

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar Belakang**

Saat ini dunia termasuk Indonesia sedang menghadapi masalah kesehatan akibat dari pandemi yang sering disebut sebagai *Coronavirus Disease of 2019* (COVID-19). Virus ini akan menyerang bagian pernapasan terutama paru-paru. Virus ini pertama kali ditemukan di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Sejak Desember 2019 jumlah kasus terpapar oleh virus ini terus meningkat dan terus menyebar ke berbagai negara.<sup>1</sup> *World Health Organization* (WHO) mengumumkan COVID-19 sebagai pandemik dan memberi nama virus tersebut *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2).<sup>2</sup> Pada tanggal 15 September 2021, terdapat 219.456.675 kasus dengan 4.547.782 angka mortalitas di seluruh dunia.<sup>3</sup> Di Indonesia sendiri, COVID-19 pertama kali dilaporkan pada tanggal 2 Maret 2020. Pada tanggal 15 September 2021 tercatat 4.178.782 kasus dengan 139.682 angka mortalitas. Sementara itu, di Sumatera Utara, terdapat 102.189 kasus dengan 2.682 kasus kematian.<sup>4</sup>

Virus SARS-CoV-2 ini akan menginfeksi pernapasan manusia dan menimbulkan gejala seperti demam, fatigue, mialgia, batuk, nyeri tenggorokan, pilek, bersin, sesak nafas sampai kematian sehingga dapat diklasifikasikan menjadi gejala ringan, gejala sedang, gejala berat dan gejala kritis.<sup>5</sup> Perberatan gejala dan tingginya angka kematian COVID-19 disebabkan oleh berbagai faktor diantaranya adalah lanjut usia dan adanya penyakit penyerta sebelumnya. Pasien dengan penyakit penyerta lebih mudah tertular COVID-19 dan berkembang menjadi parah serta memburuk secara klinis dibandingkan pasien tanpa penyakit penyerta sebelumnya. Salah satunya adalah hipertensi. Hipertensi adalah salah satu penyakit penyerta yang banyak di temukan pada penderita COVID-19. Dari beberapa penelitian mengatakan bahwa hipertensi memiliki hubungan dengan COVID-19, dimana hipertensi akan memperparah gejala bahkan mempengaruhi hasil pemeriksaan fisik dan penunjang pada pasien yang terpapar COVID-19 bahkan bisa menjadi patogenesis terjadinya infeksi COVID-19.<sup>6</sup>

Berdasarkan Riskesdas 2018 prevalensi hipertensi berdasarkan hasil pengukuran pada penduduk usia 18 tahun sebesar 34,1%, tertinggi di Kalimantan Selatan (44.1%), sedangkan terendah di Papua sebesar (22,2%). Hipertensi terjadi pada kelompok umur 31-44 tahun (31,6%), umur 45-54 tahun (45,3%), umur 55-64 tahun (55,2%).<sup>7</sup> Berdasarkan data Riskesdas Sumatera Utara tahun 2018 jumlah penderita hipertensi mencapai 12.006 dengan yang terdiagnosis oleh dokter 2.284 orang dan pasien yang rutin meminum obat 2512 orang dan sisanya merupakan penderita yang merasa diri sehat dan tidak mengetahui bahwa tekanan darahnya tinggi.<sup>8</sup> Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar penderita hipertensi tidak mengetahui bahwa dirinya hipertensi sehingga tidak mendapatkan pengobatan. Menurut data yang ditemukan oleh Satuan Tugas Penanganan COVID-19 Indonesia pada tanggal 13 Oktober 2020, sebagian besar memiliki penyakit penyerta. Dengan persentase terbanyak yaitu hipertensi sebesar 50,5% dengan presentase kematian sebesar 13,2%.<sup>7</sup>

Sebagian besar pasien dengan komorbid hipertensi akan mengalami perberatan gejala dikarenakan virus ini akan mengikat angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) yang ada di paru kemudian penetrasi ke dalam sel, penggunaan obat anti hipertensi *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI) dan *Angiotensin Reseptor Blockers* (ARBs) dalam mengontrol hipertensi, masih belum jelas apakah akan bermanfaat atau malah memberikan dampak yang buruk, karena dari beberapa penelitian menjelaskan bahwa ACEI dan ARB dapat meningkatkan ACE2. Pada pasien dengan hipertensi, mekanisme terjadinya hipertensi berhubungan dengan meningkatnya ACE sehingga diprediksi dapat meningkatkan jumlah virus yang masuk ke dalam sel.<sup>9</sup>

Untuk mengetahui seberapa tinggi virus yang masuk dan menentukan prognosis dari pasien maka beberapa pemeriksaan pun dilakukan. Salah satunya, Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) merupakan hasil pembagian neutrofil dan limfosit. Pemeriksaan ini dilakukan sebagai penanda adanya inflamasi sistemik. Respon inflamasi yang berat akan menyebabkan respon imun adaptif yang lemah, hal ini menyebabkan ketidakseimbangan dari respon imun. Oleh karena itu, semakin tinggi RNL maka semakin tinggi inflamasi yang disebabkan oleh virus di dalam

tubuh.<sup>10</sup> Pada penelitian sebelumnya, RNL dapat meningkat hingga diangka 4,85-88,09 (1,55-28,14 kali lebih tinggi dari nilai normal) pada pasien COVID-19 dengan hipertensi.<sup>11</sup> Selanjutnya, pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP) merupakan protein fase akut yang disintesis oleh sel hepatosit. Sama halnya dengan RNL, CRP merupakan tanda terjadinya peradangan. Sehingga, apabila terjadi hiperinflamasi akibat virus ini akan terjadi peningkatan nilai CRP.<sup>10</sup> Pada penelitian sebelumnya, CRP dapat meningkat hingga diangka 11,4-101,4 mg/L (1,14-10,14 kali lebih tinggi dari nilai normal) pada pasien COVID-19 dengan hipertensi.<sup>12</sup> Selanjutnya, pemeriksaan d-Dimer merupakan protein yang membantu pembekuan darah. Pada peradangan sistemik dan badai sitokin akibat virus ini akan menyebabkan terganggunya pembekuan darah. Pemeriksaan ini dapat memprediksi terjadinya pembekuan darah yang tidak normal yang dapat menyebabkan penggumpalan darah dan memperberat kondisi pasien.<sup>13</sup> Pada penelitian sebelumnya, d-Dimer dapat meningkat hingga diangka 560-3960 g/ml (1,4-9,9 kali lebih tinggi dari nilai normal) pada penderita COVID-19 dengan hipertensi.<sup>12</sup> Yang terakhir, pemeriksaan CT-Scan toraks, pemeriksaan pencitraan ini dilakukan untuk mendeteksi permukaan paru-paru yang tidak normal sebagai akibat dari infeksi virus ini. Virus SARS-CoV-2 ini secara spesifik akan menyerang paru-paru.<sup>5</sup> Pada penelitian sebelumnya, menyatakan bahwa 75% pasien COVID-19 dengan hipertensi didapati hasil CT-Scan yang abnormal secara signifikan.<sup>14</sup> Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran tingkat keparahan gejala, Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL), *C-Reactive Protein* (CRP), D-Dimer dan CT-Scan pada penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi yang dirawat di Murni Teguh Memorial Hospital pada Tahun 2020.

## 1.2. Rumusan Masalah

Bagaimanakah gambaran tingkat keparahan gejala, Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL), *C-Reactive Protein* (CRP), D-Dimer dan CT-Scan pada penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi yang dirawat di Murni Teguh Memorial Hospital pada Tahun 2020?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui gambaran tingkat keparahan gejala, Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL), *C-Reactive Protein* (CRP), D-Dimer dan CT-Scan pada penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi yang dirawat di Murni Teguh Memorial Hospital pada Tahun 2020

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui karakteristik umur dan jenis kelamin pada pasien COVID-19 dengan hipertensi di Murni Teguh Memorial Hospital pada Tahun 2020.
2. Untuk mengetahui gambaran tingkat keparahan gejala pada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi di Murni Teguh Memorial Hospital pada Tahun 2020.
3. Untuk mengetahui gambaran hasil pemeriksaan Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) pada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi di Murni Teguh Memorial Hospital pada Tahun 2020.
4. Untuk mengetahui gambaran hasil pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP) pada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi di Murni Teguh Memorial Hospital pada Tahun 2020.
5. Untuk mengetahui gambaran hasil pemeriksaan D-Dimer pada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi di Murni Teguh Memorial Hospital pada Tahun 2020.
6. Untuk mengetahui gambaran hasil CT-Scan pada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi di Murni Teguh Memorial Hospital pada Tahun 2020.
7. Untuk mengetahui gambaran tingkat keparahan gejala berdasarkan Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL), *C-Reactive Protein* (CRP), D-Dimer dan CT-Scan pada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi di Murni Teguh Memorial Hospital pada Tahun 2020.

#### 1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat untuk:

a. Akademik atau ilmiah

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan peneliti mengenai tingkat keparahan gejala, Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL), *C-Reactive Protein* (CRP), D-Dimer dan CT-Scan pada penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi.

b. Pelayanan Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai keparahan gejala dan faktor yang mempengaruhinya sehingga masyarakat lebih peduli terhadap kesehatan.

c. Pengembangan penelitian

Hasil penulisan ini diharapkan dapat menjadi dasar atau sumber bacaan bagi peneliti selanjutnya berupa hubungan tingkat keparahan gejala dengan Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL), *C-Reactive Protein* (CRP), D-Dimer dan CT-Scan pada pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

##### 2.1.1. Definisi

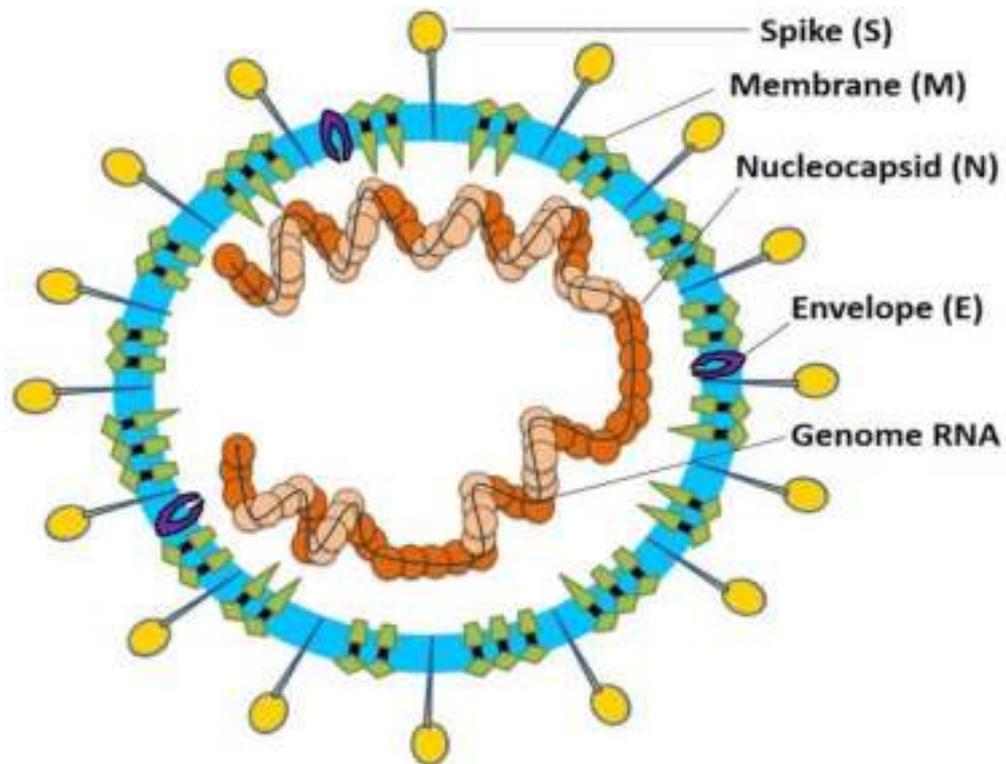
*Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), yang dapat menimbulkan gejala berupa infeksi saluran napas, mulai flu biasa hingga penyakit yang serius seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan Sindrom Pernapasan Akut Berat / *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS).<sup>15</sup>

Penyakit ini pertama kali dilaporkan di Wuhan, Provinsi Hubei pada tanggal 18 Desember 2019 hingga 29 Desember 2019 dan menyebar ke beberapa negara hingga sekarang ini.<sup>5</sup>

##### 2.1.2. Etiologi

Penyebab terjadinya COVID-19 adalah suatu virus yang tergolong dalam famili *coronavirus* dan tergolong ordo *Nidovirales*, keluarga *Coronaviridae*. Dimana ciri ciri dari *coronavirus* yaitu: RNA strain positif tunggal, berkapsul dan tidak bersegmen serta terdiri dari 4 struktur protein utama yaitu: protein N (nukleokapsid), glikoprotein M (membrane), glikoprotein spike S (spike), protein E (selubung).<sup>1</sup> (Gambar 2.1)

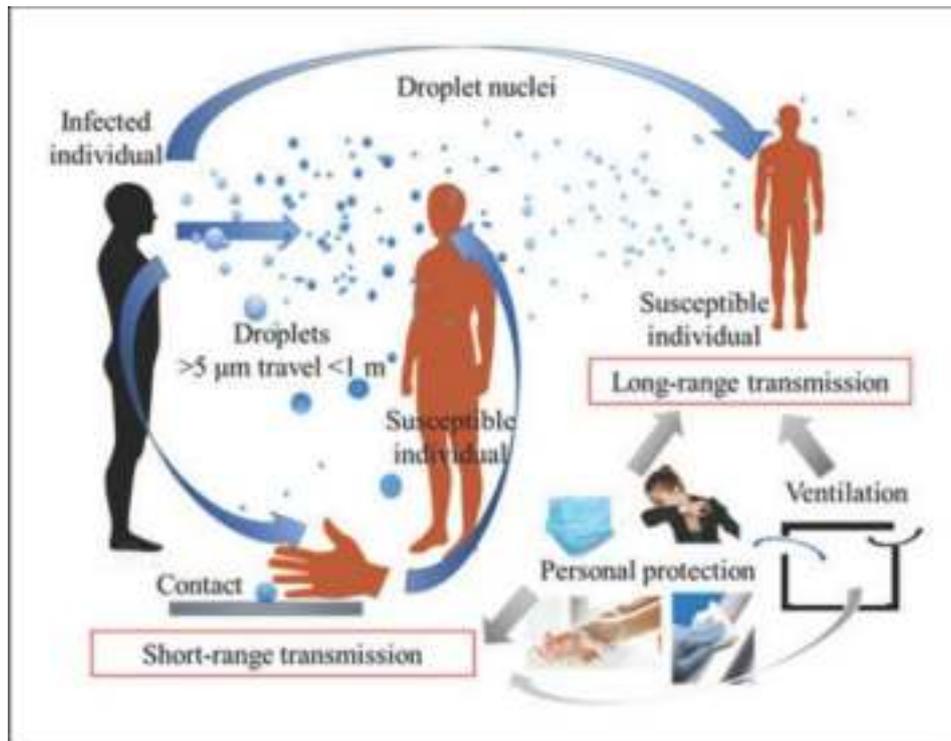
Terdapat 4 genus yaitu *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus* dan *deltacoronavirus*. *Coronavirus* yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus *betacoronavirus* yang berbentuk bundar dengan beberapa pleomorfik dan berdiameter 60-140 nm. Hasil filogenetik menunjukkan bahwa virus ini terdapat dalam subgenus yang sama dengan wabah SARS pada tahun 2002-2004 lalu, yang disebut *sarbecovirus*. Dengan begitu, International Committee on Taxonomy of Virus memberikan nama *coronavirus* sebagai SARS-CoV-2.<sup>16</sup>



Gambar 2.1. Model 3-D dari virion SARS-CoV-2 dan diagram skematik protein dan genom strukturalnya.<sup>1</sup>

### 2.1.3. Penularan

Resiko penularan tertinggi coronavirus yaitu menyebar melalui droplet saat cipratan air liur atau lendir dari batuk dan bersin masuk ke dalam tubuh orang lain melalui mata, hidung atau mulut dengan masa inkubasi antara 1 sampai 14 hari. COVID-19 ditularkan dari orang yang bergejala ke orang lain yang berada dekat dengannya. Droplet merupakan partikel berisi air dengan diameter  $> 5-10$  m. Penularan ini terjadi jika seseorang berada pada jarak kurang dari 1 meter dengan seseorang yang bergejala (misalnya bersin).<sup>17</sup> (Gambar 2.2)



Gambar 2.2. Transmisi droplet.<sup>17</sup>

Tidak hanya itu virus ini juga dapat menyebar melalui kontak dengan benda yang terkontaminasi. Lamanya coronavirus bertahan, bergantung pada kondisi kondisi tertentu. Penelitian menunjukkan bahwa virus ini dapat bertahan selama kurang dari 24 jam pada kardus, dapat bertahan selama 72 jam pada permukaan plastik dan *stainless steel*, kurang dari 4 jam pada tembaga, dan sangat sensitif dengan sinar ultraviolet dan panas.<sup>18</sup> Oleh karena itu, penularan COVID-19 dapat terjadi melalui kontak langsung dengan orang yang terinfeksi dan kontak tidak langsung dengan permukaan benda yang digunakan pada orang yang terinfeksi.

Virus ini juga terbukti menginfeksi saluran cerna berdasarkan hasil biopsi pada sel epitel gaster, duodenum, dan rektum. Virus dapat terdeteksi di feses, bahkan ada 23% pasien yang dilaporkan virusnya tetap terdeteksi dalam feses walaupun sudah tak terdeteksi pada sampel saluran napas. Kedua fakta ini menguatkan dugaan kemungkinan transmisi secara fekal-oral.<sup>19</sup>

#### 2.1.4. Faktor Risiko

##### 1. Karakteristik Individu

###### a. Umur

Beberapa jurnal menunjukkan bahwa pasien dengan umur > 60 tahun beresiko 9,3 kali lebih besar terkena COVID-19 dibandingkan pasien dengan umur dibawah 60 tahun.<sup>6</sup> Faktor umur yang ada kaitannya dengan COVID 19 karena orang yang lanjut usia adanya proses degeneratif anatomi dan fisiologi tubuh sehingga rentan terhadap penyakit, imunitas yang menurun, ditambah seseorang yang mengidap penyakit penyerta akan menyebabkan kondisi tubuhnya lemah sehingga mudah terinfeksi COVID 19.

###### b. Jenis Kelamin

Beberapa jurnal menunjukkan bahwa laki-laki 7 kali lebih beresiko terkena COVID-19 dibandingkan dengan pasien wanita.<sup>6</sup> Hal ini disebabkan karena hormon progesteron pada wanita berperan sebagai imunitas bawaan dan adaptif dan juga laki laki dengan faktor pekerjaan yang lebih sering keluar rumah sehingga lebih rentan terpapar COVID-19.<sup>20</sup>

##### 2. Infeksi Nosokomial dari penderita dan staf Rumah Sakit<sup>21</sup>

##### 3. Penyakit Komorbid Hipertensi

Beberapa literatur menunjukkan bahwa pasien dengan riwayat hipertensi 2 kali lebih beresiko terkena COVID-19 dibandingkan dengan pasien tanpa riwayat hipertensi.<sup>6</sup> Pernyataan ini dikarenakan oleh konsumsi obat ACE *inhibitor* dan ARB sebagai intervensi obat hipertensi ternyata dapat memperparah COVID 19.<sup>22</sup>

##### 4. Penyakit Komorbid Diabetes Melitus

Beberapa jurnal menunjukkan bahwa pasien dengan riwayat DM 1,8 kali lebih beresiko terkena COVID-19 dibandingkan dengan pasien tanpa riwayat DM.<sup>6</sup> Hal ini disebabkan oleh banyaknya sekresi hormon

hiperglikemi seperti katekolamin dan glukokortikoid dan menjadi tidak terkontrol yang akan menyebabkan peradangan sitokin yang berakibat kerusakan multiorgan.<sup>20,23</sup>

#### 5. Penyakit Komorbid Paru Obstruktif Kronik

Beberapa literatur menunjukkan bahwa pasien dengan riwayat PPOK 1,3 kali beresiko terkena COVID-19 dibandingkan dengan pasien tanpa riwayat PPOK.<sup>6</sup> Hal ini disebabkan pada penderita PPOK memerlukan pengobatan PPOK akan membutuhkan ACE dan ARB sebagai perlindungan fisiologis pada paru paru akan tetapi obat tersebut akan memicu masuknya SARS-CoV-2.<sup>22</sup>

#### 2.1.5. Tanda dan Gejala

1. Gejala yang paling umum:
  - a. Demam.
  - b. Batuk kering.
  - c. Kelelahan.
2. Gejala yang tidak umum:
  - a. Rasa tidak nyaman dan nyeri.
  - b. Nyeri tenggorokan.
  - c. Diare.
  - d. Konjungtivitis (mata merah).
  - e. Sakit kepala.
  - f. Hilangnya indera perasa atau penciuman.
  - g. Ruam pada kulit, atau perubahan warna pada jari tangan atau jari kaki.
3. Gejala serius:
  - a. Kesulitan bernapas atau sesak napas.
  - b. Nyeri dada atau rasa tertekan pada dada.
  - c. Hilangnya kemampuan berbicara atau bergerak.

Rata-rata gejala akan muncul 5–6 hari setelah seseorang pertama kali terinfeksi virus ini, tetapi bisa juga 14 hari setelah terinfeksi.<sup>24</sup>

### 2.1.6. Patogenesis SARS-CoV

Infeksi CoV terjadi bila ada interaksi reseptor dengan protein S dari virus. Reseptor SARS-CoV adalah *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2). Dimana infeksi virus tertinggi ada pada hari ke-10 setelah timbul tanda dan gejala pada organ respirasi. ACE2 yang mengalami penurunan akan memproduksi angiotensin II yang berlebih sehingga meningkatkan permeabilitas vaskular paru dan menyebabkan kerusakan dan gejala pada paru.

Virus yang menempel pada reseptor akan masuk ke dalam sel inang secara fusi melalui membran sel inang, kemudian RNA virus akan melepaskan selubungnya mulai melakukan translasi di retikulum endoplasma yang menghasilkan protein struktural dan non-struktural, kemudian akan dikemas menjadi virus yang matang dan dilepaskan dari sel melalui fusi ke membran plasma. Setelah virus masuk ke dalam sel target paru maka akan terjadi kerusakan sel dengan menarik sel-sel inflamasi seperti monosit, makrofag, dan neutrofil yang akan teraktivasi dan mengeluarkan sitokin pro-inflamasi dan kemokin. Hal tersebut akan menyebabkan hipersitokinemia atau yang disebut juga badai sitokin.

Sementara peningkatan ekspresi gen IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , dan IFN- *stimulated genes* (ISG) akan menyebabkan gejala sisa pada infeksi SARS-CoV dengan perlambatan ekspresi gen IFN tipe I. Hal ini akan menyebabkan membludaknya replikasi virus dan memperparah akumulasi monosit/makrofag, peningkatan kadar sitokin/kemokin di paru, permeabilitas vaskular yang meningkat, dan mengganggu respons sel T spesifik terhadap virus. Sehingga, virus akan bereplikasi dan menyebar dengan cepat di saluran pernapasan.<sup>1,5,9</sup>

### 2.1.7. Penegakan Diagnosa

Diagnosa pada pasien COVID-19 ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.

#### 1. Anamnesis

- a. Pasien dengan gejala yaitu : demam, batuk, pilek, nyeri tenggorokan.

- b. Memiliki riwayat perjalanan atau tinggal di luar negeri yang melaporkan transmisi lokal dalam 14 hari terakhir sebelum timbul gejala.
- c. Memiliki riwayat perjalanan atau tinggal di area transmisi lokal COVID-19 di Indonesia dalam 14 hari terakhir sebelum timbul gejala.
- d. Riwayat kontak dengan pasien konfirmasi atau probabel COVID-19 dalam 14 hari terakhir sebelum timbul gejala.

## 2. Pemeriksaan fisik

- a. Kesadaran kompos mentis atau penurunan kesadaran yang tidak membutuhkan ventilator.
- b. Tanda vital: frekuensi nadi meningkat, frekuensi napas meningkat, tekanan darah normal atau menurun, suhu tubuh meningkat  $> 38^{\circ}\text{C}$ .
- c. Dapat disertai retraksi otot pernapasan.
- d. Pemeriksaan fisis paru didapatkan inspeksi dapat tidak simetris statis dan dinamis, fremitus mengeras, redup pada daerah konsolidasi, suara napas bronkovesikuler atau bronkial, ronki kasar.

## 3. Pemeriksaan Penunjang

### a. Pemeriksaan Antigen-Antibodi

Ada beberapa perusahaan yang menyatakan telah mengembangkan uji serologi SARS-CoV-2, namun hingga saat ini belum banyak artikel hasil penelitian alat uji serologi yang dipublikasikan. Salah satu kelemahan utama dalam melakukan uji diagnostik tes ini adalah memastikan negatif palsu.

Selain itu perlu mempertimbangkan onset paparan dan durasi gejala sebelum memutuskan pemeriksaan serologi. IgM dan IgA dilaporkan terdeteksi mulai hari 3-6 setelah onset gejala, sementara IgG mulai hari 10-18 setelah onset gejala.<sup>25</sup> Akan tetapi WHO tidak merekomendasikan pemeriksaan ini sebagai dasar diagnosis utama.<sup>26</sup>

Pasien negatif serologi masih perlu observasi dan diperiksa ulang bila dianggap ada faktor risiko tertular.

b. Pemeriksaan Virologi

Metode yang menjadi gold standard untuk menegakkan diagnosa dari COVID-19 adalah *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR). Sampel dikatakan positif bila rRT-PCR positif pada minimal dua target genom (N,E,S, ataupun RdRp) yang spesifik SARS-CoV-2 atau rRt-PCR positif betacoronavirus, ditunjang dengan hasil sequencing sebagian atau seluruh genom virus yang sesuai dengan SARS-COV-2.<sup>26</sup>

Untuk sampel pemeriksaan rRT-PCT disarankan pada bagian saluran pernafasan atas, dan untuk pernafasan bawah disarankan untuk pasien dengan batuk yang produktif. Swab nasopharyngeal, swab orofaryngeal, aspirasi hidung. Untuk sampel pada bagian saluran nafas bawah dahak, cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL) dan aspirasi trakea.<sup>27</sup>

Untuk virus load yang terdeteksi tergantung pada onset penyakit. Untuk 14 hari pertama, SARS-CoV-2 dapat lebih terdeteksi di dahak diikuti swab pada hidung, sedangkan untuk swab pada tenggorokan, 8 hari setelah onset gejala tidak dapat lagi digunakan untuk mendeteksi SARS-CoV-2.<sup>28</sup>

c. CT-Scan

Diberbagai negara computed tomography (CT) scan digunakan sebagai diagnostik awal COVID-19, seringkali dikarenakan kurangnya alat diagnostik. Gambar CT-scan akan dianalisa oleh radiologis untuk melihat gambaran yang tidak normal untuk mengarahkan diagnosa.

Gambaran CT-Scan pada COVID-19 berbeda tergantung pada derajat keparahan dan onset gejala.<sup>29</sup>

- i. Pasien asimtomatis : ditemukan unilateral, multifokal dengan gambaran predominan ground-glass.

- ii. Satu minggu setelah onset gejala : Lesi bilateral dan difus dengan gambaran predominan ground-glass. Efusi pleura 5%, limfadenopati 10%.
- iii. Dua minggu setelah onset gejala : Gambaran predominan ground-glass dengan konsolidasi.
- iv. Tiga minggu setelah onset gejala : Gambaran predominan ground-glass dan pola retikular. Terdapat penebalan pleura, efusi pleura dan limfadenopati.

d. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium lain seperti hematologi rutin, hitung jenis, fungsi ginjal, elektrolit, analisis gas darah, hemostatis, laktat dan prokalsitonon dapat dikerjakan sesuai dengan indikasi. Pemeriksaan laboratorium yang paling sering ditemukan pada pasien COVID-19 adalah *lymphocytopenia*, peningkatan kadar *C-reactive protein* peningkatan rasio sedimentasi eritrosit.<sup>30</sup>

## 2.2. Hipertensi dan COVID-19

Peran RAS dalam homeostasis sistem kardiovaskuler, tekanan darah, serta keseimbangan cairan dan elektrolit sudah diketahui sejak lama. Aktivasi sistem ini secara terus-menerus akan membentuk angiotensin II. Angiotensin II dapat menyebabkan vasokonstriksi, peningkatan aldosteron, dan retensi cairan yang akhirnya mengakibatkan hipertensi. Angiotensin II terbentuk dari angiotensin I karena adanya peran angiotensin converting enzyme (ACE).<sup>31</sup>

*Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2)* merupakan anggota baru dari RAS. Penemuan ACE 2 awalnya pada endotelium jantung dan sel epitel tubulus ginjal. Penelitian mengenai metode *Polymerase Chain Reaction (PCR)* menunjukkan bahwa ekspresi gen ACE 2 juga terdapat di jantung dan pembuluh darah. ACE 2 juga secara langsung mengubah angiotensin II yang merupakan vasokonstriktor kuat menjadi angiotensin 1-7. Dengan demikian, ACE 2 dapat menghilangkan fungsi ACE dengan mengubah angiotensin II menjadi angiotensin

1-7 sehingga ACE 2 berpotensi sebagai kardio protektif dan renal protektif untuk hipertensi.<sup>32-34</sup>

Peran ACE 2 mengubah Angiotensin I menjadi angiotensin 1-9 dan angiotensin II menjadi angiotensin 1-7 menunjukkan adanya peran penting ACE 2 untuk mencegah akumulasi Angiotensin II. *Angiotensin Converting Enzyme* dan ACE 2 memiliki fungsi yang saling bertolak-belakang dan saling menetralkan satu sama lain serta memiliki peran regulasi terhadap tingkat pembentukan peptida angiotensin dan didegradasikan secara seimbang. Dengan menghambat aksi ACE dalam pembentukan Angiotensin II, ACE 2 dapat berperan untuk mempertahankan keseimbangan RAS.<sup>31</sup>

Selain berperan penting dalam mempertahankan keseimbangan RAS, ACE 2 juga berperan sebagai reseptor fungsional coronavirus yang dapat mengikat protein spike permukaan virus secara langsung. SARS-CoV-2 memasuki sel inang melalui reseptor ACE2 yang banyak terdapat di paru-paru.<sup>35</sup>

Peningkatan aktivitas atau ekspresi dari ACE 2 salah satunya dapat disebabkan oleh hipertensi.<sup>36</sup> Sehingga, Pasien dengan komorbid hipertensi lebih rentan terinfeksi SARS-CoV-2 dan dapat mengalami manifestasi klinis yang lebih berat diduga karena berhubungan dengan meningkatnya ekspresi ACE2 pada komorbid hipertensi dibandingkan pasien tanpa komorbid hipertensi.<sup>37</sup>

### 2.3. Tingkat Keparahan Gejala

Gejala yang ditimbulkan oleh COVID-19 biasanya akan timbul 2-7 hari atau sesudah masa inkubasi. Tergantung status imun seseorang. Pembagian tingkat keparahan gejala dapat dilihat pada tabel 2.1 berikut.

Tabel 2.1. Kriteria Tingkat Keparahan Gejala pada Pasien COVID-19.<sup>38</sup>

Kriteria Gejala	Manifestasi Klinis	Penjelasan
Gejala Ringan	Sakit ringan tanpa komplikasi	Pasien merasakan gejala yang tidak spesifik. Meliputi: demam, batuk, sakit kepala, nyeri otot, malaise.

Gejala Sedang	Pneumonia ringan	<p>Gejala pneumonia pada pasien remaja atau dewasa yaitu : demam, batuk dan sesak nafas</p> <p>Gejala pneumonia pada anak : kesulitan bernapas, napas cepat.</p>
Gejala berat	Pneumonia berat/ ISPA berat	<p>Gejala pneumonia berat pada dewasa yaitu: demam dengan infeksi saluran napas, ditambah dengan salah satu gejala berikut: frekuensi napas &gt;30x/ menit, distres pernapasan berat, dan penurunan saturasi oksigen.</p> <p>Gejala pneumonia berat pada anak yaitu: batuk atau kesulitan bernafas ditambah dengan salah satu dari gejala berikut: sianosis sentral, penurunan saturasi oksigen, distres pernapasan, letargi, kejang dan penurunan kesadaran.</p>

Gejala Kritis	<i>Acute Respiratory Syndrome</i>	Terjadi perburukan gejala dalam waktu satu minggu. Pada Pencitraan dada ditemukan opasitas bilateral, efusi pleura, kolaps paru dan terjadinya edema yang bukan akibat jantung maupun kelebihan cairan.
---------------	-----------------------------------	--

#### 2.4. Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dan COVID-19

RNL atau rasio neutrophil dan limfosit adalah hasil pembagian dari jumlah neutrophil dan limfosit. Juga, pemeriksaan yang biasa dilakukan sebagai penanda adanya inflamasi sistemik. Belakangan ini juga dipakai sebagai penentu prognosis dari pasien pneumonia oleh karena virus. Nilai normal RNL yaitu kurang dari 3,13.<sup>39</sup>

Pada pasien COVID-19 dengan gejala berat dapat mengalami respon imun yang terganggu, hal ini dapat menyebabkan adanya hiperinflamasi dari virus. Oleh karena itu, pasien-pasien dengan gejala COVID-19 yang berat harus diperiksa parameter laboratorium untuk penanda hiperinflamasi untuk memperbaiki angka mortalitas.<sup>40</sup>

Inflamasi disebabkan salah satunya oleh karena infeksi. Respon inflamasi yang berat berkontribusi pada respon imun adaptif yang lemah, dengan demikian hal ini menyebabkan ketidakseimbangan dari respon imun. Oleh karena itu, biomarker yang berada di sirkulasi dapat mempresentasikan status inflamasi dan imun yang dapat berguna sebagai prediktor yang potensial dalam prognosis dari pasien COVID-19 sehingga semakin berat gejala dari pasien atau prognosis pasien maka nilai RNL juga akan semakin meningkat.<sup>11</sup>

## 2.5. *C-Reactive Protein (CRP) dan COVID-19*

CRP adalah suatu protein pentamerik yang di sintesis oleh sel hepatosit hati, yaitu pemeriksaan untuk mengetahui kadar protein C reaktif dalam darah. CRP merupakan protein fase akut, sehingga bila terjadi peradangan atau inflamasi, maka kadarnya akan meningkat. Nilai normal dari C-Reactive Protein adalah <20 mg/dl.<sup>39</sup>

Pada infeksi karena virus terutama COVID-19, maka kadar CRP meningkat lebih dari 10 mg/ L (CRP > 10 mg/ L) dikarenakan COVID-19 dapat memicu hiperinflamasi dan juga badai sitokin. Pada penderita COVID-19, peningkatan CRP berkorelasi dengan kerusakan di paru, sehingga CRP dapat menjadi indikator penting untuk memprediksi keparahan dan kematian pada penderita COVID-19 yang di rawat di Rumah Sakit.<sup>41</sup>

## 2.6. *D-Dimer dan COVID-19*

D-dimer adalah fragmen protein yang membantu proses pembekuan atau penggumpalan darah. Proses ini umumnya terjadi saat bagian tubuh terdapat luka untuk menghentikan perdarahan. Jika perdarahan berhenti, pembekuan pun akan dipecah. Beberapa zat sisa, termasuk D-Dimer, akan ada di dalam darah. Zat sisa ini biasanya akan hilang dengan sendirinya seiring berjalannya waktu.<sup>42</sup>

Namun, kadar D-dimer dalam darah juga bisa tinggi pada kondisi tertentu, seperti: gangguan pembekuan darah. Pemeriksaan D-dimer dilakukan dengan mengambil sampel darah untuk memberi gambaran ada atau tidaknya penggumpalan di dalam darah. Adapun nilai normal D-dimer adalah < 500 g/ml. Peningkatan kadar D-dimer dalam darah dapat mengidentifikasi terjadinya pembekuan darah aktif yang mungkin tidak normal.<sup>43</sup>

Peradangan sistemik dan badai sitokin yang ditimbulkan oleh SARS-CoV-2 dapat menyebabkan gangguan pembekuan darah yang akan meningkatnya jumlah D-dimer. Semakin tinggi nilai d-dimer maka semakin tinggi juga resiko pasien COVID-19 akan mengalami sumbatan pembuluh darah akibat penggumpalan darah.<sup>44</sup>

## 2.7. *Computerised Tomography Scan (CT-Scan) dan COVID-19*

CT-Scan adalah prosedur yang menggunakan kombinasi teknologi teknologi foto rontgen atau sinar-X dan sistem komputer khusus untuk melihat kondisi dalam tubuh dari berbagai sisi. pemeriksaan CT-scan pada dada umumnya bertujuan mendeteksi tanda dan gejala penyakit yang berkaitan dengan jantung dan paru.<sup>45</sup>

Virus corona secara spesifik menyerang paru-paru. Sehingga diperlukannya pemeriksaan pencitraan paru agar dapat menentukan pengobatan serta prognosis dari pasien. Maka dari pemeriksaan CT scan paru, akan ditemukan *ground-glass opacification/opacity* (GGO), yakni bercak atau bintik putih yang buram dan menggumpal. GGO menandakan adanya abnormalitas pada paru seseorang

Pada GGO akan dijumpai area yang berwarna putih atau abu-abu yang normalnya akan ditemukan berwarna hitam. Hal ini menunjukkan bahwa jaringan paru pada pasien COVID-19 mengalami pepadatan jaringan. Penyebab pepadatan jaringan ini adalah ruang udara terisi cairan atau jaringan, dinding alveoli menebal.

COVID-19 juga dapat menyebabkan penebalan dari septal interlobular (*interlobular septal thickening*) atau mungkin *crazy paving pattern* yang menandai adanya kombinasi dari ground glass opacities dan penebalan septum interlobular yang menyerupai pola batu pada hasil CT-Scan. Serta, *reverse halo sign* berupa konsolidasi perifer yang mengelilingi suatu GGO.<sup>46</sup>

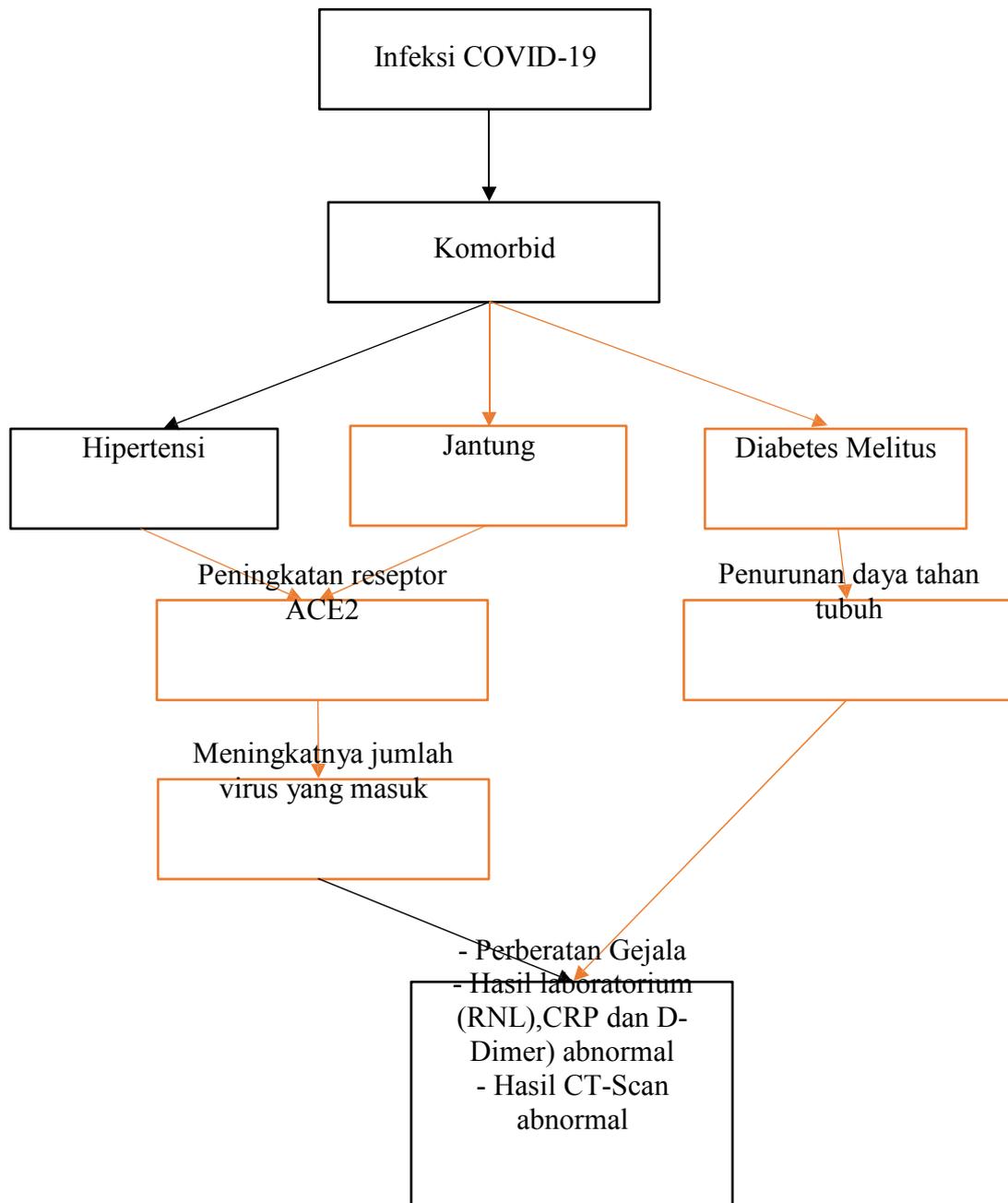
Kategori untuk menilai keterlibatan paru-paru pada pasien COVID-19 yang dinamakan dengan klasifikasi system CO-RADS (*The COVID-19 Reporting and Data System*) dapat dilihat pada tabel 2.2 berikut.

Tabel 2.2. Klasifikasi CT-Scan Toraks pada Pasien COVID-19.<sup>47</sup>

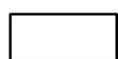
Klasifikasi	Level Kecurigaan Keterlibatan paru pada COVID-19	Keterangan
CO-RADS 0	Tidak bisa ditafsirkan	Scan secara teknis tidak cukup untuk menetapkan skor
CO-RADS 1	Sangat rendah / <i>No</i>	Normal atau non-infeksius Penjelasan: Gambaran CT-scan normal atau ada temuan yang menunjukkan penyakit tudaj menular seperti gagal jantung kongesti atau keganasan
CO-RADS 2	Rendah / <i>Low</i>	Gambaran sesuai dengan infeksi lain, tetapi bukan COVID-19 Penjelasan: Tingkat kecurigaan infeksi COVID-19 sangat rendah. Temuan konsisten dengan infeksi lain seperti: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bronkiolitis tipikal</li> <li>2. Penebalan dinding bronkus</li> <li>3. Bronkiektasis</li> </ol> Tidak ada gejala khas COVID-19 berupa gambaran <i>ground glass opacities</i> (GGO)
CO-RADS 3	Samar-samar / <i>Indeterminate</i>	Gambaran yang kompatibel dengan COVID-19 tetapi juga dengan penyakit lain Penjelasan: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bronkopneumonia yang luas</li> </ol>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>2. Pneumonia lobar</li> <li>3. Emboli septik yang disertai dengan <i>ground glass opacities</i></li> </ul>
CO-RADS 4	Tinggi / <i>High</i>	<p>Curiga COVID-19</p> <p>Penjelasan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Unilateral ground glass opacities</i></li> <li>2. Konsolidasi multifokal tanpa penemuan khas lainnya</li> <li>3. Temuan yang mencurigakan dari COVID-19 dengan penyakit paru lainnya yang menyertai</li> </ul>
CO-RADS 5	Sangat tinggi / <i>Very high</i>	<p>Tipikal COVID-19</p> <p>Penjelasan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5. <i>Ground glass opacities</i> (GGO) dan konsolidasi multifokal, distribusi predominan di perifer dan dibasal paru</li> <li>6. Penebalan vaskular</li> <li>7. <i>Interlobular septal thickening</i></li> <li>8. <i>Crazy paving pattern</i></li> <li>9. <i>Reverse halo sign</i></li> </ul>
CO-RADS 6	Terbukti / <i>Proven</i>	<p>Pasien dengan RT-PCR positif dengan gambaran tipikal COVID-19 berupa <i>ground glass opacities</i> (GGO) bilateral disertai tanda khas lainnya.</p>

## 2.8. Kerangka Teori



Keterangan:

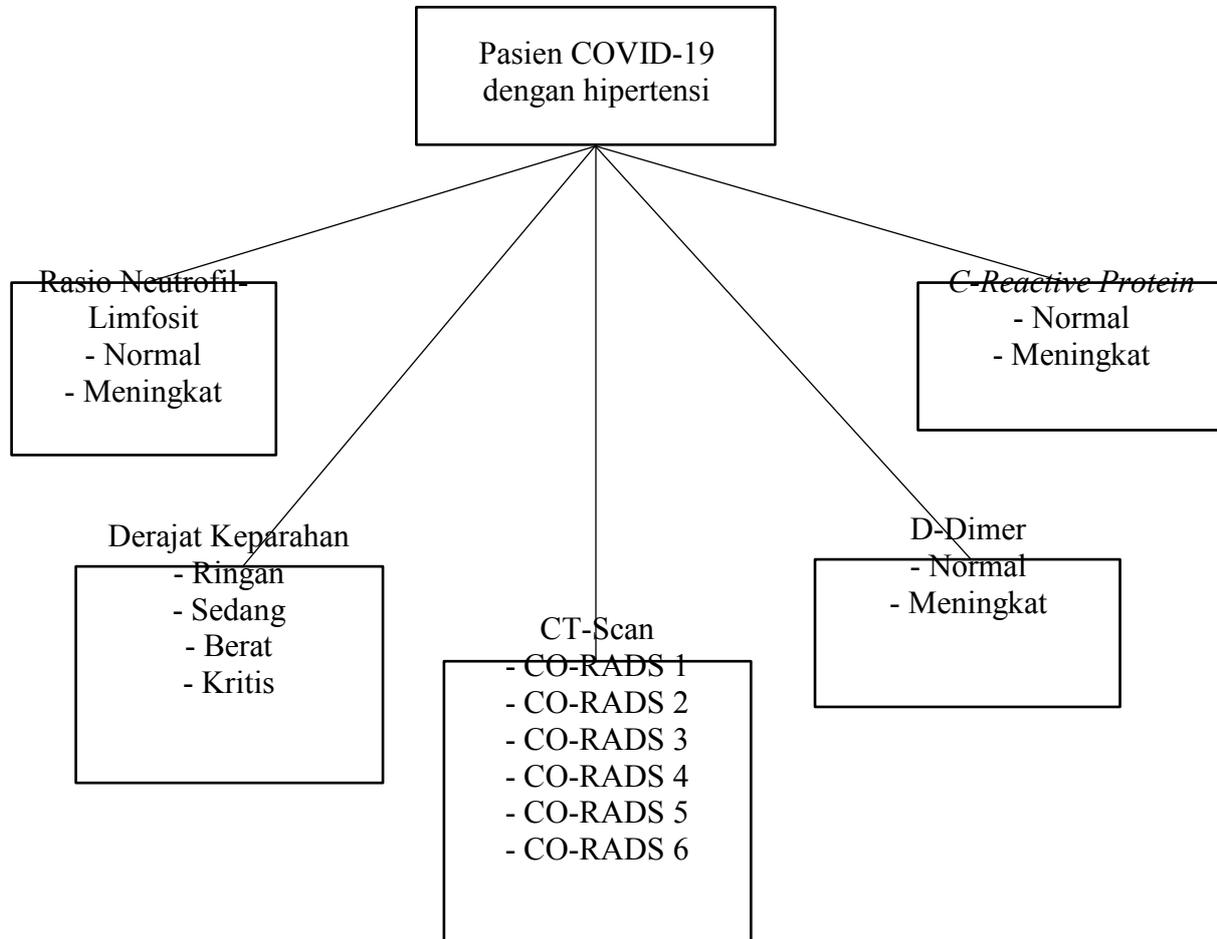


= Diteliti



= Tidak diteliti

## 2.9. Kerangka Konsep



## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Jenis Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah deskriptif dengan menggunakan desain penelitian *cross sectional*.

#### **3.2. Tempat dan Waktu Penelitian**

##### **3.2.1. Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Murni Teguh Memorial Hospital di Jalan Jawa No. 2, Kota Medan, Provinsi Sumatera Utara.

##### **3.2.2. Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan selama periode September s/d November 2021.

#### **3.3. Populasi Penelitian**

##### **3.3.1. Populasi Target**

Populasi target pada penelitian ini adalah pasien COVID-19 dengan hipertensi.

##### **3.3.2. Populasi Terjangkau**

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi yang dirawat inap di Murni Teguh Memorial Hospital Medan pada tahun 2020.

### **3.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel Penelitian**

#### **3.4.1. Sampel Penelitian**

Sampel penelitian ini adalah pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi di Murni Teguh Memorial Hospital Medan pada Tahun 2020 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

#### **3.4.2. Cara Pemilihan Sampel**

Cara pemilihan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan cara *total sampling*.

### **3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

#### **3.5.1. Kriteria Inklusi**

1. Pasien dengan hasil PCR terkonfirmasi positif COVID-19
2. Dirawat inap (isolasi dan ICU)
3. Pasien dengan komorbid hipertensi
4. Pasien dengan data rekam medik lengkap (Gejala, Rasio Neutrofil-Limfosit, *C-Reactive Protein*, D-Dimer dan CT-Scan)

#### **3.5.2. Kriteria Eksklusi**

1. Pasien juga memiliki komorbid lain (diabetes melitus, Jantung dan asma)

### **3.6. Prosedur Kerja**

#### **3.6.1. Metode Pengambilan Data**

Metode pengambilan data pada penelitian ini menggunakan data sekunder yang berasal dari rekam medik pasien.

### 3.6.2. Instrumen Penelitian

Instrumen dalam penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medik dari pasien yang terpapar COVID-19 dengan hipertensi di Murni Teguh Memorial Hospital pada tahun 2020.

### 3.7. Cara Kerja

1. Menentukan sampel yang memenuhi karakteristik inklusi.
2. Mengajukan izin penelitian kepada Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan.
3. Melakukan pengambilan data sekunder berupa rekam medik di Murni Teguh Memorial Hospital Medan.
4. Melakukan analisis data yang telah diperoleh dengan komputerisasi.
5. Melaporkan hasil penelitian.

### 3.8. Identifikasi Variabel

Variabel bebas : Tingkat keparahan gejala, Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL), *C-Reactive Protein* (CRP), D-Dimer, CT-Scan.

Variabel Terikat : Pasien COVID-19 dengan hipertensi.

### 3.9. Definisi Operasional

Tabel 3.1. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
Derajat morbiditas pasien Covid-19	Tingkat keparahan penyakit pada pasien Covid-19.	Anamnesis/ Gejala klinik (rekam medik)	Ordinal	- Gejala ringan. <sup>38</sup> - Gejala sedang. <sup>38</sup> - Gejala berat. <sup>38</sup> - Kritis. <sup>38</sup>

Rasio Neutrofil- Limfosit (RNL)	Hasil pembagian dari jumlah neutrofil dan limfosit	Pemeriksaan laboratorium	Rasio	- Normal = <3.13. <sup>39</sup> - Meningkat = >3,13. <sup>39</sup>
D-Dimer	Produk degradasi dari proses fibrinolisis yang paling spesifik dan kecil yang ditemukan pada sirkulasi darah.	Pemeriksaan Laboratorium	Rasio	- Normal = 0-0,5 g/ml. <sup>43</sup> - Meningkat = >0,5 g/ml. <sup>43</sup>
CT – Scan toraks	Pemeriksaan yang menggunakan sistem penggambaran digital dan sinar-X untuk memperoleh gambar penampang paru- paru.	Pencitraan Medis	Ordinal	- Sangat rendah / No. <sup>47</sup> - Rendah / low. <sup>47</sup> - Samar-samar / Interminate. <sup>47</sup> - Tinggi / High. <sup>47</sup> - Sangat Tinggi / Very high. <sup>47</sup> - Terbukti / proven. <sup>47</sup>
<i>C-Reactive Protein</i>	Protein inflamasi akut nonspesifik yang diinduksi oleh IL-6 di hati, dan biomarker dari inflamasi, infeksi serta kerusakan jaringan.	Pemeriksaan Laboratorium	Rasio	- Normal = < 10 mg/L. <sup>39</sup> - Meningkat = > 10 mg/L. <sup>39</sup>

### **3.10. Analisis Data**

Data yang diperoleh dikelompokkan sesuai dengan variabel yang akan diteliti dan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi sesuai tujuan penelitian yang akan diolah dengan komputer untuk mengetahui gambaran tingkat keparahan gejala, Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL), *C-Reactive Protein* (CRP), D-Dimer dan CT-Scan pada penderita COVID-19 dengan komorbid hipertensi yang dirawat di Murni Teguh Memorial Hospital pada Tahun 2020.