

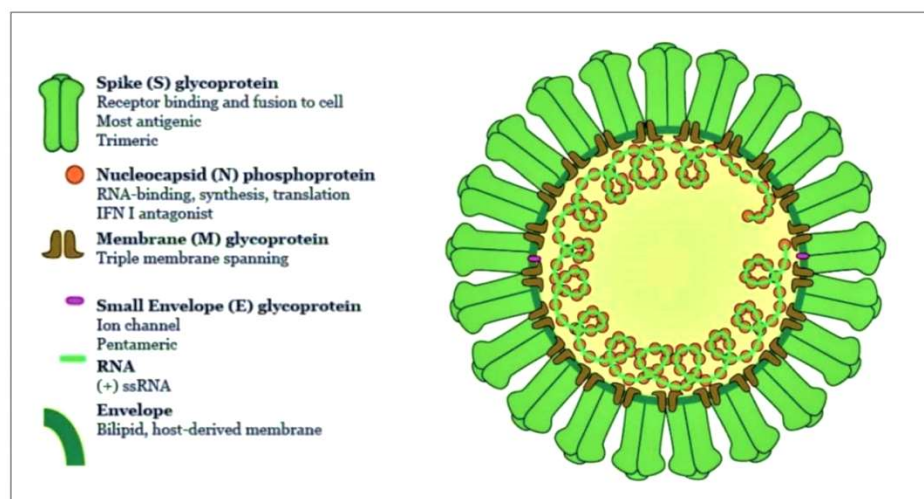
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Teori

2.1.1 Morfologi COVID-19

Virus korona membungkus pleomorfik atau partikel bola, berukuran 150 hingga 160 nm, terkait dengan RNA untai tunggal positif, tidak tersegmentasi, nukleoprotein, kapsid, matriks, dan S-protein (Gambar 1). Protein virus yang penting adalah *protein nukleokapsid (N)*, *membrane glikoprotein (M)*, dan *spike glikoprotein (S)* (Perlman, 2020). COVID-19 berbeda dari virus korona lainnya berdasarkan penyandingan glikoprotein tambahan yang memiliki asetil esterase dan sifat hemaglutinasi (HE) (F Wu *et al.*, 2020).



Gambar 1. Diagram Skematik Virus Corona (F Wu *et al.*, 2020)

2.1.2 Epidemiologi

Wabah virus korona baru SARS-CoV-2 (penyakit coronavirus 2019; sebelumnya 2019-nCoV), yang berpusat di Provinsi Hubei, Republik Rakyat Cina dikonfirmasi pada 31 desember 2019, telah menyebar ke banyak negara lain. Pada 30 januari 2020, Komite Darurat WHO mengumumkan keadaan darurat kesehatan global berdasarkan tingkat pemberitahuan kasus yang meningkat di lokasi Cina dan internasional. dan pada 11 Februari 2020 WHO menamakannya sebagai COVID-19. Tingkat deteksi kasus berubah setiap hari dan dapat dilacak hampir secara waktu nyata di situs web yang disediakan oleh Universitas Johns Hopkins (Hopkins, 2020)

Hingga 10 Januari 2021, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melaporkan 88.387.352 kasus COVID-19 telah dikonfirmasi di dunia, dan 1.919.204 jiwa meninggal akibat COVID-19. Di Indonesia dilaporkan kasus pertama pada 2 Maret 2020, yang diduga tertular dari orang asing yang berkunjung ke Indonesia. Kasus di Indonesia pun terus bertambah, hingga tanggal 12 Januari 2021 telah terdapat kasus 858.043 dengan kematian mencapai 24.951 jiwa (WHO, 2021).

2.1.3 Gejala klinis

Gejala infeksi COVID-19 muncul setelah masa inkubasi sekitar 5 hari (Q Li *et al.*, 2020). Periode dari timbulnya gejala COVID-19 hingga kematian berkisar antara 6 hingga 41 hari dengan median 14 hari. Periode ini tergantung pada usia pasien dan status sistem imun pasien. Periode itu

lebih pendek di antara pasien yang berusia >70 tahun dibandingkan dengan mereka yang berusia <70 tahun (Wang *et al.*, 2020). Gejala yang paling umum saat timbulnya penyakit COVID-19 adalah demam, batuk, dan kelelahan, sedangkan gejala lainnya termasuk produksi dahak, sakit kepala, hemoptisis, diare, sesak, dan limfopenia (Carlos *et al.*, 2020; C Huang *et al.*, 2020; Ren *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020).

Gambaran klinis yang ditunjukkan oleh *CT scan* dada ditampilkan sebagai pneumonia, namun, terdapat gambaran tinggi seperti RNAemia, sindrom gangguan pernapasan akut, cedera jantung akut, dan insiden kekeruhan *grand-glass* yang menyebabkan kematiannya (Huang *et al.*, 2020). Dalam beberapa kasus, beberapa kekeruhan *ground-glass* perifer diamati di daerah subpleural dari kedua paru-paru yang kemungkinan menyebabkan respon imun sistemik dan lokal yang menyebabkan peningkatan inflamasi. Sayangnya, pengobatan beberapa kasus dengan inhalasi interferon tidak menunjukkan efek klinis dan malah memperburuk kondisi dengan meningkatkan kekeruhan paru (Lei *et al.*, 2020).

Infeksi COVID-19 menunjukkan beberapa fitur klinis unik yang mencakup penargetan jalan napas bagian bawah yang dibuktikan dengan gejala saluran pernapasan bagian atas seperti rinorea, bersin, dan sakit tenggorokan. Selain itu, berdasarkan hasil dari radiografi dada saat masuk, beberapa kasus menunjukkan infiltrasi di lobus atas paru-paru

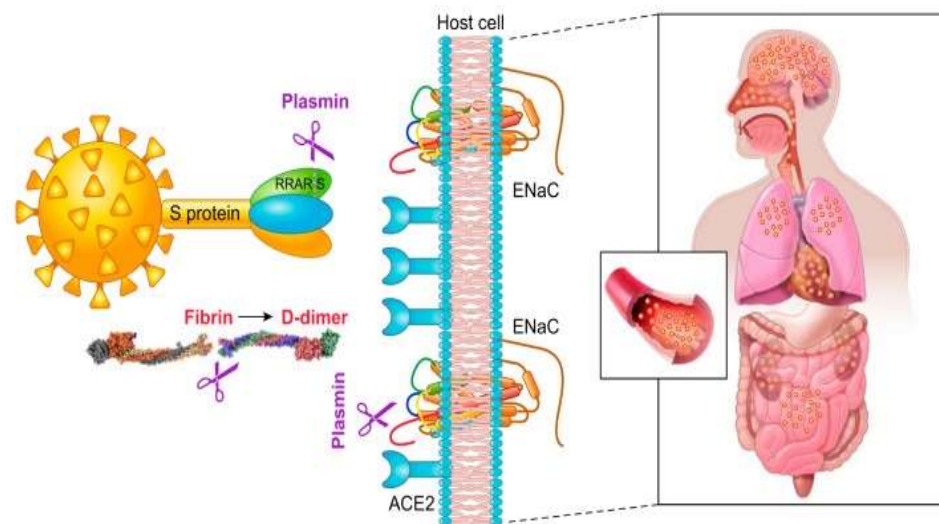
yang berhubungan dengan peningkatan dispnea dengan hipoksemia (Phan *et al.*, 2020).

2.1.4 Patogenesis

Pasien yang terinfeksi COVID-19 menunjukkan temuan pernapasan tinggi, dan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi plasma. Salah satu laporan kasus COVID-19 menunjukkan seorang pasien yang demam selama 5 hari mengalami batuk, suara napas kasar di kedua paru-paru, dan suhu tubuh 39,0°C. Dahak pasien menunjukkan hasil RT-PCR positif yang mengkonfirmasi infeksi COVID-19 (Lei *et al.*, 2020). Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan leukopenia dengan jumlah leukosit $2,91 \times 10^9$ sel/L dimana 70,0% merupakan neutrofil. Selain itu, nilai protein C-reaktif darah 16,16 mg/L dicatat yang berada di atas kisaran normal (0-10 mg/L). Tingkat sedimentasi eritrosit yang tinggi dan D-dimer juga diamati tinggi (Lei *et al.*, 2020). Patogenesis utama infeksi COVID-19 sebagai virus yang menargetkan sistem pernapasan adalah pneumonia berat, RNAemia, dikombinasikan dengan kejadian kekeruhan ground-glass, dan cedera jantung akut (Huang *et al.*, 2020). Kadar sitokin dan kemokin darah yang sangat tinggi dicatat pada pasien dengan infeksi COVID-19 yang termasuk Interleukin (IL), IL1- β , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF2 dasar, GCSF, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGFB, TNF α , dan VEGFA. Beberapa kasus parah yang dirawat di unit perawatan intensif menunjukkan sitokin proinflamasi tingkat tinggi termasuk IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1,

MIP1 α , dan TNF α yang menyebabkan keparahan penyakit (Huang *et al.*, 2020).

Peningkatan plasmin adalah ciri umum pada pasien dengan kondisi medis hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular, penyakit serebrovaskular, dan penyakit ginjal kronis, hal itu yang mendasari penyakit komorbid terhadap infeksi COVID-19, plasmin meningkatkan patogenetik COVID-19 (Ji *et al.*, 2020).



Gambar 2. Proses Plasmin Meningkatkan Patogenetik COVID-19 (Ji *et al.*, 2020)

Plasmin membelah protein S COVID-19 secara ekstraseluler, meningkatkan kemampuannya untuk mengikat reseptor angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) dari sel inang, dan mungkin memfasilitasi masuk dan fusi virus. Plasmin secara proteolitik memecah kelebihan fibrin untuk meningkatkan D-dimer dan produk degradasi fibrin lainnya dalam cairan *lavage bronchoalveolar* dan plasma, yang menurunkan trombosit dan menyebabkan perdarahan (Ji *et al.*, 2020).

2.1.5 Transmisi

Berdasarkan jumlah besar orang yang terinfeksi yang terpapar ke pasar hewan di Kota Wuhan yang di mana hewan hidup secara rutin dijual, diduga ini adalah kemungkinan asal zoonosis COVID-19. Upaya telah dilakukan untuk mencari inang reservoir atau pembawa perantara dari mana infeksi mungkin telah menyebar ke manusia. Laporan awal mengidentifikasi dua spesies ular yang mungkin menjadi reservoir COVID-19. Namun, hingga saat ini, belum ada bukti yang konsisten dari reservoir virus korona selain mamalia dan burung (Bassetti *et al.*, 2020; W Ji *et al.*, 2020). Analisis urutan genom COVID-19 menunjukkan 88% identitas dengan dua virus korona mirip sindrom pernafasan akut (SARS) yang diturunkan dari kelelawar (Lu *et al.*, 2020; Wan *et al.*, 2020), menunjukkan bahwa mamalia adalah penghubung yang paling mungkin antara COVID-19 dan manusia.

Beberapa laporan menunjukkan bahwa penularan dari orang ke orang adalah cara yang mungkin untuk menyebarkan infeksi COVID-19. Hal ini didukung oleh kasus yang terjadi di dalam keluarga dan di antara masyarakat yang tidak mengunjungi pasar hewan di Wuhan (Carlos *et al.*, 2020; P Wu *et al.*, 2020). Penularan dari orang ke orang terjadi terutama melalui kontak langsung atau melalui tetesan yang disebarkan melalui batuk atau bersin dari orang yang terinfeksi. Dalam sebuah penelitian kecil yang dilakukan pada wanita di trimester ketiga yang dipastikan terinfeksi virus corona, tidak ada bukti adanya penularan dari

ibu ke anak. Namun, semua ibu hamil menjalani operasi caesar, sehingga masih belum jelas apakah penularan bisa terjadi saat melahirkan melalui vagina. Hal ini penting karena ibu hamil relatif lebih rentan terhadap infeksi patogen pernapasan dan pneumonia berat (H Chen *et al.*, 2020).

2.1.6 D-dimer

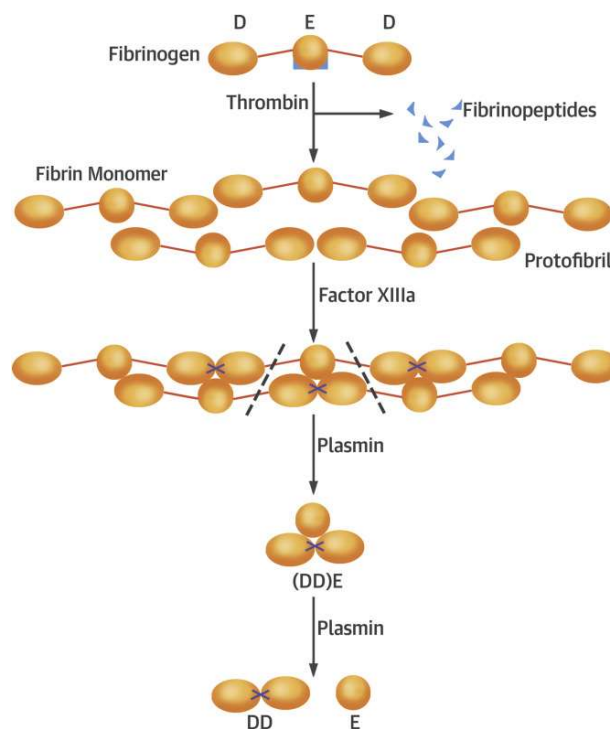
a) Definisi

D-dimer adalah biomarker pembentukan dan degradasi fibrin yang dapat diukur dalam darah utuh atau plasma. Orang yang sehat memiliki tingkat sirkulasi D-dimer yang rendah, sedangkan tingkat yang lebih tinggi ditemukan pada kondisi yang berhubungan dengan trombosis. D-dimer telah diteliti secara ekstensif untuk diagnosis tromboemboli vena (VTE) dan digunakan secara rutin untuk indikasi ini. D-dimer juga telah dievaluasi untuk menentukan durasi optimal antikoagulasi pada pasien VTE, untuk mendiagnosis dan memantau koagulasi intravaskula diseminata (DIC), dan untuk mengidentifikasi pasien medis yang berisiko tinggi untuk VTE. Peran D-dimer pada pasien dengan kondisi lain seperti memprediksi risiko stroke pada fibrilasi atrium, mengidentifikasi pasien dengan penyakit arteri koroner atau infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) yang berisiko mengalami kejadian kardiovaskular, atau untuk mengesampingkan diseksi aorta akut yang tidak pasti (Weitz *et al.*, 2017).

b) Struktur dan Sintesis D-dimer

D-dimer adalah produk degradasi larut yang diturunkan dari plasmin dari *cross-linked fibrin*. Pembangkitan D-dimer membutuhkan aktivitas sekuensial 3 enzim, trombin, faktor XIII yang diaktifkan (faktor XIIIa), dan plasmin (Gambar 1). Prosesnya dimulai ketika trombin yang dihasilkan oleh sistem koagulasi mengubah fibrinogen terlarut menjadi monomer fibrin . Setiap molekul fibrinogen adalah dimer simetris yang terdiri dari 3 pasang dari 3 rantai polipeptida yang terjalin , disebut α , β , dan γ , yang memanjang ke lateral dari inti pusat. Rantai disatukan oleh ikatan disulfida sedemikian rupa sehingga molekul fibrinogen terdiri dari domain E pusat yang dihubungkan oleh daerah koil-kumputan ke 2 domain D perifer. Untuk membentuk monomer fibrin, trombin membelah peptida pendek dari NH₂-termini rantai α dan β untuk mengekspos "kenop" di domain E. Kenop dimasukkan ke dalam "lubang" yang sudah ada di domain D, sehingga monomer fibrin secara spontan mempolimerisasi ujung ke ujung dengan cara setengah terhuyung, tumpang tindih untuk membentuk protofibril fibrin untai ganda. Protofibril individu berasosiasi satu sama lain untuk membentuk fibril terdiri dari ratusan helai. Karena monomer dan protofibril terkait secara nonkovalen, jaringan fibrin tidak stabil. Kekuatan fibrin ditingkatkan oleh faktor XIIIa, transglutaminase yang diaktifkan oleh trombin

menghubungkan domain D monomer fibrin yang berdekatan, serta masing-masing rantai- α dari monomer yang berlawanan membentuk D-dimer dan α -polimer. Oleh karena itu, pembentukan *cross-linked fibrin*, substrat untuk pembentukan D-dimer, memerlukan aktivasi koagulasi yang akan menghasilkan trombin, konversi fibrinogen menjadi monomer fibrin, polimerisasi monomer fibrin untuk membentuk polimer fibrin, dan ikatan silang polimer fibrin dengan faktor XIIIa (Weitz *et al.*, 2017).



Gambar 3 Skema Pembentukan D-dimer (Weitz *et al.*, 2017)

D-dimer dihasilkan ketika jaringan fibrin yang terhubung silang mengalami degradasi yang dimediasi oleh plasmin. Proses degradasi dimulai ketika plasminogen yang terikat fibrin diubah menjadi

plasmin oleh aktivator jaringan plasminogen. Sementara plasminogen bersirkulasi dalam plasma, aktivator plasminogen jaringan dilepaskan secara lokal dari sel endotel sebagai respons terhadap cedera. Aktivator plasminogen dan jaringan plasminogen berikatan dengan permukaan fibrin untuk membentuk kompleks terner yang mendorong aktivasi plasminogen. Jadi, pembentukan plasmin terlokalisasi pada fibrin, memastikan bahwa degradasi fibrinogen yang bersirkulasi minimal (Weitz *et al.*, 2017).

Plasmin yang terikat fibrin mendegradasi jaringan fibrin menjadi fragmen yang dapat larut, yang blok pembangunnya adalah (DD) E kompleks yang terdiri dari D-dimer yang dihasilkan dari domain D (DD) bersebelahan yang terhubung silang secara tidak kovalen ke fragmen E. Selanjutnya plasmin-dimediasi proteolisis dari rilis E fragmen itu dari (DD) E kompleks, dan D-dimer kemudian beredar dalam plasma dengan paruh sekitar 8 jam sampai dibersihkan oleh ginjal dan sistem retikuloendotelial. Oleh karena itu, karena hanya dapat dihasilkan ketika ada pembentukan dan degradasi fibrin ikatan silang, D-dimer memberikan penanda global aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolitik, dan berfungsi sebagai penanda tidak langsung dari aktivitas trombotik (Weitz *et al.*, 2017).

c) Metode pemeriksaan D-dimer

Prinsip pemeriksaan D-dimer adalah D-dimer dalam darah utuh atau plasma dideteksi dengan antibodi monoklonal yang mengenali epitop

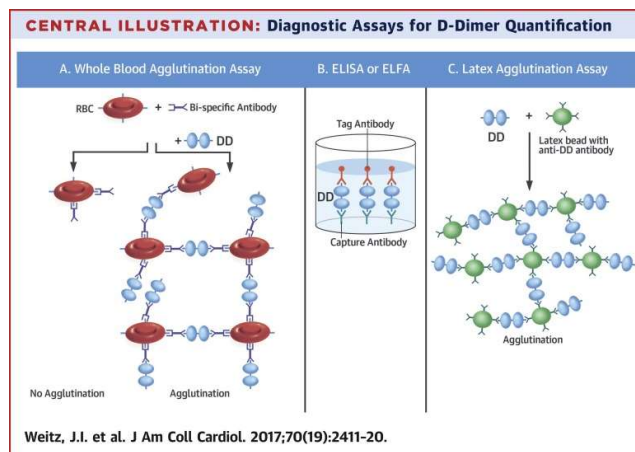
pada D-dimer ikatan silang yang tidak ada dalam domain D fibrinogen dan non-ikatan silang . menurut Rustandi *et al.*, (2018); Weitz *et al.* (2017) berikut adalah macam dari pemeriksaan D-dimer :

Whole-blood agglutination assays menggunakan konjugat antibodi bispesifik dengan tempat pengikatan untuk D-dimer dan antigen membran sel darah merah sehingga aglutinasi sel darah merah terjadi ketika kadar D-dimer meningkat pemeriksaan ini bersifat semikuantitatif dan memberikan hasil positif atau negatif (Weitz *et al.*, 2017).

Uji ELISA , ELFA, atau *aglutinasi lateks* mengukur kadar D-dimer didalam plasma. ELISA dan ELFA mengandalkan penggunaan 2 antibodi monoklonal, satu yang menangkap D-dimer dalam sampel, dan yang kedua berlabel antibodi yang digunakan untuk menandai dan mengukur D-dimer yang ditangkap (Weitz *et al.*, 2017).

Pemeriksaan D-dimer *latex agglutination assays* dengan metode *immunoturbidometric assay*, adalah pemeriksaan mikropartikel otomatis menggunakan cahaya monokromatik yang dilewatkan melalui suspensi lateks mikropartikel dan dilapisi oleh ikatan kovalen dengan antibodi monoklonal spesifik untuk D-dimer. Panjang gelombang cahaya (540 nm) lebih besar dari diameter mikropartikel lateks, sehingga suspensi mikropartikel lateks hanya sedikit menyerap cahaya. Ketika plasma ditambahkan ke suspensi, setiap D-dimer yang terdapat di dalam plasma menyebabkan mikropartikel lateks

menggumpal, menjadi agregat dengan diameter lebih besar dari panjang gelombang cahaya. Hal ini meningkatkan absorbansi cahaya, yang diukur secara fotometrik, dan sebanding dengan jumlah D-dimer ada dalam sampel uji. Kelebihan metode ini adalah biaya yang efektif, relatif cepat untuk dilakukan, dan memiliki sensitivitas sebanding dengan ELISA. Namun, pemeriksaan ini memiliki kelemahan yaitu memerlukan tenaga kerja terlatih (Rustandi *et al.*, 2018)



Gambar 4. Ilustrasi pemeriksaan D-dimer (Weitz *et al.*, 2017)

Pada penelitian ini menggunakan metode pemeriksaan D-dimer *immunoturbidometric assay*, karena metode ini yang digunakan di laboratorium Patologi Klinik RSPAD Gatot Soebroto, Jakarta.

d) Peran pemeriksaan D-dimer

Pengujian D-dimer merupakan bagian integral dari algoritma tervalidasi untuk diagnosis DVT dan emboli paru (PE). Kelainan umum, VTE didiagnosis pada sekitar 1,5 per 1.000 orang setiap tahun. Untuk setiap orang yang didiagnosis dengan VTE, diagnosis dikecualikan pada sekitar 9 orang lainnya. Sekitar dua pertiga dari

pasien ini datang dengan dugaan DVT, sedangkan sisanya datang dengan dugaan PE, dengan atau tanpa DVT terkait. Oleh karena itu, jalur diagnostik yang efisien diperlukan untuk menghindari dilakukannya tes radiologi yang mahal pada semua pasien ini(Weitz *et al.*, 2017).

D-dimer untuk Menentukan Durasi Optimal Terapi Antikoagulasi pada Pasien VTE, durasi optimal pada pasien dengan DVT atau PE pertama yang tidak diprovokasi tidak pasti. Pasien tersebut membutuhkan setidaknya 3 bulan terapi antikoagulan, dan pedoman saat ini menyarankan untuk memperpanjang pengobatan antikoagulasi, asalkan risiko perdarahan tidak tinggi(Weitz *et al.*, 2017).

D-dimer pada pasien DIC ditandai dengan koagulopati konsumtif sebagai hasil dari peningkatan pembentukan trombin dan peningkatan fibrinolisis. DIC dapat mempersulit serangkaian gangguan, dan pasien dengan DIC dapat datang dengan trombosis , perdarahan, atau keduanya tergantung pada penyebab dan luasnya koagulopati (Weitz *et al.*, 2017).

e) Peran Pemeriksaan D-dimer terhadap COVID-19

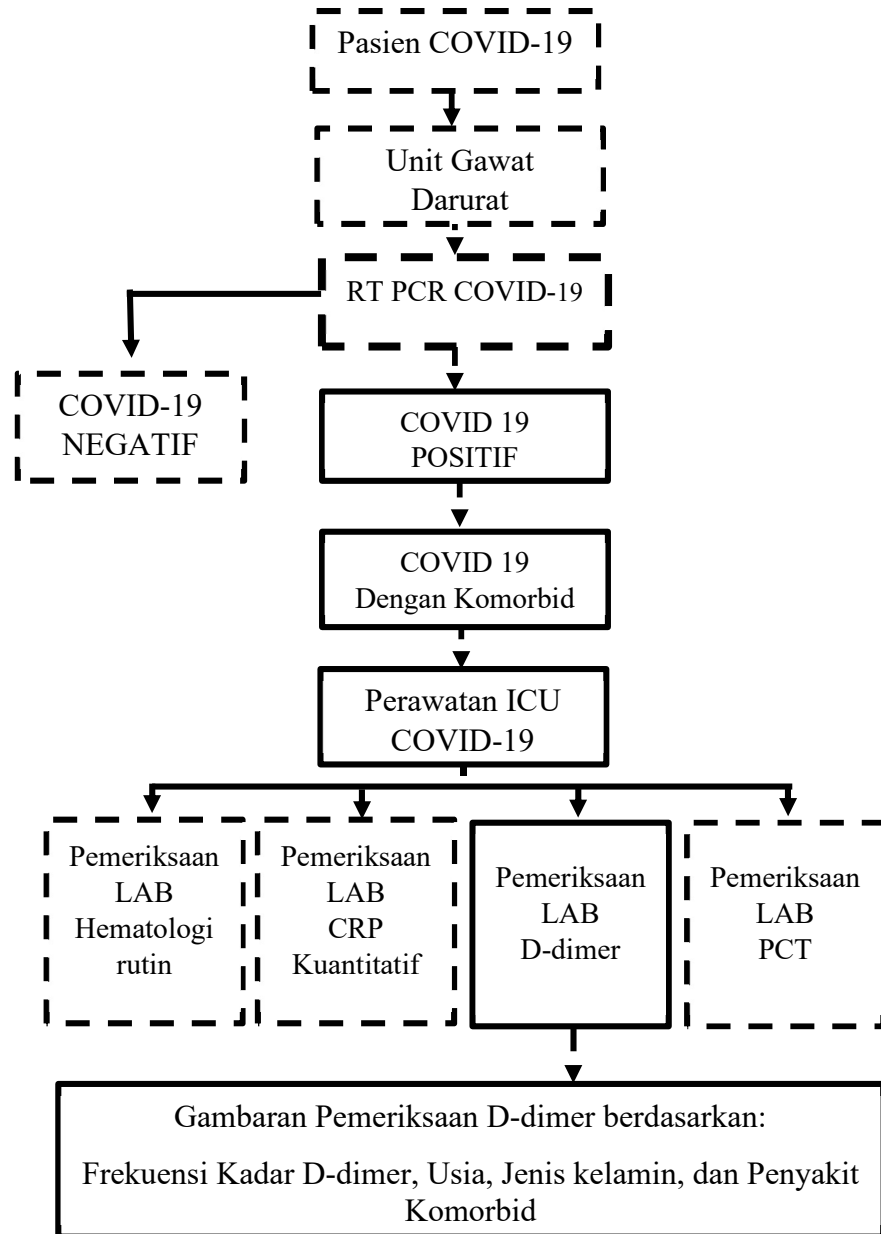
Meningkatnya D-dimer yang sangat tinggi pada pasien COVID-19 disebabkan oleh *fibrinolisis hiperaktif* terkait plasmin. Peningkatan plasmin, adalah ciri umum pada orang dengan kondisi hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular, penyakit serebrovaskular, dan

penyakit ginjal kronis. Orang dengan penyakit tersebut rentan terhadap infeksi COVID-19. Plasmin meningkatkan virulensi dan infektivitas COVID-19 dengan membelah protein lonjakannya (Ji *et al.*, 2020).

Sunggoro *et al.* (2020) mengkonfirmasi Peningkatan kadar D-dimer menjadi suatu penanda trombosis pada pasien COVID-19 Terjadinya trombosis pada COVID-19 disebabkan karena beberapa faktor diantaranya respon imun yang berlebihan, endoteliopati, dan *hiperkoagulabilitas*. D-dimer juga berpotensi digunakan pada pasien COVID-19 untuk diagnosis emboli paru (Cerdà *et al.*, 2020).

Chen *et al.* (2020) melaporkan fitur klinis dan laboratorium penyakit terkait COVID-19 yaitu peningkatan D-dimer sebanyak 36% pada pasien COVID-19. Peningkatan kadar D-dimer selama penyakit terkait COVID-19 telah terbukti dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas yang cukup besar.

2.2 Kerangka Pemikiran

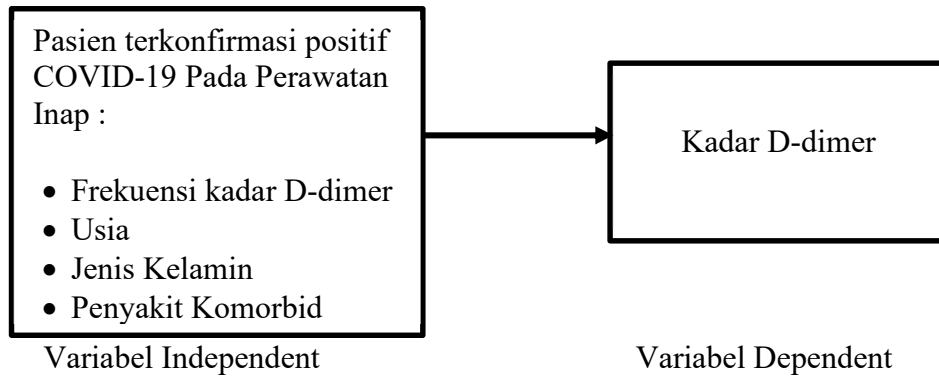


Gambar 5. Kerangka pemikiran

----- : Variabel tidak diteliti

————— : Variabel diteliti

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka konsep