

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1.Landasan Teori

2.1.1.Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

2.1.1.1.Definisi COVID-19

Coronavirus adalah virus RNA yang memiliki ukuran partikel 120-160 nm. Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. Sebelum terjadinya wabah COVID-19, ada 6 jenis *coronavirus* yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus* 229E, *alphacoronavirus* NL63, *betacoronavirus* OC43, *betacoronavirus* HKU1, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus* (SARS-CoV), dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV).⁽¹³⁾

2.1.1.2.Epidemiologi COVID-19

Kasus COVID-19 pertama kali ditemukan di Wuhan pada tahun 2019. Peningkatan kasus COVID-19 di China terjadi pada Januari hingga Februari 2020. Penyebaran terjadi dari Hubei dan provinsi sekitar ke provinsi-provinsi lain dan seluruh China. COVID-19 dinyatakan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) pada 11 Maret 2020.⁽⁵⁾

Kasus COVID-19 pertama di Indonesia didapatkan pada tanggal 2 Maret 2020 sejumlah 2 kasus. Hingga bulan Januari 2022, Indonesia menunjukkan kasus yang terkonfirmasi berjumlah 4.264.136 dengan kasus aktif berjumlah 4.878. Jumlah kasus kematian mencapai 144.109 dengan tingkat kematian 3.4%.⁽³⁾

2.1.1.3.Etiologi COVID-19

Coronavirus adalah etiologi COVID-19 yang termasuk ke dalam genus *betacoronavirus*. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk ke dalam subgenus yang sama dengan coronavirus yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory*

Illness (SARS). SARS-CoV-2 adalah virus RNA untai positif yang dibungkus oleh *lipid bilayer* berprotein yang mengandung genom RNA untai tunggal.⁽²⁾

Sekuens SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan *coronavirus* yang diisolasi pada kelelawar, sehingga muncul hipotesis bahwa SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar yang kemudian bermutasi dan menginfeksi manusia.⁽¹³⁾

Di sel manusia, reseptor masuk utama untuk SARS-CoV-2 adalah *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2), yang sangat diekspresikan dalam sel-sel alveolar paru, miosit jantung, endotel vascular.⁽²⁾

2.1.1.4. Patogenesis COVID-19

Penyebaran SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia menjadi sumber transmisi utama sehingga penyebaran menjadi agresif. Transmisi SARS-CoV-2 dari pasien simptomatik terjadi melalui *droplet* yang keluar saat batuk atau bersin. Selain itu, telah diteliti bahwa SARS-CoV-2 dapat viabel pada aerosol selama setidaknya 3 jam.⁽¹³⁾ SARS-CoV-2 lebih stabil pada plastik dan stainless steel (>72 jam) dari pada tembaga dan karton.⁽¹⁴⁾

Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang terdapat pada *envelope spike* virus akan berikatan dengan reseptor selular berupa ACE2 pada SARS-CoV-2.⁽¹³⁾ ACE2 diekspresikan pada usus, ginjal, miokardium, pembuluh darah, pankreas, dan sistem pernapasan.⁽²⁾

Di dalam sel, SARS-CoV-2 melakukan duplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan, kemudian membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel. Setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma

sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom virus akan mulai untuk bereplikasi.⁽¹³⁾

Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam membran retikulum endoplasma. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan Golgi sel. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru.⁽¹³⁾

Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke *antigen presentation cells* (APC). Presentasi antigen virus terutama bergantung pada molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I dan MHC kelas II. 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 SAR-CoV hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan jangka panjang.⁽¹³⁾

Pasien dengan risiko tinggi perburukan COVID-19 atau kematian memiliki beberapa karakteristik, termasuk usia lanjut dan jenis kelamin laki-laki, serta memiliki masalah kesehatan yang mendasarinya, seperti penyakit kardiovaskular, obesitas dan diabetes mellitus tipe 1 atau diabetes melitus tipe 2.⁽²⁾

Kehadiran diabetes mellitus dan derajat hiperglikemia berkaitan dengan keparahan dan peningkatan mortalitas COVID-19. Dalam monosit manusia, peningkatan kadar glukosa secara langsung meningkatkan replikasi SARS-CoV-2, dan glikolisis menopang replikasi SARS-CoV-2 melalui produksi spesies oksigen reaktif mitokondria. Oleh karena itu, hiperglikemia mendukung proliferasi virus.⁽²⁾ Hiperglikemia juga dapat mempengaruhi fungsi kekebalan tubuh.⁽²⁾

2.1.1.5. Manifestasi Klinis COVID-19

Berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 dibedakan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis.⁽⁶⁾

1) Tanpa gejala

Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala.⁽⁶⁾

2) Ringan

Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, *fatigue*, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, penghidu (anosmia) atau hilang pengecap (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Pasien usia tua dan *immunocompromised* gejala atipikal seperti *fatigue*, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam.⁽⁶⁾

3) Sedang

Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk $SpO_2 \geq 93\%$. Pasien dengan tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas + napas cepat dan/atau tarikan dinding dada) dan tidak ada tanda pneumonia berat).⁽⁶⁾

Kriteria napas cepat : usia <2 bulan, $\geq 60x$ /menit; usia 2–11 bulan, $\geq 50x$ /menit ; usia 1–5 tahun, $\geq 40x$ /menit ; usia >5 tahun, $\geq 30x$ /menit.⁽⁶⁾

4) Berat /Pneumonia Berat

Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari:

frekuensi napas > 30 x/menit, distress pernapasan berat, atau SpO₂ $< 93\%$ pada udara ruangan.⁽⁶⁾

ATAU

Pada pasien anak : pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas), ditambah setidaknya satu dari berikut ini :

⁽⁶⁾

- a) sianosis sentral atau SpO₂ $<93\%$;
- b) distress pernapasan berat (seperti napas cepat, *grunting*, tarikan dinding dada yang sangat berat);
- c) tanda bahaya umum : ketidakmampuan menyusu atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang
- d) Napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea : usia <2 bulan, ≥ 60 x/menit; usia 2–11 bulan, ≥ 50 x/menit; usia 1–5 tahun, ≥ 40 x/menit; usia >5 tahun, ≥ 30 x/menit.

5) Kritis

Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis.⁽⁶⁾

2.1.1.6. Diagnosis COVID-19

1) Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium biasanya tidak begitu spesifik. Jumlah sel darah putih biasanya normal atau rendah. Dapat dijumpai limfopenia atau jumlah limfosit <1000 telah dikaitkan dengan penyakit parah. Jumlah trombosit biasanya normal atau agak rendah. CRP dan ESR umumnya meningkat tetapi kadar prokalsitonin biasanya normal. Prokalsitonin yang meningkat mungkin menunjukkan koinfeksi bakteri. ALT / AST, waktu protrombin, kreatinin, D-dimer, CPK dan LDH mungkin menjadi tinggi dan tingkat tinggi dikaitkan dengan penyakit parah.⁽¹⁵⁾

Trombositopenia dapat dijumpai sehingga kadang diduga sebagai pasien dengue. Di Singapura melaporkan adanya pasien positif palsu serologi dengue, yang kemudian diketahui positif

COVID-19 karena gejala awal COVID-19 tidak khas.⁽¹³⁾

2) Pencitraan

Modalitas pencitraan utama yang menjadi pilihan adalah foto toraks dan *Computed Tomography Scan* (CT-scan) toraks. Pada foto toraks dapat ditemukan gambaran seperti *opasifikasi ground-glass*, infiltrat, penebalan peribronkial, konsolidasi fokal, efusi pleura, dan atelectasis.⁽¹³⁾

Temuan utama pada CT scan toraks adalah *opasifikasi ground-glass* (88%), dengan atau tanpa konsolidasi, sesuai dengan pneumonia viral. Keterlibatan paru cenderung bilateral (87,5%), multilobular (78,8%), lebih sering pada lobus inferior dengan distribusi lebih perifer (76%).⁽¹³⁾

3) Pemeriksaan antigen antibody

Salah satu kesulitan utama dalam melakukan uji diagnostik tes cepat adalah memastikan negatif palsu, karena angka deteksi virus pada rRT-PCR sebagai baku emas tidak ideal. IgM dan IgA dilaporkan terdeteksi mulai hari 3-6 setelah onset gejala, sementara IgG mulai hari 10-18 setelah onset gejala. Pemeriksaan jenis ini tidak direkomendasikan WHO sebagai dasar diagnosis utama.⁽¹³⁾

4) Pemeriksaan Virologi

Saat ini WHO merekomendasikan pemeriksaan molekuler untuk seluruh pasien yang termasuk dalam kategori suspek. Kultur virus tidak direkomendasikan untuk diagnosis rutin.⁽¹³⁾

Metode yang dianjurkan untuk deteksi virus adalah amplifikasi asam nukleat dengan *real-time reversetranscription polymerase chain reaction* (rRT-PCR) dan dengan *sequencing*. Sampel dikatakan positif (konfirmasi SARS-CoV-2) bila rRT-PCR positif pada minimal dua target genom (N, E, S, atau RdRP) yang spesifik SARS-CoV-2 atau rRT-PCR positif, ditunjang dengan hasil *sequencing* sebagian atau seluruh genom virus yang sesuai dengan SARS-CoV-2.⁽¹³⁾

2.1.2. Glukosa Darah Sewaktu

2.1.2.1. Pengertian Glukosa Sewaktu

Glukosa darah sewaktu adalah hasil dari pengukuran glukosa darah sewaktu-waktu atau dalam waktu kapan saja tanpa melakukan persiapan puasa.⁽¹⁶⁾

Hiperglikemia didefinisikan sebagai konsentrasi glukosa darah lebih besar dari 140 mg/dl. Hal ini dilaporkan pada 22% - 46% pasien rawat inap yang tidak sakit kritis.⁽¹⁷⁾

Pasien dengan atau tanpa diagnosis diabetes sebelumnya yang mengalami hiperglikemia saat rawat inap, dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi dan kematian, rawat inap yang lebih lama, tingkat masuk yang lebih tinggi ke unit perawatan intensif (ICU), dan kebutuhan yang lebih tinggi untuk perawatan transisi atau perawatan di rumah setelah keluar dari rumah sakit.⁽¹⁷⁾

2.1.2.2. Hubungan Kadar Glukosa Darah Sewaktu dengan Keparahan Penyakit

Hiperglikemia karena penyakit akut sering terjadi pada pasien non-diabetes. Selama patologi akut, banyak disekresikan hormon terkait stress yang mendukung peningkatan gula darah secara berlebihan seperti kortisol, katekolamin, glukagon, dan *growth hormone*. Sumbu HPA (Hipotalamus-hipofisis-adrenal), sistem simpatoadrenal dan sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1 dan IL-6) bekerja secara kolektif dan sinergis untuk menginduksi stres hiperglikemia.⁽¹⁸⁾

Hiperglikemia yang disebabkan oleh stress ringan hingga sedang bersifat protektif karena memberikan sumber energi bagi otak dan sistem kekebalan tubuh saat kondisi stres. Terdapat banyak dari respon hormon stress yang mengakibatkan hiperglikemia dan resistensi insulin persisten.⁽¹⁸⁾

Hormon stres ini menginduksi glukoneogenesis dan glikogenolisis di hati yang mengakibatkan peningkatan kadar glukosa

darah. Epinefrin menginduksi resistensi insulin dengan menghambat aktivitas tirosin kinase, pengikatan insulin, dan pengambilan glukosa. Kortisol menginduksi glukoneogenesis dan mengganggu pengambilan glukosa di otot rangka. *Growth hormone* berperan dalam menurunkan reseptor insulin.⁽¹⁸⁾

Fungsi sel beta dan modulasi sensitivitas insulin di jaringan perifer dilakukan oleh adipokin. Adipokin merupakan protein dan sitokin yang disekresikan ke aliran darah. COVID-19 menyebabkan disfungsi adiposit, sebagai akibat langsung dari SARS-CoV-2 yang mengubah ekspresi adipokin dan menginfeksi jaringan adiposa.⁽¹⁹⁾ COVID-19 dapat menyebabkan peradangan paru-paru yang mengakibatkan terganggunya pengambilan glukosa oleh otot rangka dan menyebabkan hiperglikemia.⁽¹⁸⁾

Kondisi hiperglikemia dapat disebabkan oleh dua mekanisme yang berbeda, yaitu resistensi insulin atau kegagalan sel beta pankreas. Resistensi insulin dapat terjadi karena sel beta pankreas meningkatkan sekresi insulin untuk mengatasi hiperglikemia yang ditandai dengan hiperinsulinemia dan hiperglikemia. Kegagalan sel beta disebabkan karena sekresi insulin yang tidak mencukupi sehingga dapat terjadi insulinopenia dan hiperglikemia.⁽¹⁹⁾

Saat tubuh kita bertahan melawan invasi patogen, sistem pertahanan kita dapat berupa kulit yang utuh dan permukaan mukosa serta produksi spesies oksigen reaktif, sitokin, dan kemokin.⁽²⁰⁾ Hiperglikemia dapat menurunkan fungsi sistem imun dan menginduksi stress oksidatif.⁽¹⁸⁾

Sebuah penelitian *in vitro* menunjukkan sel darah tepi mononuklear monosit yang terisolasi pada individu dengan diabetes mengeluarkan lebih sedikit *interleukin 1 beta* (IL-1 β). Pada penelitian lain, monosit diisolasi dari sel mononuklear subjek diabetes mengeluarkan IL-1 dan IL-6 yang lebih rendah dibandingkan dengan

individu sehat. Kadar glukosa darah tinggi menunjukkan penekanan produksi sitokin IL-2, IL-6, dan IL-10.⁽²⁰⁾

Karena IL-6 penting untuk perlindungan terhadap patogen dan untuk respon imun adaptif dengan menginduksi produksi antibodi dan perkembangan sel-T efektor. Penghambatan sitokin tersebut pada penderita hiperglikemia dapat menekan respon imun terhadap serangan patogen. Pengurangan ekspresi IL-6 dan IL-17A, terutama pada CD14+ dan CD16+ menunjukkan respon imun yang terganggu karena kadar glukosa darah yang tinggi.⁽²⁰⁾

Pada penderita hiperglikemia terdapat penurunan perekrutan CD45+ dan sel CD8+ berkorelasi dengan lemahnya ekspresi *molekul adhesi sel* (CAMs) seperti E-selektin dan *molekul adhesi intraseluler* (ICAM) -1. Ekspresi TLR lebih rendah pada subjek diabetes dengan komplikasi dan kontrol glikemik yang buruk, tetapi meningkat pada pasien dengan hiperglikemia yang terkontrol dengan baik tanpa komplikasi.⁽²⁰⁾

Hiperglikemia menyebabkan disfungsi neutrofil, termasuk kerusakan pada produksi spesies oksigen reaktif, gangguan degranulasi neutrofil, penghambatan opsonisasi yang dimediasi immunoglobulin.⁽²⁰⁾

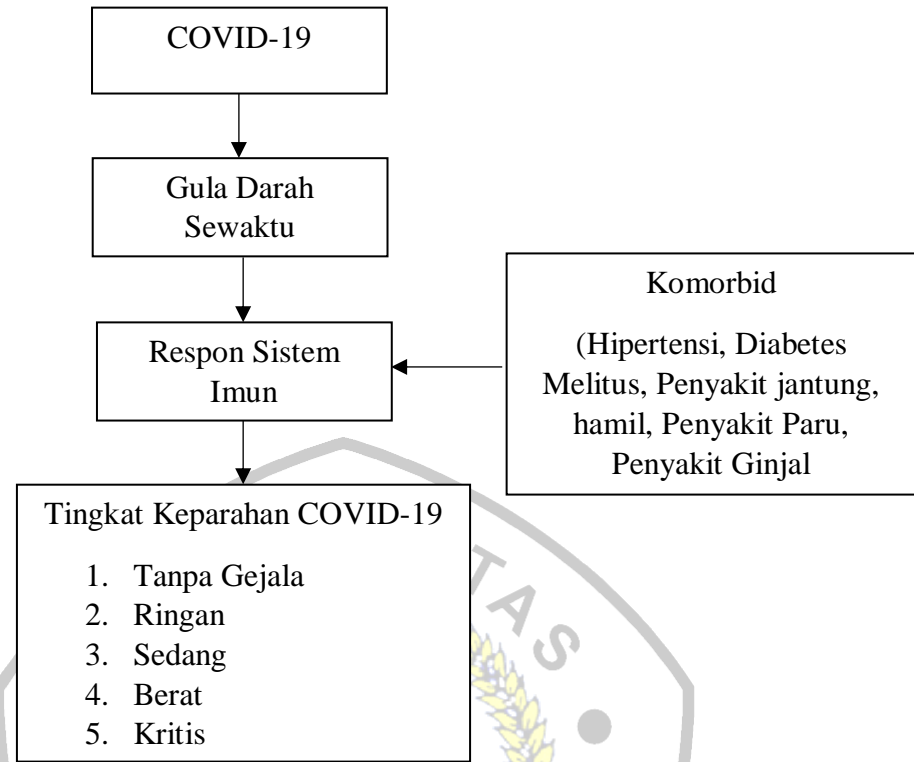
Hiperglikemia berhubungan dengan keparahan COVID-19 dan peningkatan mortalitas. Dalam monosit manusia, hiperglikemia secara langsung meningkatkan replikasi SARS-CoV-2, dan menopang replikasi SARS-CoV-2 melalui produksi spesies oksigen reaktif mitokondria dan aktivasi faktor 1 α yang diinduksi hipoksia. Oleh karena itu, hiperglikemia dapat mendukung proliferasi virus.⁽²⁾

Suatu penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan tingkat keparahan COVID-19 buruk memiliki respon interferon tipe I yang sangat terganggu dengan aktivitas IFN α yang rendah dalam darah, yang menunjukkan virus dalam darah tinggi, dan respon inflamasi yang terganggu.⁽²⁾

Pasien yang terkonfirmasi COVID-19 menunjukkan adanya respons inflamasi aktif (IL-6 dan laktat dehidrogenase) yang berkorelasi dengan keparahan penyakit. Hiperglikemia kronis secara signifikan terkait dengan cacat pada reseptor komplemen dan reseptor Fc γ pada monosit terisolasi, yang mengakibatkan gangguan fagositosis.⁽²⁾

COVID-19 dapat berkembang menjadi ARDS, yang membutuhkan oksigen tekanan positif dan terapi perawatan intensif. ARDS ditandai dengan edema parah pada dinding alveolar dan parenkim paru, disertai dengan peningkatan parameter inflamasi, seperti kadar protein C-reaktif dan laju sedimentasi eritrosit. Pasien dengan COVID-19 juga menunjukkan peningkatan penanda inflamasi lainnya, seperti D-dimer, ferritin dan IL-6, yang mungkin berkontribusi pada peningkatan risiko komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler. Patogenesis molekuler SARS-CoV-2 dengan stres oksidatif dan peradangan dapat berkontribusi pada perkembangan sepsis.⁽²⁾

2.2. Kerangka Teori



2.3. Kerangka Konsep



2.4. Hipotesis

H1 : Ada hubungan Kadar Gula Darah Sewaktu dengan tingkat keparahan pasien COVID-19.