

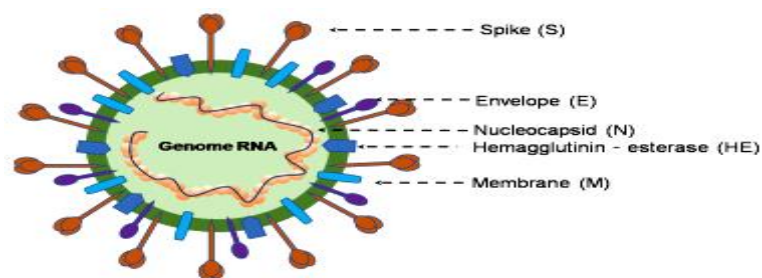
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 COVID-19

2.1.1 Pengertian COVID-19

Coronavirus merupakan virus *RNA sense positif*, berkapsul, dan tidak bersegmen yang memiliki diameter mulai dari 60 nm hingga 100 nm. Dilihat melalui mikroskop elektron, virus ini memiliki *spike* yang pada permukaannya memberikan gambaran seperti mahkota, hal ini menyebabkan virus ini dinamai dengan virus corona. corona virus secara genotip dan serologis dibagi menjadi empat subfamili: α , β , γ , dan δ -CoV. Infeksi *coronavirus* pada manusia disebabkan oleh α - dan β -CoVs. SARS coronavirus (SARS-CoV) dan MERS coronavirus (MERS-CoV) adalah bagian dari β -CoVs. Sebagian besar pengetahuan tentang sifat fisikokimia CoVs berasal dari SARS-CoV dan MERS-CoV. SARS-CoV-2 dapat dimatikan oleh *ultraviolet* (UV) atau dipanaskan pada suhu 56 ° C 30 menit, dan juga sensitif terhadap sebagian besar desinfektan seperti dietil eter, etanol 75%, klorin, asam asetat, dan kloroform. *Coronavirus* memiliki 4 struktur protein antara lain: protein N (*nukleokapsid*), *singhprotein* M (membran), glikoprotein spike S (*spike*), protein E (*envelope*) dan terdapat 6 jenis *Coronavirus* yang beredar pada manusia yaitu *alphacoronavirus* 229E, *alphacoronavirus* NL63, *betacoronavirus* OC43, dan *betacoronavirus* HKU1, *Severe Acute Respiratory Illness* (SARS-CoV), dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV).^(14,15)



Gambar 1. Struktur dari SARS-CoV-2.⁽¹⁴⁾

2.1.2 Epidemiologi COVID-19

Pada akhir tahun 2019, COVID-19 muncul di beberapa rumah sakit lokal di Wuhan, Provinsi Hubei, China. Berdasarkan hasil pemeriksaan, berdasarkan manifestasi klinis, hasil pemeriksaan tes darah, dan pemeriksaan radiografi dada, penyakit ini didiagnosis sebagai pneumonia akibat virus. Dari hasil investigasi epidemiologi awal menunjukkan bahwa sebagian besar kasus yang dicurigai terkait dengan keberadaan terjadinya paparan pertama kali terjadi di pasar lokal Huanan.⁽¹⁴⁾ Pemerintah China kemudian mendeklarasikan pada tanggal 7 Januari 2020, bahwa penyebab kasus tersebut merupakan Coronavirus jenis baru yang diberi nama SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). *Family* dari Virus ini sama dengan virus penyebab SARS dan MERS, tetapi SARS-CoV-2 dilaporkan lebih menular.⁽¹⁶⁾

Di Indonesia, terjadinya wabah COVID-19 pertama kali yaitu pada tanggal 02 Maret 2020 yang berjumlah dua kasus. Data yang tertulis pada tanggal 21 November 2021 menunjukkan bahwa kasus yang terkonfirmasi berjumlah 4.253.412 kasus dan 143.739 kasus kematian yang tersebar di 34 provinsi. Insiden kasus tertinggi berada di provinsi DKI Jakarta dengan 857.850 kasus. sedangkan insiden kasus terendah berada pada provinsi Gorontalo dengan 11.833 kasus. Sebanyak 48,7% kasus terjadi pada laki-laki dan sebanyak 51,3% kasus terjadi pada perempuan. Rentang usia 31-45 merupakan kasus paling banyak dengan presentasi 28,7% dan paling sedikit terjadi pada usia 0-5 tahun dengan presentasi 2,9%. Sedangkan angka kematian tertinggi banyak terjadi pada usia lebih dari 60 tahun dengan presentasi 46,8%.⁽¹⁷⁾

Menurut data yang dihimpun oleh Satuan Tugas Penanganan COVID-19 per tanggal 21 November 2021, dilaporkan bahwa 5.977 penderita COVID-19 memiliki komorbid dengan presentase terbanyak diantaranya penyakit hipertensi sebesar 49,9%, Diabetes melitus 36,9% dan penyakit jantung 16,8%. Sementara pada kasus penderita COVID-19 yang meninggal, dari jumlah 5.977 kasus terdapat 9,5% dengan hipertensi, 9,2% dengan Diabetes melitus, dan 4,8% dengan penyakit jantung.⁽¹⁷⁾

2.1.3 Etiologi COVID-19

COVID-19 disebabkan oleh genus *betacoronavirus*. Melalui hasil analisis filogenetik dikatakan bahwa subgenus *Sarbecovirus* yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Illness* (SARS) sama dengan subgenus yang menyebabkan wabah COVID-19. Oleh karena itu, diajukan nama SARS-CoV-2 oleh *International Committee on Taxonomy of Viruses*. *Coronavirus* yang terdapat pada kelelawar, dikatakan memiliki kemiripan dengan sekuens SARS-CoV-2. Hal ini menyebabkan munculnya hipotesis bahwa SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar yang bermutasi dan dapat menginfeksi manusia.⁽¹⁵⁾

Lamanya virus penyebab COVID-19 bertahan di permukaan masih belum dapat dipastikan. Ketahanan COVID-19 dipengaruhi oleh kondisi yang berbeda-beda seperti jenis permukaan, suhu atau kelembaban lingkungan. Menurut penelitian, SARS-CoV-2 dapat bertahan pada permukaan plastik dan *stainless steel* selama 72 jam, di tembaga kurang dari 4 jam, sedangkan pada kardus dapat bertahan selama kurang dari 24 jam. SARS-CoV-2 memiliki sensitivitas terhadap sinar ultraviolet dan panas sama seperti virus corona yang lain.⁽¹⁸⁾

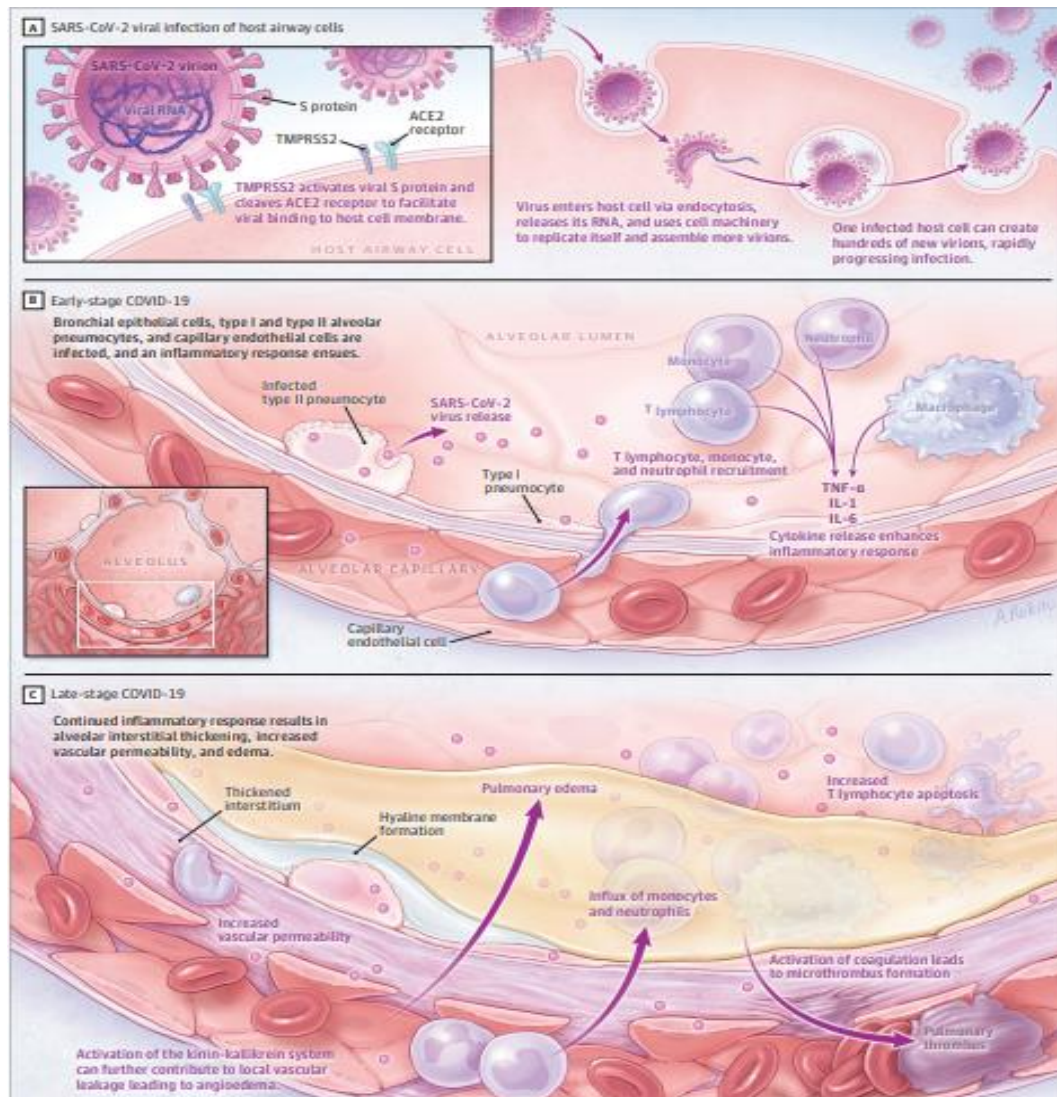
2.1.4 Patofisiologi COVID-19

Patogenesis dari SARS-CoV-2 masih belum diketahui secara keseluruhan, tetapi diduga tidak jauh berbeda dari SARS-CoV yang sudah banyak diketahui. SARS-CoV-2 yang menginfeksi manusia akan menyerang sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. Pada awal infeksi, SARS-CoV-2 menargetkan sel, seperti sel epitel hidung dan bronkial dan pneumosit, melalui lonjakan protein (S) pada bagian virus yang berikatan dengan reseptor enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2). *Type 2 transmembran serine protease* (TMPRSS2), yang ada di sel inang, mendorong penyerapan virus dengan membelah ACE2 dan mengaktifkan protein S pada SARS-CoV-2, yang memediasi masuknya virus corona ke dalam sel inang. ACE2 dan TMPRSS2 diekspresikan dalam sel target inang, khususnya sel epitel alveolus tipe II.^(4,14,15)

Serupa dengan penyakit virus pernapasan lainnya, seperti influenza, limfopenia berat dapat terjadi pada individu dengan COVID-19 ketika SARS-CoV-2 menginfeksi dan membunuh sel limfosit T. Selain itu, respons inflamasi virus, yang terdiri dari respons imun bawaan dan adaptif (terdiri dari imunitas humoral dan seluler), merusak limfopoiesis dan meningkatkan apoptosis limfosit.⁽⁴⁾

Pada tahap infeksi selanjutnya, ketika replikasi virus dipercepat, integritas penghalang epitel-endotel terganggu. Selain sel epitel, SARS-CoV-2 menginfeksi sel endotel kapiler paru, meningkatkan respons inflamasi dan memicu masuknya monosit dan neutrofil. Infiltrat inflamasi mononuklear interstisial dan edema berkembang dan muncul sebagai opasitas *ground-glass* pada pencitraan tomografi terkompulasi. Edema paru yang mengisi ruang alveolar dengan pembentukan membran hialin, kompatibel dengan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Angioedema paru yang bergantung pada bradikinin dapat menyebabkan timbulnya penyakit. Secara kolektif, gangguan penghalang endotel, transmisi oksigen kapiler-alveolar yang tidak berfungsi, dan gangguan kapasitas difusi oksigen adalah ciri khas COVID-19.⁽⁴⁾

Pada kejadian COVID-19 yang parah, terjadi aktivasi koagulasi fulminan dan konsumsi faktor pembekuan. Jaringan paru yang meradang dan sel endotel paru dapat menyebabkan pembentukan mikrotrombus dan berkontribusi pada tingginya insiden komplikasi trombotik, seperti trombosis vena dalam, emboli paru, dan komplikasi arteri trombotik (misalnya, iskemia tungkai, stroke iskemik, infark miokard) pada pasien kritis.⁽⁴⁾



Gambar 2. Patogenesis Virus COVID-19.⁽⁴⁾

Respon imun pada SARS-CoV-2 belum dapat sepenuhnya dipahami, namun karena virus ini memiliki family yang sama dengan SARS-CoV dan MERS-CoV, mekanisme dari respon imun pada SARS-CoV-2 dapat dipelajari. Ketika virus masuk ke dalam sel, *Antigen Presentation Cells* (APC) akan mempresentasikan antigen virus yang mana presentasinya bergantung pada *Major Histocompatibility complex* (MHC) kelas I dan MHC kelas II. Hal ini akan menstimulasi respons imunitas humoral dan seluler tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus. Hasil dari pembentukan respons imun humoral SARS-CoV adalah IgM dan IgG . IgM akan hilang pada akhir minggu

ke-12 dan IgG akan bertahan dalam jangka panjang. Mekanisme virus dalam menghindari respon imun pejamu adalah dengan cara menginduksi produksi vesikel membran ganda yang tidak memiliki *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) dan bereplikasi di dalam vesikel tersebut sehingga sel pejamu tidak dapat mengenalinya.^(4,15)

2.1.5 Manifestasi Klinis COVID-19

Mayoritas pasien dengan COVID-19 menunjukkan gejala umum yang meliputi demam, sesak nafas, batuk (baik dengan atau tanpa dahak), sakit tenggorokan, hidung tersumbat, pusing, hilangnya kemampuan indera penciuman, menggigil, nyeri otot, artralgia, lemas, kelelahan atau myalgia, dada. sesak, produksi lendir yang berlebihan dengan ekspektasi, hemoptisis, dan dyspnea. Demam, batuk, dan kelelahan adalah tiga gejala paling umum pada pasien COVID-19. Gejala kurang khas lainnya termasuk sakit kepala, diare, sakit perut, muntah, nyeri dada, rinorea. Sekitar 90% dari pasien menunjukkan lebih dari satu gejala.⁽¹⁹⁾

Di antara 81 kasus kematian pasien dari Wuhan, penyebab kematian terbanyak adalah gagal nafas (46,91%), diikuti oleh syok septik (19,75%), gagal organ ganda (16,05%), dan serangan jantung (8,64%). Penyebab kematian yang lebih jarang adalah sindrom koroner akut, aritmia maligna, atau *diseminata intravaskular koagulasi* (DIC).⁽¹⁹⁾

Berikut merupakan gejala yang berhubungan dengan infeksi COVID-19:

1. Gejala Neurologis

Selain manifestasi klinis yang parah, terutama pada sistem pernapasan, SARS-CoV-2 menunjukkan sifat neurotropik. Otopsi telah mengungkapkan adanya asam nukleat SARS-CoV-2 di kedua cairan serebrospinal dan jaringan otak pasien yang terinfeksi. Masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sistem saraf pusat dimungkinkan, baik melalui rute neuronal hematogen, limfatik, terhubung-sinaps, atau retrograde. Neuroinvasi SARS-CoV-2 dan adanya manifestasi neurologis

mungkin merupakan penjelasan dari adanya gangguan neurologis tanpa gejala khas infeksi lainnya, terutama pada pasien asimtomatik.⁽¹⁹⁾

Pasien dengan COVID-19 yang parah lebih mungkin untuk mengembangkan disfungsi neurologis, di antaranya penyakit serebrovaskular akut, gangguan kesadaran, dan cedera otot. Terdapat laporan bahwa pasien dengan ARDS karena infeksi SARS-CoV-2 juga menunjukkan ensefalopati, agitasi, kebingungan yang menonjol, dan stroke iskemik akut.⁽¹⁹⁾

2. Disfungsi Penciuman

Anosmia merupakan gejala paling dari infeksi SARS-Cov-2. Lebih lanjut, pasien yang mengalami disfungsi penciuman terlepas dari gejala yang menyertai harus dicurigai terinfeksi SARS-Cov-2. Sekitar 79,7% pasien COVID-19 tanpa sumbatan hidung atau rinorea melaporkan mengalami anosmia. Durasi rata-rata gangguan penciuman dan rasa akibat SARS-Cov-2 diperkirakan 7 hari. Diduga bahwa adanya disfungsi penciuman mungkin merupakan penanda potensial dari infeksi SARS-Cov-2.⁽¹⁹⁾

3. Gejala Saluran Pencernaan dan hati

Sejumlah besar penelitian menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 secara aktif menginfeksi dan bereplikasi di dalam saluran pencernaan, menyebabkan gejala pencernaan terutama melalui ekspresi berlebih dari enzim pengubah angiotensin reseptor 2 (ACE2), yang ditemukan di sel epitel *gastrointestinal*. SARS-CoV-2 dapat dideteksi di esofagus, lambung, duodenum, dan rektum. Itu juga dapat ditemukan dalam sampel tinja.⁽¹⁹⁾

Gejala pencernaan yang paling umum pada pasien COVID-19 termasuk mual dan atau muntah, diare, anoreksia, atau kehilangan nafsu makan . Gejala pencernaan yang lebih jarang termasuk sakit perut, tenesmus, *dysgeusia*, perdarahan saluran cerna, atau *hematochezia*, perut kembung.⁽¹⁹⁾

Terlepas dari manifestasi *gastrointestinal*, infeksi SARS-CoV-2 mungkin melibatkan gangguan hati dengan spektrum derajat keparahan yang luas. Pasien COVID-19 menunjukkan peningkatan level *alanin aminotransferase* (ALT) dan *aspartat aminotransferase* (AST). Selain itu, bilirubin serum dan *gamma-glutamyl transferase* (GGT) mungkin juga meningkat selama perjalanan penyakit. Namun sejauh ini, cedera hati akibat infeksi SARS-CoV-2 dilaporkan lebih sering terjadi pada kasus yang parah daripada kasus COVID-19 yang ringan. Harus disebutkan bahwa mekanisme patologis dari kerusakan hati belum dipahami, Namun, mekanisme yang mungkin termasuk infeksi virus langsung pada hepatosit, hepatotoksisitas obat, pengikatan kolangiosit melalui reseptor ACE2, atau cedera yang berhubungan dengan imun.⁽¹⁹⁾

4. Gejala Mata

Coronavirus mampu menginduksi gejala organ mata, seperti konjungtivitis, uveitis anterior, retinitis, atau neuritis. SARS-CoV-2 menunjukkan kemampuannya dalam transmisi mata, yang dapat menyebabkan manifestasi mata. Namun, prevalensi insiden tersebut sangat rendah. Selain itu, gangguan mata lebih umum pada pasien dengan perjalanan penyakit yang parah. Prevalensi manifestasi mata bervariasi dari 2% sampai 32%.⁽¹⁹⁾

5. Gejala Kulit

Menurut penelitian tentang keterlibatan kulit pada pasien COVID-19 diamati dalam bentuk ruam eritematosa, urtikaria yang meluas, dan vesikula mirip cacar air, terutama yang menempati batang tubuh. Pasien COVID-19 mungkin muncul dengan lesi herpetiform. Lesi ini dapat ditandai dengan vesikula yang dikelilingi oleh lingkaran eritematosa dengan pruritus ringan dan vesikel mungkin juga membentuk kerak.⁽¹⁹⁾

6. Gejala Kardiovaskular

Meskipun penyakit kardiovaskular dapat secara signifikan memperburuk hasil klinis pasien COVID-19, infeksi SARS-CoV-2 juga dapat menyebabkan komplikasi jantung. Mekanisme patofisiologi mungkin melibatkan reseptor ACE2, sitokin - sitokin yang disebabkan oleh respon yang tidak seimbang antara sel T-helper tipe 1 dan 2 atau kejadian imunopatologi yang dimediasi oleh interferon yang kuat. Lebih lanjut, fibrilasi atrium, yang merupakan penyebab aritmia yang paling umum, mungkin dipicu oleh hipoksia terkait COVID-19 dan komplikasi dapat berlanjut bahkan setelah pemulihan paru.⁽¹⁹⁾

Komplikasi kardiovaskular yang paling umum dari COVID-19 adalah infark miokard akut (biasanya didefinisikan sebagai peningkatan troponin jantung) dengan prevalensi 8% -12%. Peningkatan kadar troponin terlihat pada perjalanan COVID-19 yang parah, dibandingkan dengan perjalanan ringan atau sedang. Komplikasi lain yang paling umum termasuk bradikardi atau takiaritmia, dengan perkiraan kejadian 16,7%, perikarditis akut, disfungsi ventrikel kiri, gagal jantung, syok kardiogenik, kelainan tekanan darah, atau miokarditis.⁽¹⁹⁾

Seseorang yang terinfeksi SARS-CoV-2 memiliki risiko lebih tinggi mengalami emboli paru akut dan akan memiliki tingkat D-dimer yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang terinfeksi tanpa emboli paru.⁽¹⁹⁾

7. Gejala Sendi dan Otot

Sejauh ini, data manifestasi rematik pada pasien COVID-19 masih terbatas. Dilaporkan bahwa artralgia mungkin merupakan gejala awal COVID-19 dan manifestasi ini mungkin mudah terlewatkan, terutama di daerah dimana penyakit yang ditularkan melalui arthropoda virus relatif umum. Menurut penelitian, pasien dengan rheumatoid arthritis jauh lebih rentan terhadap SARS-CoV-2 dibandingkan dengan populasi umum.⁽¹⁹⁾

8. Gejala Pada Pasien Anak

Pasien anak dengan komorbid lainnya jauh lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 dan perjalanan COVID-19 yang lebih parah. Umumnya, mayoritas pasien anak memiliki gejala ringan, tanpa demam atau pneumonia, dan waktu pemulihan diperkirakan 1-2 minggu setelah onset penyakit. Perjalanan ringan COVID-19 pada pasien anak-anak mungkin disebabkan oleh beberapa alasan, termasuk respons imun yang lebih efektif pada anak-anak, perbedaan ekspresi reseptor ACE2, atau adanya virus lain secara simultan di saluran pernapasan anak-anak. mungkin membatasi infeksi SARS-CoV-2.⁽¹⁹⁾

Manifestasi klinis yang paling umum pada anak-anak termasuk demam dan batuk dalam beberapa kasus, gejala tambahan, seperti kelelahan, myalgia, hidung tersumbat, pilek, bersin, sakit tenggorokan, sakit kepala, muntah, pusing, sakit perut, dan diare.⁽¹⁹⁾

Prevalensi infeksi SARS-CoV-2 di antara bayi baru lahir dan bayi sangat rendah tetapi masih memungkinkan dan dapat bermanifestasi sebagai infeksi tanpa gejala, ringan, atau berat. Sejauh ini, tidak ada bukti penularan vertikal virus dari ibu ke bayi baru lahir. Namun, infeksi mungkin terjadi, terutama karena kontak dekat dengan ibu yang terinfeksi. Bayi baru lahir dan bayi yang terinfeksi oleh SARS-CoV-2 dapat menunjukkan manifestasi seperti demam atau gejala saluran pernapasan atas ringan saja, tetapi juga dapat tetap asimtomatik.⁽¹⁹⁾

Umumnya, bayi yang baru lahir dan bayi tetap ringan, gejala non-spesifik tanpa gejala dan hadir, termasuk batuk, sakit kepala, pilek, hidung tersumbat, dahak, takipnea, apnea, takikardia, lesu, muntah, atau diare. Gambaran klinis atipikal bayi dengan COVID-19 juga mencakup gejala neurologis, seperti hipotonia aksial, kantuk, atau suara erangan.⁽¹⁹⁾

2.1.6 Tingkat Keparahan COVID-19

Tingkat keparahan pasien COVID-19 menurut Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), dibagi menjadi lima tingkatan yaitu tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis. Penjelasan dapat dilihat pada tabel berikut ini ⁽²⁰⁾ :

Tabel 2. Tingkat Keparahan COVID-19 Menurut PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, dan IDAI

Tingkatan Gejala	Gejala
Tanpa Gejala	Tidak terdapat gejala klinis.
Gejala Ringan	Gejala infeksi saluran napas atas seperti kelelahan, demam, batuk, nyeri otot, pilek, bersin dan nyeri tenggorokan. Dalam beberapa kasus mungkin tidak disertai demam, dan lainnya mengalami gejala saluran pencernaan seperti muntah, mual, diare, dan nyeri perut.
Sedang	Gejala dan tanda klinis pneumonia. Batuk, demam, peningkatan frekuensi napas, dapat disertai wheezing atau ronki pada auskultasi paru tanpa distres napas, hipoksemia (kadar oksigen dalam darah rendah) dan tanpa adanya tanda pneumonia berat. Saturasi SpO ₂ ≥ 92% dengan udara ruangan.
Berat	Gejala dan tanda klinis pneumonia berat berupa batuk, demam, frekuensi napas > 30 x/menit, sesak, sianosis, distres pernapasan berat dan saturasi SpO ₂ < 92% dengan udara ruangan.
Kritis	Pasien mengalami perburukan dengan cepat menjadi <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS) atau gagal napas, sepsis dan syok sepsis

Tingkat keparahan menurut *World Health Organization* (WHO) diklasifikasikan menjadi 3 yaitu tingkat keparahan non severe, tingkat keparahan severe dan tingkat keparahan kritis dan penjelasan dapat dilihat pada tabel berikut ini ⁽²¹⁾

Tabel 3. Tingkat Keparahan COVID-19 Menurut WHO

Tingkatan Gejala	Gejala
<i>Non-severe</i>	Tidak adanya tanda-tanda gejala dari kriteria derajat gejala <i>severe</i> atau kritis
<i>Severe</i>	<ul style="list-style-type: none"> a. Saturasi oksigen < 90 % b. Frekuensi napas > 30 x/ menit. c. Tanda-tanda distress pernapasan (pada pernapasan terdapat bantuan otot-otot tambahan, sesak napas, ketidakmampuan menyelesaikan kalimat saat berbicara), siosis sentral.
<i>Critical</i>	<ul style="list-style-type: none"> a. Kondisi lain yang membutuhkan perawatan yang intensif yaitu memerlukan pemberian ventilasi mekanik (<i>invasive</i> atau <i>non-invasive</i>) atau terapi vasopresor. b. Pasien mengalami <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS) c. Sepsis d. Syok sepsis

2.1.7 Diagnosis Laboratorium COVID-19

Karena belum tersedianya pengobatan dan vaksinasi yang memuaskan, pengelolaan COVID-19 bergantung pada diagnosis dan pengobatan standar (simtomatik) yang tepat waktu. Berikut merupakan cara diagnosis COVID-19 :

1. *Real-Time Polymerase Chain Reaction* (RT – PCR)

Untuk mengkonfirmasi diagnosis COVID-19, identifikasi materi genetik virus dalam tubuh pasien sangat disarankan. *Real-Time Polymerase Chain Reaction* (RT – PCR) dapat digunakan untuk mendeteksi asam nukleat COVID-19 pada usap nasofaring, sekresi saluran pernapasan bawah, dahak, darah, feses, dan spesimen lainnya. Seorang peneliti dari Jerman menyarankan untuk menggunakan uji RT-PCR untuk mendeteksi SARS-CoV-2 karena memiliki akurasi dan presisi yang tinggi. Namun, terkadang pemeriksaan RT-PCR dikaitkan dengan hasil negatif palsu, terutama pada tahap awal infeksi. Untuk mengatasi masalah ini, diperlukan diagnosis RT-PCR yang lebih canggih.⁽²²⁾

2. RT-PCR-Based Rapid Test

RT-PCR-Based Rapid Test dapat mendeteksi COVID-19 dalam waktu sekitar 45 menit. Sampel dikumpulkan melalui usap nasofaring atau nasal wash dan disiapkan dalam waktu kurang dari 1 menit.⁽²²⁾

3. Uji Amplifikasi Asam Nukleat Isotermal

Karena konfrontasi sensitivitas RT-PCR yang tidak memadai untuk diagnosis COVID-19, teknik deteksi asam nukleat yang lebih canggih baru-baru ini diselidiki termasuk teknik isotermal. Itu ditemukan cocok untuk mendeteksi jumlah RNA virus (materi genetik) yang sangat rendah dan secara efektif dapat digunakan sebagai teknik alternatif untuk RT-PCR.⁽²²⁾

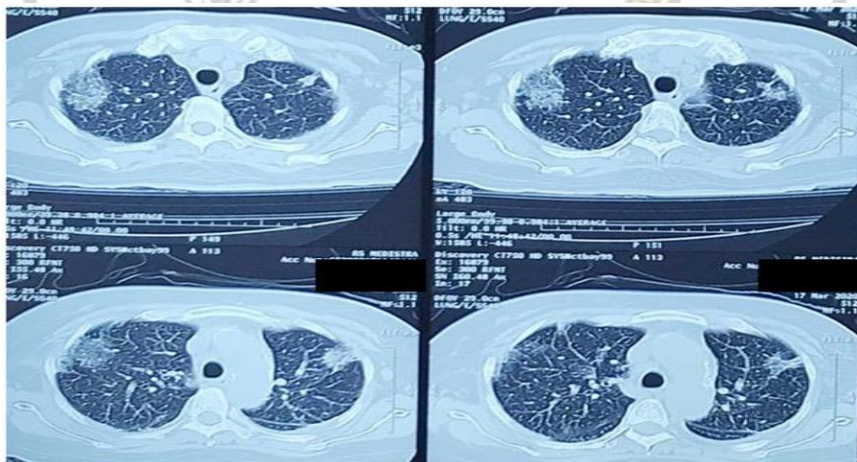
4. Pencitraan

Pilihan utama untuk modalitas pencitraan adalah foto toraks dan *Computed Tomography Scan* (CT-scan) toraks. Pada foto toraks dapat ditemukan gambaran seperti *apaisifikasi ground-glass*, infiltrat, penebalan peribronkial, konsolidasi fokal, efusi pleura, dan atelectasis. Sekitar 40% kasus tidak ditemukan kelainan pada foto toraks, oleh karena itu foto toraks dilaporkan kurang sensitif dibandingkan dengan CT – scan.⁽¹⁵⁾



Gambar 3. Gambaran Foto Toraks pada Pasien COVID-19.⁽¹⁵⁾

Pada pemeriksaan CT-scan toraks dapat ditemukan *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%. Studi ini juga melaporkan bahwa pasien dengan usia lebih dari 50 tahun sering memiliki gambaran konsolidasi.⁽¹⁵⁾



Gambar 4. Gambaran CT-scan pada COVID-19. Tampak Gambaran *Ground-Glass Bilateral*.⁽¹⁵⁾

Perjalanan klinis sangat mempengaruhi gambaran dari *CT-scan*, seperti:

Pasien Asimtomatis: Cenderung unilateral, multifokal, dominan gambaran *ground-glass*. Sedangkan gambaran seperti penebalan septum interlobularis, efusi pleura, dan limfadenopati jarang ditemukan.

Satu minggu sejak onset gejala: ditemukan lesi bilateral dan difus, dominan gambaran *ground-glass* dan didapatkan efusi pleura 5%, limfadenopati 10%.

Dua minggu sejak onset gejala: masih dengan dominan gambaran *ground glass*, namun mulai terdeteksi konsolidasi

Tiga minggu sejak onset gejala: dominan gambaran *ground-glass* masih dapat terlihat dan terdapat pola retikular. Ditemukannya juga bronkiektasis, penebalan pleura, efusi pleura, dan limfadenopati.⁽¹⁵⁾

2.2 Diabetes Melitus Tipe 2

2.2.1 Pengertian Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 atau disingkat DMT2 adalah suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan karakteristik hiperglikemia atau peningkatan gula darah, penyebabnya karena adanya kelainan sekresi insulin, kelainan atau defek kerja insulin ataupun keduanya. Manifestasi klinis yang biasa dikeluhkan oleh penyandang Diabetes melitus terutama Diabetes melitus tipe 2 yaitu polifagia, polidipsia poliuria, bisa juga terdapat penurunan berat badan, dan kesemutan.⁽²³⁾

2.2.2 Epidemiologi Diabetes Melitus Tipe 2

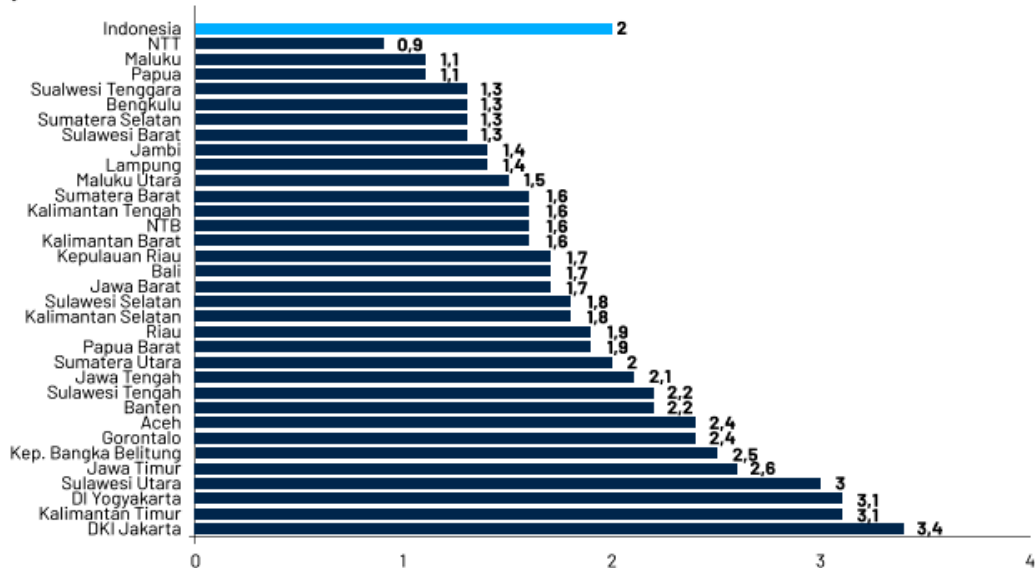
Dari semua populasi pasien penyandang diabetes, sekitar 90% adalah pasien dengan Diabetes melitus tipe 2. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2011 sekitar 336 juta orang di seluruh dunia mengidap DM Tipe 2 dan 4,6 juta kematian tiap tahunnya, atau 1 kematian setiap 7 detik yang diakibatkan oleh DM Tipe 2. Penyakit metabolik ini juga mengenai

12% populasi dewasa di Amerika Serikat, dan mengenai sekitar lebih dari 25% penduduk yang usianya lebih dari 65 tahun atau populasi lanjut usia. Sedangkan menurut IDF pada tahun 2015 terdapat 415 juta penderita DM di dunia. Indonesia sendiri menempati peringkat ke-7 dengan jumlah penderita Diabetes melitus sebanyak sepuluh juta orang.^(23,24)

Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 mengumpulkan data terkait penderita Diabetes melitus pada usia lebih dari 15 tahun. Penegakkan diagnosis Diabetes melitus mengacu pada kriteria konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). Keadaan Diabetes melitus yaitu ketika gula darah sewaktu > 200 mg/dl atau gula darah puasa > 126 mg/dl atau glukosa darah 2 jam pasca beban > 200 mg/dl dan diikuti dengan gejala sering buang air besar, berat badan menurun dan gejala sering lapar.⁽²⁵⁾

Hampir di seluruh provinsi di Indonesia, terjadi peningkatan prevalensi Diabetes melitus sejak tahun 2013 hingga 2018, kecuali pada provinsi Nusa Tenggara Timur. Menurut data Riskesdas di Indonesia terdapat empat provinsi yang memiliki kasus diabetes tertinggi sejak tahun 2013 hingga 2018 diantaranya provinsi Kalimantan Timur, Yogyakarta, DKI Jakarta dan Sulawesi Utara. Gambaran prevalensi Diabetes melitus menurut data Riskesdas pada tahun 2018 menunjukkan provinsi Nusa Tenggara Timur memiliki prevalensi terendah yaitu 0,9% dibandingkan dengan provinsi lainnya. Gambaran ini didapatkan dari diagnosis dokter dan ditentukan oleh kepatuhan dan keteraturan pencatatan rekam medis.⁽²⁵⁾

**Prevalensi (%) Diabetes Melitus
pada Riskesdas Tahun 2018**



Gambar 5. Prevalensi (%) Diabetes melitus pada Riskesdas Tahun 2018.⁽²⁵⁾

2.2.3 Etiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Terdapat dua patofisiologi yang paling utama dan mendasari terjadinya kasus Diabetes melitus Tipe 2 secara genetik yaitu resistensi insulin dan adanya defek fungsi dari sel beta pada pankreas. Resistensi insulin adalah kondisi yang biasanya didapatkan pada orang-orang dengan berat badan berlebih atau obesitas. Hormon Insulin tidak bisa bekerja dengan optimal pada sel-sel tubuh seperti sel otot, sel lemak, dan juga hepar sehingga tubuh akan memaksa pankreas melakukan kompensasi agar pengeluaran insulin menjadi lebih banyak lagi. Tetapi saat produksi insulin oleh sel beta pankreas tidak adekuat lagi, maka kadar glukosa dalam darah akan terjadi kenaikan, kemudian akan terjadi hiperglikemia yang kronik. Hiperglikemia kronik yang terjadi pada Diabetes melitus Tipe 2 akan semakin membuat sel beta rusak dan semakin memperburuk kejadian resistensi insulin, yang pada akhirnya penyakit Diabetes melitus Tipe 2 ini menjadi semakin progresif.⁽²³⁾

Disfungsi sel beta pankreas juga menjadi salah satu etiologi yang utama pada Diabetes melitus tipe 2. Pada prognosis penyakit diabetes terjadi penurunan fungsi sel beta di pankreas dan peningkatan resistensi insulin yang semakin berlanjut sehingga memperburuk kejadian hiperglikemia kronik yang akan berdampak banyak. Ketika diagnosis Diabetes melitus tipe 2 ditegakkan, sel beta pada pankreas sudah tidak bisa menghasilkan insulin yang adekuat untuk membuat kompensasi atas meningkatnya resistensi insulin karena saat itu fungsi sel beta di pankreas yang masih normal hanya tinggal 50%.⁽²¹⁾ Seiring dengan semakin bertambahnya usia, kuantitas dari sel beta pankreas juga akan menurun karena proses apoptosis telah melebihi replikasi dan juga neogenesis. Sehingga orang tua atau lanjut usia akan lebih rentan terhadap kejadian Diabetes melitus tipe 2.⁽²³⁾

Salah satu faktor yang mendukung kejadian Diabetes melitus tipe 2 adalah faktor lingkungan. Lingkungan juga memegang peranan yang cukup penting dalam terjadinya penyakit metabolik yaitu Diabetes melitus tipe 2. Faktor lingkungan yang sering menyebabkan perburukan kejadian Diabetes melitus tipe 2 adalah adanya berat badan berlebih atau obesitas, terlalu banyak makan atau kelebihan kalori harian, terlalu banyak makan makanan dengan glukosa tinggi, dan kurangnya aktivitas fisik sehingga asupan kalori tidak diimbangi dengan pengeluarannya. Menurut penelitian terbaru hubungan antara Diabetes melitus Tipe 2 dengan obesitas melibatkan sitokin proinflamasi yaitu *Tumor Necrosis Factor Alfa* (TNF α) serta Interleukin-6 (IL-6), adanya gangguan metabolisme dari asam lemak, kondisi resistensi insulin, proses selular seperti disfungsi dari mitokondria, serta stress retikulum endoplasma.⁽²³⁾

2.2.4 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Adanya resistensi insulin pada sel-sel otot dan juga hepar serta adanya kerusakan pada sel beta di pankreas merupakan patofisiologi kerusakan sentral dari penyakit Diabetes melitus tipe 2. Kerusakan pada sel beta terjadi lebih cepat dan berat daripada yang diperkirakan. Selain sel otot, hepar, dan sel beta pankreas, ada juga keterlibatan dari organ-organ lain seperti jaringan lemak yaitu terjadinya

peningkatan lipolisis, kemudian juga pada *gastrointestinal* terjadi defisiensi inkretin, selain sel beta pada sel-sel alfa pankreas juga mengalami hiperglukagonemia, pada organ ginjal terjadi peningkatan absorpsi dari glukosa, dan otak (resistensi insulin), hampir semua organ ikut berpengaruh dalam menimbulkan kejadian gangguan toleransi glukosa pada Diabetes melitus tipe 2. Jadi secara garis besar pathogenesis dari Diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh pengaruh dari delapan hal tersebut, yaitu adanya penurunan sekresi insulin, peningkatan sekresi dari glukagon, adanya penurunan efek inkretin di *gastrointestinal*, meningkatnya produksi glukosa di hepar, penurunan ambilan glukosa di sel otot, adanya disfungsi dari neurotransmitter, terjadinya peningkatan reabsorpsi glukosa pada ginjal, dan juga meningkatnya lipolisis di jaringan lemak.^(23,24)

2.2.5 Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2

Beberapa gejala yang sering di keluhkan pada pasien Diabetes melitus terutama Diabetes melitus tipe 2 yaitu keluhan klasik seperti poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya. Atau juga bisa ditemukan keluhan-keluhan lain seperti lemah badan, adanya kesemutan, gatal-gatal, keluhan penglihatan kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta adanya pruritus vulva pada wanita.⁽²⁵⁾

Penegakkan diagnosis Diabetes melitus tipe 2 dapat ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan merupakan pemeriksaan glukosa yang secara enzimatik dengan bahan plasma dari darah vena. Kemudian hasil dari pengobatan dipantau dengan alat berupa glukometer.⁽²⁶⁾

Kriteria diagnosis Diabetes melitus Tipe 2 :

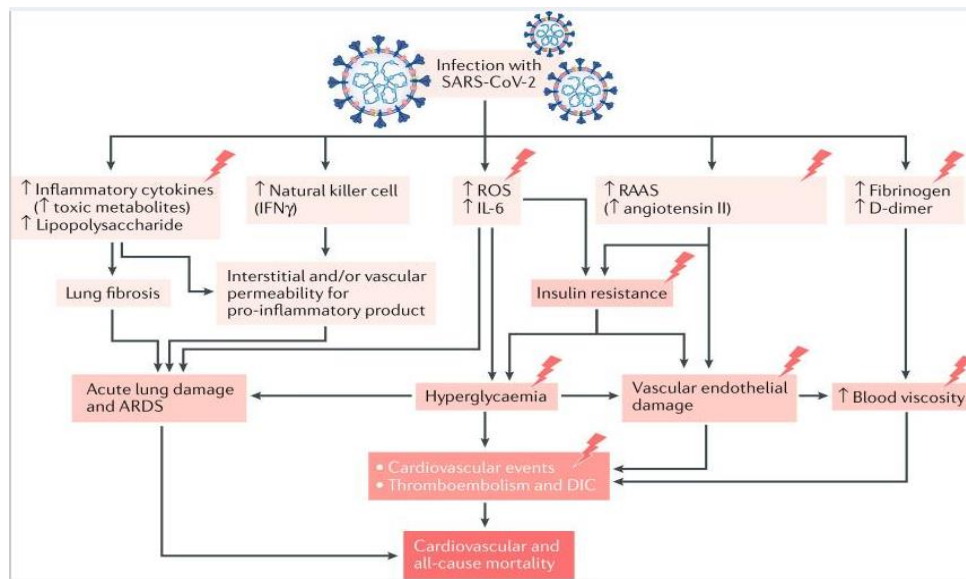
1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Yang dimaksud dengan puasa adalah kondisi dimana tidak adanya asupan kalori minimal 8 jam, atau,
2. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/ dL 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, atau

3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik, atau Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi.⁽²⁶⁾

2.2.6 Hubungan Diabetes Melitus dengan COVID-19

Kehadiran Diabetes melitus dan tingkat hiperglikemia individu tampaknya secara independen terkait dengan keparahan COVID-19 dan peningkatan kematian. Selain itu, adanya komplikasi khas Diabetes melitus (CVD, gagal jantung dan penyakit ginjal kronis) meningkatkan angka kematian COVID-19. Diabetes melitus akan menyebabkan sistem imun bawaan dan imunitas humoral terganggu, hal ini membuat pertahanan lini pertama melawan infeksi, termasuk SARS-CoV-2 tidak efisien. Diabetes juga menyebabkan keadaan proinflamasi dengan respon sitokin berlebihan.^(27,28)

Pada individu dengan Diabetes melitus yang terinfeksi oleh COVID-19 memiliki respon imun yang berlebihan diantaranya mengalami peningkatan kadar *interleukin-6* (IL-6), peningkatan protein C-reaktif (CRP), peningkatan *sel natural killer* (IFN γ), peningkatan fibrinogen, peningkatan sistem renin angiotensin secara signifikan dibandingkan dengan mereka yang tidak menderita diabetes. Efek ini menyebabkan fibrosis paru, kerusakan paru akut dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Produksi radikal bebas dan aktivasi virus dari sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) melalui peningkatan ekspresi angiotensin II menyebabkan resistensi insulin, hiperglikemia dan kerusakan endotel vaskular, yang semuanya berkontribusi terhadap kejadian kardiovaskular, tromboemboli dan koagulasi intravaskular diseminata (DIC). Infeksi juga menyebabkan peningkatan komponen pembekuan yaitu fibrinogen dan *D-dimer*, yang menyebabkan peningkatan viskositas darah dan kerusakan endotel vaskular, tromboemboli dan DIC.^(8,27,28)



Gambar 6. Mekanisme Patogenik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dan COVID-19.⁽²⁶⁾

Acute Respiratory Syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) memiliki komponen yaitu S-glikoprotein yang berperan dalam penempelan virus pada sel inang. S-glikoprotein menggunakan ACE-2 sebagai reseptor untuk masuk ke dalam sel. Reseptor ACE-2 diekspresikan tidak hanya di sel epitel alveolus tipe I dan II di paru-paru dan saluran pernapasan bagian atas, tetapi juga di beberapa lokasi lain seperti jantung, endotelium, epitel tubulus ginjal, epitel usus, dan pankreas.^(27,28)

Dalam fisiologi normal, ACE2 memainkan peran penting dalam anti inflamasi dan anti oksidasi. ACE-2 bertanggung jawab untuk degradasi angiotensin-II serta angiotensin I, pada tingkat lebih rendah menjadi peptida yang lebih kecil, yaitu angiotensin (1-7) dan angiotensin 1-9. Peptida angiotensin 1-7 bertanggung jawab atas peran anti-inflamasi dan antioksidan. Masuknya SARS-CoV-2 akan menyebabkan peningkatan respons proinflamasi dan menyebabkan ketidakseimbangan pada ACE-2 yang mengakibatkan penurunan kadar angiotensin 1-7 yang bertanggung jawab atas peran anti-inflamasi dan antioksidan.^(27,28)

SARS-CoV-2 akan meningkatkan produksi IFN γ , yang mengaktifkan sel *natural killer* (NK) sebagai mekanisme pertahanan. Baik peningkatan produksi IFN γ dan sel NK teraktivasi memperburuk peradangan sistemik pada otot dan jaringan adiposa, secara keseluruhan membentuk efek merugikan pada pengambilan glukosa. Menurut penelitian, terdapat hubungan antara aktivitas sel NK dengan kontrol glukosa pada pasien dengan gangguan metabolisme glukosa. Aktivitas sel NK lebih rendah pada pasien dengan Diabetes melitus tipe 2 dibandingkan dengan pra diabetes atau toleransi glukosa normal.^(27,28)

Dengan demikian, individu dengan gangguan toleransi glukosa atau Diabetes melitus telah mengurangi aktivitas sel NK, yang mungkin membantu menjelaskan mengapa pasien dengan Diabetes melitus lebih rentan terhadap COVID-19 dan memiliki prognosis yang lebih buruk daripada mereka yang tidak menderita Diabetes melitus. Di sisi lain, hal yang perlu diperhatikan bahwa ACE2 juga diekspresikan di pankreas. Jadi, masuknya virus corona ke pulau pankreas dapat menyebabkan disfungsi sel beta akut dengan keadaan hiperglikemik akut yang dihasilkan.^(27,28)

Selain itu peningkatan kadar glukosa secara langsung meningkatkan replikasi SARS-CoV-2, dan glikolisis menopang replikasi SARS-CoV-2 melalui produksi radikal bebas di mitokondria yang diinduksi hipoksia. Oleh karena itu, hiperglikemia mungkin mendukung proliferasi virus. Menurut penelitian, hiperglikemia atau riwayat Diabetes melitus tipe 1 dan Diabetes melitus tipe 2 ditemukan sebagai prediktor independen morbiditas dan mortalitas pada pasien COVID-19. Lebih lanjut, komorbiditas Diabetes melitus tipe 2 pada tikus yang terinfeksi MERS-CoV menghasilkan respon imun yang tidak teratur, menyebabkan patologi paru yang parah dan luas. Pasien dengan Diabetes melitus yang terinfeksi SARS-CoV-2 biasanya memiliki infeksi yang parah dibandingkan dengan yang tidak memiliki riwayat Diabetes Melitus tipe 2^(27,28)

Terdapat mekanisme menunjukkan dimana peradangan yang diinduksi virus meningkatkan resistensi insulin. Beban besar sel inflamasi dapat mempengaruhi

fungsi otot rangka dan hati, yang merupakan organ utama yang responsif terhadap insulin yang bertanggung jawab atas sebagian besar ambilan glukosa yang dimediasi insulin. Selain itu, pasien dengan COVID-19 yang parah menunjukkan kelemahan otot dan peningkatan aktivitas enzim hati, yang mungkin menunjukkan kegagalan beberapa organ tubuh.⁽²⁷⁾

Oleh karena itu, mekanisme yang menghubungkan COVID-19 dengan Diabetes melitus melalui proses yang tumpang tindih dengan jalur yang mengatur fungsi kekebalan. Misalnya, usia adalah faktor risiko terkuat untuk mengembangkan Diabetes melitus dan efek penuaan pada fungsi kekebalan mungkin sama pentingnya untuk kerentanan dan keparahan COVID-19. Hiperglikemia dapat mempengaruhi fungsi kekebalan tubuh. Sebaliknya, status imunologi disregulasi terkait dengan komplikasi makrovaskular. Diabetes melitus juga mempengaruhi fungsi kekebalan tubuh. Dengan demikian, DMT2 dikaitkan dengan disregulasi imunologi, yang berpotensi setara dengan penuaan yang dipercepat, dan karenanya berpotensi menjelaskan prognosis buruk pada pasien dengan Diabetes melitus dan COVID-19^(27,28)

2.3 Hipertensi

2.3.1 Pengertian

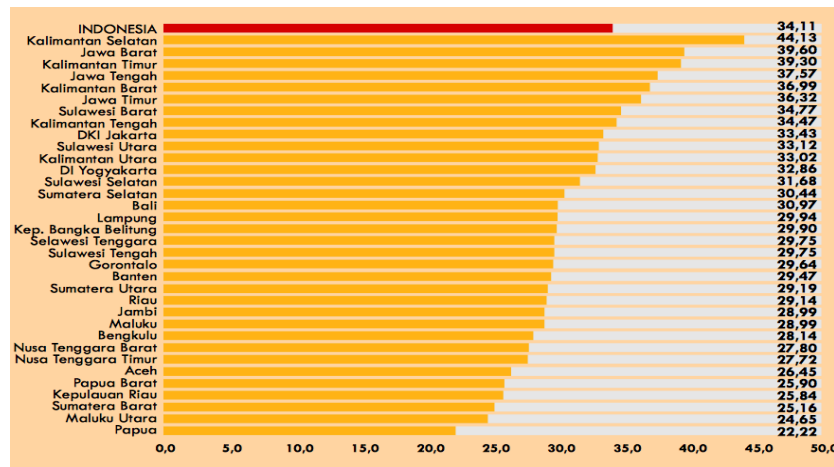
Menurut *American Heart Association* (AHA) seseorang dikatakan hipertensi atau tekanan darah meningkat yaitu ketika tekanan darah sistolik lebih dari 130 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 80 mmHg. Sedangkan menurut *European Society of Hypertension* (ESC), seseorang dikatakan hipertensi yaitu ketika tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg.⁽²⁹⁾

2.3.2 Epidemiologi Hipertensi

Dalam praktik kedokteran primer, hipertensi merupakan salah satu penyakit yang paling umum ditemukan. Menurut NHLBI (*National Heart, Lung, and Blood Institute*), 1 dari 3 pasien menderita hipertensi. Faktor resiko seperti infark *miokard*, *stroke*, gagal ginjal akut, dan juga kematian dapat terjadi pada penderita hipertensi.⁽³¹⁾

Riset Kesehatan Dasar/RISKESDAS tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi di Indonesia adalah sebesar 34,11%. Angka prevalensi ini diperoleh melalui pengukuran tekanan darah pada responden Riskesdas berdasarkan pada kriteria *Joint National Committee (JNC)-8* yaitu bila tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolic ≥ 90 mmHg. Pada tahun 2013 prevalensi hipertensi hanya sebesar 25,8%, hal ini menunjukkan bahwa prevalensi di tahun 2018 lebih tinggi dibandingkan prevalensi di tahun 2013.⁽³⁰⁾

Hampir di seluruh provinsi di Indonesia, terjadi peningkatan prevalensi hipertensi berdasarkan cara pengukurannya. Provinsi DKI Jakarta mengalami peningkatan prevalensi tertinggi sebesar 13,4%, Kalimantan Selatan sebesar 13,3%, dan Sulawesi Barat sebesar 12,3%. Hasil Riskesdas 2018 menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi tertinggi sebesar 44,13% terjadi di provinsi Kalimantan Selatan, diikuti oleh Jawa Barat sebesar 39,6%, dan Kalimantan Timur sebesar 39,3%. Sedangkan prevalensi terendah sebesar 22,2% terjadi di Provinsi Papua yang diikuti oleh Maluku Utara sebesar 24,65%, dan Sumatera Barat sebesar 25,16%.⁽³¹⁾



Gambar 7. Prevalensi Hipertensi Berdasarkan Pengukuran pada Riskesdas Tahun 2018.⁽²⁹⁾

2.3.3 Etiologi Hipertensi

1. Hipertensi Primer

Hipertensi primer merupakan hipertensi yang penyebabnya tidak diketahui (idiopatik). Sebanyak 90% pasien memiliki hipertensi primer sebagai penyebab naiknya tekanan darah. Hipertensi primer tidak dapat disembuhkan, namun dapat dikontrol dengan terapi yang tepat (termasuk modifikasi *lifestyle* dan pengobatan). Faktor genetik kemungkinan memiliki peran penting pada perkembangan hipertensi primer.⁽³⁰⁾

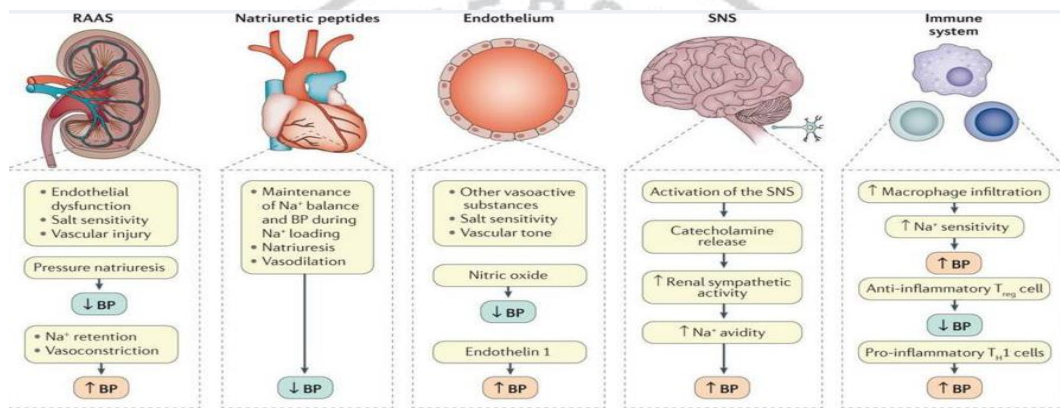
2. Hipertensi Sekunder

Kurang dari 10% pasien memiliki hipertensi sekunder. Hipertensi sekunder dapat disebabkan oleh berbagai kondisi seperti gagal ginjal kronik, tumor glandula adrenal, penyakit thyroid, *congenital blood vessel disorders*, dan penyalahgunaan alkohol. Selain itu hipertensi sekunder juga dapat disebabkan karena penggunaan obat-obatan seperti nonsteroidal *anti-inflammatory* (NSAID), pil KB, dekonjestan (amphetamine, methylprednisolone, dexametason, hidrokortison), kortikosteroid, dan makanan tinggi sodium.⁽³⁰⁾

2.3.4 Patofisiologi Hipertensi

1. Regulasi Tekanan Darah

Tekanan darah ditentukan oleh beberapa parameter sistem kardiovaskular, termasuk volume darah dan curah jantung serta keseimbangan tonus arteri yang dipengaruhi oleh volume intravaskular dan sistem neurohumoral. Pengaturan tekanan darah secara fisiologis melibatkan interaksi yang kompleks dari berbagai sistem neurohumoral terintegrasi yang mencakup sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), peran peptida natriuretik dan endotelium, sistem saraf simpatis (SNS) dan sistem kekebalan tubuh.⁽³²⁾



Gambar 8. Sistem neuroendokrin utama yang terlibat dalam pengaturan tekanan darah.⁽²⁶⁾

Mekanisme patofisiologis yang menyebabkan hipertensi bersifat kompleks dan bekerja berdasarkan latar belakang genetik. Hipertensi primer melibatkan berbagai jenis gen. Kecenderungan genetik ini, bersama dengan sejumlah faktor lingkungan, seperti asupan Na⁺ yang tinggi, kualitas tidur yang buruk, asupan alkohol berlebih dan stres mental yang tinggi, berkontribusi pada perkembangan hipertensi. Faktor imunologi juga dapat berperan besar, terutama pada latar belakang penyakit infeksi atau reumatologis seperti rheumatoid arthritis.⁽³²⁾

2. Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron

RAAS memiliki efek luas pada regulasi tekanan darah, memediasi retensi Na^+ , tekanan natriuresis (yaitu, mekanisme dimana peningkatan tekanan perfusi ginjal (gradien antara tekanan darah arteri dan vena ginjal) menyebabkan penurunan reabsorpsi Na^+ dan peningkatan Na^+ ekskresi), sensitivitas garam, vasokonstriksi, disfungsi endotel dan cedera vaskular, dan berperan penting dalam patogenesis hipertensi.⁽³²⁾

RAAS hadir di tingkat sel di banyak organ, tetapi peran terpentingnya adalah membantu mengatur homeostasis volume-tekanan di ginjal, dimana mempertahankan perfusi dalam keadaan volume habis (yaitu, ketika ada pengurangan volume cairan ekstraseluler sebagai akibat kehilangan natrium dan cairan) dan ditekan dalam kondisi volume yang mengembang. Fungsi utama renin adalah membelah angiotensinogen menjadi angiotensin I. Enzim pengubah angiotensin (ACE) membelah angiotensin I menjadi angiotensin II yang merupakan pusat peran patogenetik RAAS pada hipertensi.⁽³²⁾

Angiotensin II meningkatkan reabsorpsi Na^+ di tubulus proksimal dengan meningkatkan aktivitas penukar natrium-hidrogen (NHE3), penukar natrium-bikarbonat dan natrium-kalium ATPase, dan dengan menginduksi sintesis aldosteron dan pelepasan dari glomerulosa adrenal. Angiotensin II juga dikaitkan dengan disfungsi endotel dan memiliki efek profibrotik dan proinflamasi, sebagian besar dimediasi oleh peningkatan stres oksidatif, yang mengakibatkan cedera ginjal, jantung, dan vaskular. Angiotensin II terkait erat dengan kerusakan organ target pada hipertensi melalui mekanisme ini.⁽³²⁾

Aldosteron memainkan peran penting dalam hipertensi yaitu dengan mengikat reseptor mineralokortikoid, aldosteron akan menginduksi efek non-genomik (yaitu, tanpa memodifikasi ekspresi gen secara langsung) yang mencakup aktivasi saluran natrium yang peka terhadap amilorida, umumnya dikenal sebagai saluran natrium epitel (ENaC) dan mengakibatkan stimulasi reabsorpsi Na^+ ginjal di duktus pengumpul kortikal. Aldosteron juga

memiliki banyak efek non-epitel yang berkontribusi terhadap disfungsi endotel, vasokonstriksi dan hipertensi.⁽³²⁾

3. Peradangan dan sistem kekebalan tubuh

Peradangan memberikan kontribusi penting terhadap asal usul hipertensi. Peradangan dikaitkan dengan peningkatan permeabilitas vaskular dan pelepasan mediator yang kuat, seperti spesies oksigen reaktif, *nitrit okside*, sitokin, dan metalloproteinase. Sitokin memediasi pembentukan neo-intima (lapisan intima arteri baru atau menebal), dengan demikian menurunkan diameter lumen pembuluh resisten (arteri kecil dan arteriolar sangat dipersarafi oleh saraf otonom dan pembuluh primer yang terlibat dalam pengaturan tekanan darah), dan mempromosikan fibrosis vaskular, yang menyebabkan peningkatan resistensi dan kekakuan vaskular.⁽³²⁾

Sitokin juga mempengaruhi fungsi tubulus ginjal dengan meningkatkan sintesis lokal dari angiotensinogen dan angiotensin II, serta mempromosikan retensi natrium dan volume hipertensi. Matriks metalloproteinase merangsang degradasi matriks ekstraseluler, memungkinkan infiltrasi sel imun melalui dinding pembuluh darah ke interstitium organ yang terkena, mempromosikan apoptosis dan meningkatkan sintesis kolagen dan deposisi matriks, yang menyebabkan kerusakan organ target⁽³²⁾

Lebih lanjut, obat-obatan yang digunakan untuk mengobati peradangan, seperti obat anti-inflamasi nonsteroid dan siklosporin, lebih meningkatkan daripada menurunkan tekanan darah pada individu dengan hipertensi, hal ini berhubungan dengan kompleksnya hubungan antara peradangan dan hipertensi. Baik respon imun bawaan maupun adaptif berpartisipasi dalam pembentukan spesies oksigen reaktif dan perubahan inflamasi pada ginjal, pembuluh darah dan otak pada hipertensi.⁽³²⁾

Respon imun bawaan, terutama yang dimediasi oleh makrofag, telah dikaitkan dengan hipertensi yang diinduksi oleh angiotensin II dan aldosteron. Pengurangan infiltrasi makrofag pada ginjal atau ruang peri-adventitial dari aorta

dan arteri berukuran sedang menyebabkan penurunan tekanan darah. Respon imun adaptif melalui sel T juga telah dikaitkan dengan asal-usul hipertensi dan kerusakan organ targetnya. Sel T mengekspresikan reseptor angiotensin 1 dan memediasi hipertensi yang bergantung pada angiotensin II. Dengan demikian, keseimbangan antara reaktivitas sel T proinflamasi dan penekanan inflamasi yang disebabkan oleh sel-sel peraturan T menentukan pengembangan hipertensi. Kelainan pada sel T proinflamasi dan sel T regulator terlibat dalam kerusakan organ target yang diinduksi hipertensi, hal tersebut karena mereka mengatur proses inflamasi di ginjal dan pembuluh darah yang mendasari penyakit ginjal yang diinduksi hipertensi.⁽³²⁾

2.3.5 Diagnosis Hipertensi

Hipertensi esensial atau primer biasanya asimtomatik. Oleh karena itu, dalam praktik klinis, semua orang dewasa harus mengukur tekanan darah secara rutin. Hipertensi paling sering didiagnosis berdasarkan pengukuran tekanan darah berulang. Pengukuran dan pencatatan tekanan darah yang akurat penting untuk mengkategorikan tingkat tekanan darah, memastikan risiko penyakit kardiovaskular terkait tekanan darah, dan memandu manajemen tatalaksana hipertensi.⁽³²⁾

Evaluasi pasien dengan hipertensi memerlukan lebih dari sekedar diagnosis peningkatan tekanan darah. Ini juga harus mencakup penilaian risiko penyakit kardiovaskular, kerusakan organ target, dan kondisi klinis bersamaan yang dapat mempengaruhi tekanan darah atau kerusakan organ target terkait serta pengenalan fitur yang menunjukkan hipertensi sekunder.⁽³²⁾

Riwayat medis harus membahas waktu diagnosis pertama hipertensi, pengukuran tekanan darah saat ini dan sebelumnya, serta obat antihipertensi. Riwayat hipertensi terkait kehamilan merupakan faktor penting dalam penilaian wanita dengan hipertensi. Hipertensi menyebabkan peningkatan risiko komplikasi penyakit kardiovaskular, dan penyakit ginjal kronis.⁽³²⁾

Pemeriksaan fisik bertujuan untuk menegakkan diagnosis hipertensi dan menyaring kerusakan organ target dan penyebab sekunder. Pasien harus duduk dengan tenang selama 5 menit sebelum dilakukan pemeriksaan tekanan darah dan tekanan darah harus setinggi jantung. Rata-rata pengukuran 2 hingga 3. Tekanan darah yang diperoleh pada perlakuan ke 2 hingga 3 dapat memberikan hasil yang akurat. Setidaknya sekali, tekanan darah harus diukur pada kedua lengan, dan perbedaan tekanan darah sistol > 20 mmHg dan / atau pada tekanan darah diastol > 10 mmHg untuk menilai apakah ada kelainan vaskular.⁽³²⁾

2.3.6 Hubungan Hipertensi dengan COVID-19

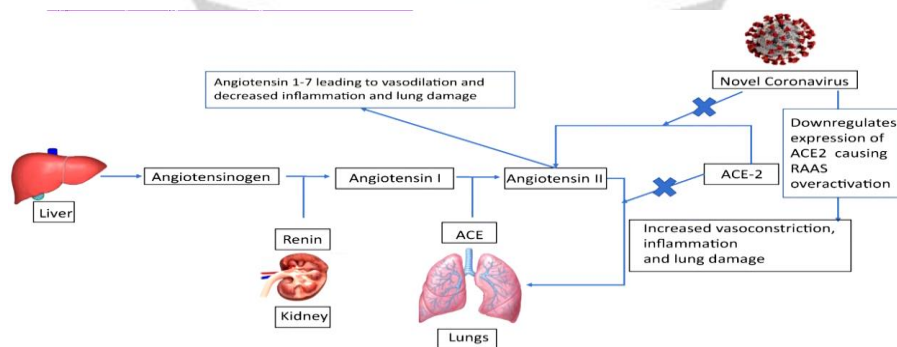
Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) adalah *metalloprotease transmembrane* tipe I *single-pass*, yang berada pada permukaan sel. ACE2 memiliki peran penting dalam mengatur sistem renin-angiotensin (RAAS), yaitu jalur pensinyalan yang terlibat dalam regulasi hemodinamik seperti resistensi vaskular sistemik, serta keseimbangan cairan dan elektrolit dan berfungsi sebagai regulator negatif RAAS (sistem renin-angiotensin-aldosteron) yang berperan dalam degradasi angiotensin-2 yang menghasilkan produksi heptapeptid yang disebut angiotensin 1–7. Jalur RAAS sangat kompleks dan melibatkan serangkaian hormon dan berbagai reseptor yang saling mempengaruhi, memungkinkan kontrol tekanan darah dan pemeliharaan cairan dan elektrolit dalam tubuh manusia. Banyak faktor yang penting dalam pengaturan sistem ini, termasuk penurunan tekanan arterioler aferen glomerulus dan peningkatan atau penurunan konsentrasi natrium di tubulus distal nefron.^(33,34)

Aktivasi jalur RAAS dimulai dengan angiotensinogen dari hati dipecah menjadi angiotensin I oleh renin, yang dilepaskan oleh ginjal sebagai respons terhadap penurunan pengiriman natrium ke aparatus juxtaglomerular. Angiotensin I kemudian diubah menjadi angiotensin II oleh enzim pengubah angiotensin (ACE), yang sangat diekspresikan di jaringan paru-paru. Angiotensin II mengaktifkan reseptor angiotensin 1 yang terletak di jantung, pembuluh darah, ginjal, dan korteks adrenal, sehingga terjadi vasokonstriksi dan peningkatan tekanan darah. *Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)* mengubah angiotensin I

menjadi angiotensin 1–9 dan angiotensin II menjadi angiotensin 1–7, yang secara langsung bekerja pada *mitochondrial assembly receptor 1*, menyebabkan efek anti-proliferatif dan anti-inflamasi vasoprotektif.⁽³⁴⁾

Menurut penelitian, telah menunjukkan bahwa ACE2 adalah titik masuk untuk coronavirus. Virus corona masuk ke dalam tubuh melalui reseptor ACE2 yang terikat membran untuk masuknya sel inang. Hal ini menyebabkan penurunan regulasi ekspresi ACE2, sehingga enzim tidak dapat lagi memberikan efek perlindungannya di berbagai organ. Kemudian diikuti dengan aktivitas angiotensin II yang tidak terkendali, yang dihipotesiskan memainkan peran utama dalam berbagai cedera organ yang terjadi pada COVID-19.⁽³⁴⁾

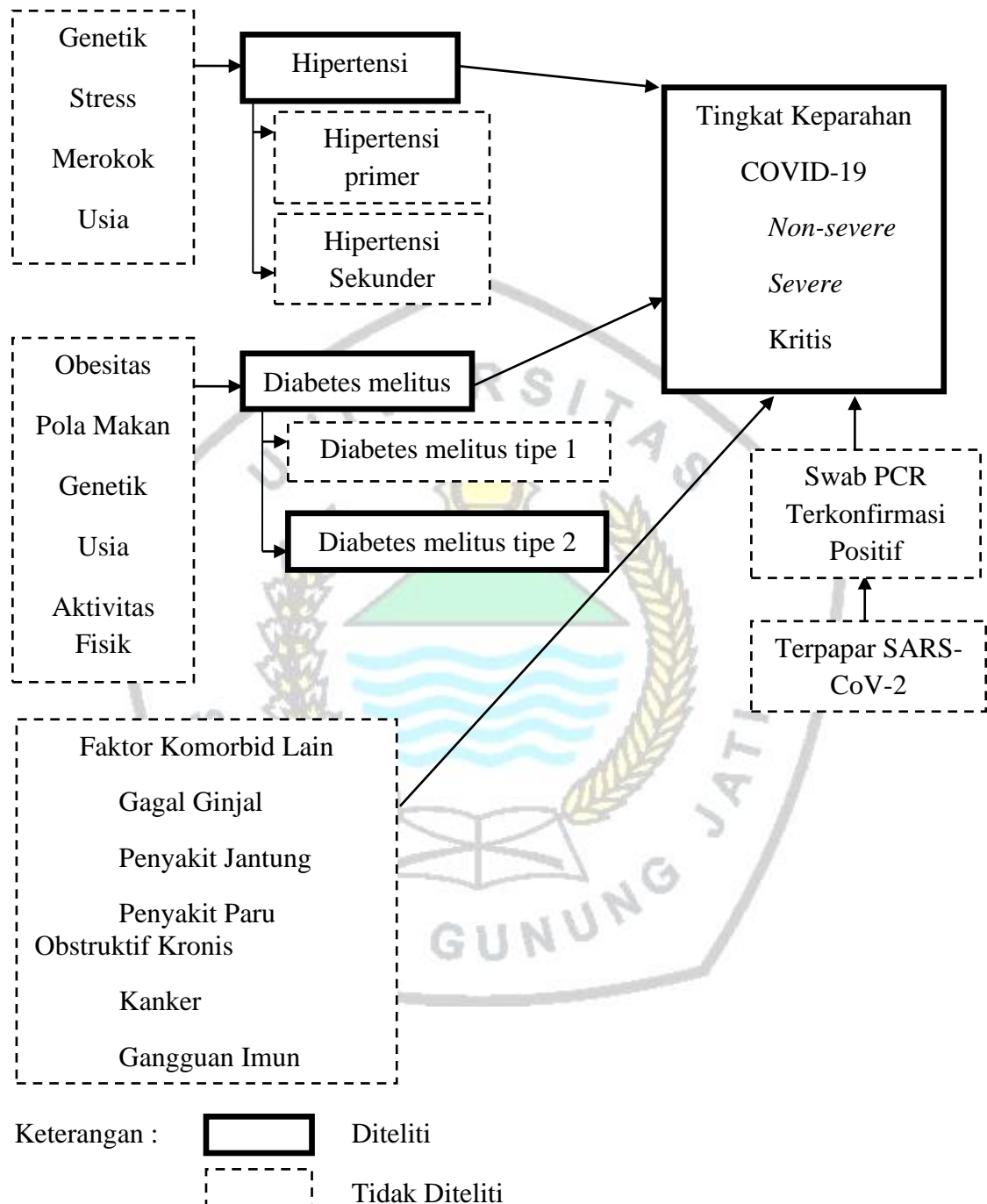
ACE2 telah ditemukan di berbagai organ, termasuk hati, ginjal, otak, kelenjar getah bening, paru-paru, dan perut. Dengan demikian, penurunan regulasi ACE2 mungkin merupakan penjelasan yang mungkin untuk efek ekstra-paru yang meluas dari COVID-19 pada pasien manusia. Penelitian terbaru terkait mekanisme efek buruk COVID-19 pada jaringan paru-paru adalah peningkatan aktivasi reseptor bradikinin 1 dan 2 sebagai akibat dari penurunan regulasi ACE2. Aktivasi reseptor bradikinin 1 dan 2 menyebabkan angioedema dan kebocoran pembuluh darah ke parenkim paru. Karena adanya interaksi antara SARS-COV-2 dan ACE-2 dan peran ACE-2 dalam patogenesis hipertensi, terdapat spekulasi bahwa hipertensi dapat terlibat dalam patogenesis COVID-19 (33,34)



Gambar 9. Hubungan antara Sistem RAAS dan COVID-19.⁽³⁴⁾

2.4 Kerangka Teori

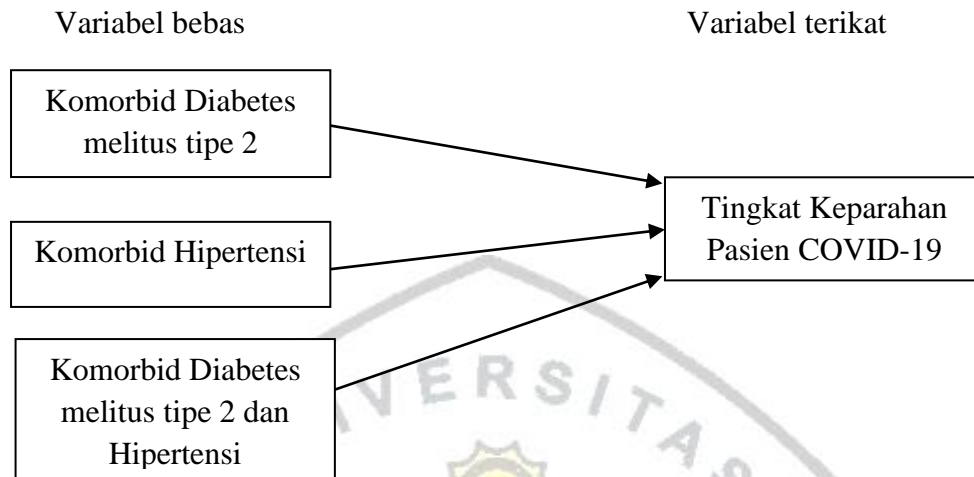
Kerangka teori dari penelitian ini adalah :



Gambar 10. Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep

Kerangka konsep dari penelitian ini adalah sebagai berikut :



Gambar 11. Kerangka konsep

2.6 Hipotesis

1. Terdapat hubungan komorbid Diabetes melitus tipe 2 dengan tingkat keparahan pasien COVID-19
2. Terdapat hubungan komorbid hipertensi dengan tingkat keparahan pasien COVID-19
3. Terdapat hubungan komorbid Diabetes melitus tipe 2 dan hipertensi dengan tingkat keparahan pasien COVID-19
4. Terdapat perbedaan tingkat keparahan pasien COVID-19 dengan komorbid Diabetes melitus tipe 2, pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi dan pasien COVID-19 dengan komorbid Diabetes melitus tipe 2 dan hipertensi.