menggunakan ambang batas spesifik untuk *cycle threshold* (CT) *value*. Nilai ambang batas ini dihitung menggunakan algoritma yang menginterpretasikan berbagai parameter proses amplifikasi secara otomatis. (Rabaan 2021)

*Cycle Threshold* (CT) merupakan thermal cycles yang dihasilkan oleh proses ketika sinyal fluoresen sampel virus melebihi background fluorescent. Pengukuran semi-kuantitatif tersebut mengklasifikasikan material genetik virus pada sampel pasien menggunakan RT-PCR. Rabaan et al. mengklasifikasikan CT value 17-24 sebagai rendah, 24-35 sebagai sedang, dan  $\geq 36$  sebagai non-diagnostik. Terdapat berbagai kontroversi mengenai hubungan CT value dengan morbiditas dan mortalitas akibat COVID-19. Beberapa penelitian menyatakan bahwa CT value yang rendah mencerminkan konsentrasi material genetik virus yang tinggi, sehingga dihubungkan dengan risiko infeksi yang tinggi. (Rabaan 2021).

Rao et al. menyatakan bahwa CT value yang rendah dikaitkan dengan peningkatan kadar lactate dehydrogenase (LDH) yang menandakan destruksi jaringan. Fibrosis paru interstitial sebagai penanda kerusakan paru juga sering ditemukan pada pasien dengan

LDH yang tinggi. Selain itu, ditemukan kadar limfosit yang lebih rendah atau limfopenia sebagai prediktor keparahan gejala pasien dengan COVID-19. (Rao 2020). Sebaliknya, material genetik virus dan risiko infeksi yang rendah dihubungkan dengan CT value yang tinggi. Viral load yang tinggi juga dapat terjadi akibat periode inkubasi fase penyembuhan, atau replikasi primer virus pada organ tubuh yang lain. (Rabaan 2021)

Secara spesifik, CT value dipengaruhi oleh variabel pre-analitik, analitik, dan post-analitik. Variabel pre-analitik meliputi teknik pengambilan sampel, tipe sampel, waktu sampel diambil dan kinetik virus, perbedaan viral load pada sampel traktus respiratorius atas dan bawah, kondisi transportasi dan penyimpanan sebelum pemeriksaan, dan usia sampel. Variabel analitik termasuk efisiensi ekstraksi asam nukleat, *viral RNA load* pada sampel, desain primer, sifat RNA target, efisiensi RT-PCR, dan metode determinasi nilai *Cycle Threshold*. Variabel post-analitik meliputi interpretasi dan pelaporan hasil. (Rabaan 2021)

Nilai *Cycle Threshold* (CT) sebuah sampel bervariasi antara kit RT-PCR dan teknik dari masing-masing *kit*, seperti gen target, primer, dan nilai batas floresensi. Proses sekuens yang berbeda juga memengaruhi nilai CT *value* dari kit yang sama. (Yuwono 2022)

**Tabel 3. Ambang batas CT value pada setiap RT-PCR testing kit (Garg 2020)**

S No	Name of Kit	Manufacturer	Regulatory clearance	Target genes	Limit of detection	Kit interpretation
1	Allplex 2019-nCoV assay	See gene	US-FDA	E, N, RdRP	4167 copy/ml	$C_t < 40$ positive
2	Patho Detect RT-PCR kit	Mylab	ICMR, India	E, RdRP	-	-
3	FOSUN COVID-19 RT-PCR Kit	Fosun	US-FDA	E, N, ORF1ab	300 copy/ml	$C_t < 36$ positive
4	TRUPCR SARS-CoV-2 RT-qPCR kit	Black Biotech	US-FDA	E, N, RdRP	10 copy/ $\mu$ l	$C_t < 35$ positive
5	TaqPath COVID-19 Combo Kit	Thermo Fisher Scientific	US-FDA	S, N ORF1ab	2 copy/ $\mu$ l	$C_t < 40$ positive
6	Lab Gun Real-Time PCR Kit	Lab Genomics	US-FDA	E, RdRP	20 copy/ $\mu$ l	$C_t < 40$ positive
7	Real-Time Fluorescent RT-PCR Kit for 2019- nCoV	BGI Genomics	US-FDA CE-IVD	ORF1ab	150 copy/ $\mu$ l	$C_t < 37$ positive

Hasil pemeriksaan real time PCR dinyatakan positif bila terdapat akumulasi sinyal fluoresens. Nilai cycle threshold atau Ct adalah jumlah siklus yang dibutuhkan sampai sinyal fluoresens melewati ambang (threshold). Nilai Ct tersebut secara proporsional berbanding terbalik dengan jumlah target asam nukleat didalam sampel, artinya semakin rendah nilai Ct maka semakin banyak jumlah asam nukleat yang terdeteksi didalam sampel.

Edaran dari Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia “Apakah arti klinis nilai Cycle Threshold (CT) pada hasil pemeriksaan real time RT-PCR ?” menyatakan bahwa ambang batas nilai Ct adalah 40 dengan interpretasi:

- Nilai Ct < 29: positif kuat, terdapat target asam nukleat dalam jumlah banyak
- Nilai Ct 30-37: positif, terdapat target asam nukleat dalam jumlah sedang
- Nilai Ct 38-40: positif lemah, terdapat target asam nukleat dalam jumlah sedikit dan terdapat kemungkinan kontaminasi dari lingkungan.

#### **D. COVID-19 Dengan *Komorbiditas***

Berdasarkan beberapa penelitian pasien Covid-19 yang memiliki komorbiditas lebih rentan terhadap virus SARS-CoV-2 dan dapat menunjukkan manifestasi klinis dan prognosis yang lebih buruk. 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).

Penelitian yang dilakukan oleh Guan et al juga memaparkan dari 131 pasien COVID-19 yang mendapatkan perawatan di ICU dan ventilasi invasive ditemukan 25.1% memiliki minimal satu komorbiditas. Berdasarkan perhitungan *hazard ratio (HR)* tampak 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)

Komorbiditas seperti hipertensi, diabetes, penyakit paru, penyakit jantung diduga memiliki keterkaitan dengan peningkatan reseptor Angiotensin-converting-enzyme-2 (ACE-2) yang saat ini dianggap 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).

Adanya komorbiditas diabetes mellitus meningkatkan kerentanan COVID-19 dengan mekanisme 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 lain juga menunjukkan bahwa tikus yang diabetes akan menderita penyakit lebih lama dan berat hal ini disebabkan oleh perubahan jumlah sel T CD4+ dan respons sitokin yang abnormal (peningkatan interleukin (IL) 17a). Sejalan dengan temuan 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)

Guo et al pada penelitiannya menjelaskan bahwa biomarker inflamasi seperti IL-6, ferritin serum, LED dan C- reaktif 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 penelitian lain 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)

Komorbiditas Hipertensi juga dapat memperberat kondisi pasien dengan Covid-19. Berdasarkan laporan pasien yang terjadi di Wuhan, mayoritas pasien Covid dengan gejala berat memiliki komorbiditas Hipertensi. Guan, et al., 2020; Huang et al., 2020)

Penelitian yang lain yang dilakukan di Italy juga menunjukkan hasil yang serupa ,sehingga muncul pertanyaan apakah hipertensi merupakan faktor resiko untuk penyakit Covid-19 yang berat. (Grasseli, et al., 2020)

Hipertensi memiliki keterkaitan dengan *renal-angiotensin-system* (RAAS) dan reseptor ACE-2, dimana ACE-2 saat ini diduga merupakan jalur masuk 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).

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  $\gamma$  dan TNF  $\alpha$ ). Kondisi ini perlu diteliti lebih lanjut pada penelitian skala besar dengan pengaturan yang tepat, terutama untuk faktor perancu usia. (Kreutz et al., 2020)

Selain diabetes dan hipertensi komorbiditas yang juga berpengaruh adalah Tuberculosis, penyakit jantung coroner, penyakit keganasan dan penyakit serebrovaskular.