

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Konsep Covid-19

1. Pengertian

Penyakit virus corona 2019 (*corona virus disease/COVID-19*) sebuah nama baru yang diberikan oleh *World Health Organization* (WHO) bagi pasien dengan infeksi virus novel corona 2019 yang pertama kali dilaporkan dari kota Wuhan, Cina pada akhir 2019 (World Health Organization, 2020). Penyebaran terjadi secara cepat dan membuat ancaman pandemi baru. Pada tanggal 10 Januari 2020, etiologi penyakit ini diketahui pasti yaitu termasuk dalam virus *ribonucleid acid* (RNA) yaitu virus corona jenis baru, betacoronavirus dan satu kelompok dengan virus corona penyebab *severe acute respiratory syndrome* (SARS) dan *middle east respiratory syndrome* (MERS CoV) (Handayani *et al*, 2020). Menurut (Garcés *et al*, 2020), COVID-19 adalah penyakit infeksi sistemik akut menular yang mempengaruhi sistem pernafasan yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2.

2. Etiologi

Penyebab COVID-19 adalah virus yang tergolong dalam family coronavirus. Coronavirus merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. Coronavirus tergolong ordo Nidovirales, keluarga Coronaviridae. Coronavirus ini dapat menyebabkan penyakit pada hewan atau manusia. Terdapat 4 genus yaitu alphacoronavirus,

betacoronavirus, gammacoronavirus, dan deltacoronavirus. Sebelum adanya COVID-19, ada 6 jenis coronavirus yang dapat menginfeksi manusia, yaitu HCoV-229E (alphacoronavirus), HCoV-OC43 (betacoronavirus), HCoVNL63 (alphacoronavirus), HCoV-HKU1 (betacoronavirus), SARS-CoV (betacoronavirus), dan MERS-CoV (betacoronavirus) (Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, 2020)

3. Patogenesis dan patofisiologi Covid-19

Kebanyakan Coronavirus menginfeksi hewan dan bersirkulasi di hewan. Coronavirus menyebabkan sejumlah besar penyakit pada hewan dan kemampuannya menyebabkan penyakit berat pada hewan seperti babi, sapi, kuda, kucing dan ayam. Coronavirus disebut dengan virus zoonotik yaitu virus yang ditransmisikan dari hewan ke manusia. Banyak hewan liar yang dapat membawa patogen dan bertindak sebagai vektor untuk penyakit menular tertentu. Kelelawar, tikus bambu, unta dan musang merupakan host yang biasa ditemukan untuk Coronavirus. Coronavirus pada kelelawar merupakan sumber utama untuk kejadian *severe acute respiratory syndrome* (SARS) dan *middle east respiratory syndrome* (MERS) (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2020). Coronavirus hanya bisa memperbanyak diri melalui sel host-nya. Virus tidak bisa hidup tanpa sel host. Berikut siklus dari Coronavirus setelah menemukan sel host sesuai tropismenya. Virus dapat melewati membran mukosa, terutama mukosa nasal dan laring, kemudian memasuki paru-paru melalui traktus respiratorius. Selanjutnya, virus akan menyerang organ target yang mengekspresikan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), seperti paru-paru, jantung, sistem renal dan traktus gastrointestinal.

Protein S pada SARS-CoV-2 memfasilitasi masuknya virus corona ke dalam sel target. Masuknya virus bergantung pada kemampuan virus untuk berikatan dengan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), yaitu reseptor membran ekstraselular yang diekspresikan pada sel epitel, dan bergantung pada priming protein S ke protease selular, yaitu *Transmembran Protease Serin 2* (TMPRSS2)(Nur Indah Fritriani, 2020).

Protein S pada SARS-CoV-2 dan SARS-CoV memiliki struktur tiga dimensi yang hampir identik pada domain receptor-binding. Protein S pada SARS-CoV memiliki afinitas ikatan yang kuat dengan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) pada manusia. 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 yang baru terbentuk masuk ke dalam Retikulum Endoplasma atau Golgi sel. 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. (Susilo *et al*, 2020).

Setelah terjadi transmisi, virus masuk ke saluran napas atas kemudian bereplikasi di sel epitel saluran napas atas (melakukan siklus hidupnya). Setelah itu menyebar ke saluran napas bawah. Pada infeksi akut terjadi peluruhan virus dari saluran napas dan virus dapat berlanjut meluruh beberapa waktu di sel gastrointestinal setelah penyembuhan. Masa inkubasi virus sampai muncul penyakit sekitar 3-7 hari (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia,

2020)

4. Manifestasi klinis

Manifestasi klinis pasien COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan, pneumonia (Susilo et al. 2020). Infeksi COVID-19 dapat menimbulkan gejala ringan, sedang atau berat. Gejala klinis utama yang muncul yaitu demam (suhu $>38^{\circ}\text{C}$), batuk dan kesulitan bernapas. Selain itu dapat disertai dengan sesak memberat, fatigue, mialgia, gejala gastrointestinal seperti diare dan gejala saluran napas lain. Setengah dari pasien timbul sesak dalam satu minggu. Pada kasus berat perburukan secara cepat dan progresif, seperti ARDS, syok septik, asidosis metabolik yang sulit dikoreksi dan perdarahan atau disfungsi sistem koagulasi dalam beberapa hari. Pada beberapa pasien, gejala yang muncul ringan, bahkan tidak disertai dengan demam. Kebanyakan pasien memiliki prognosis baik, dengan sebagian kecil dalam kondisi kritis bahkan meninggal (Yuliana, 2020). Namun banyak juga laporan terbaru dari pasien dan dokter di seluruh dunia telah secara konsisten mengidentifikasi hilangnya bau mendadak (anosmia) dan rasa (ageusia) sebagai gejala awal utama infeksi (Sheen *et al*, 2020)

5. Faktor-faktor risiko Covid-19

Berdasarkan data yang sudah ada, penyakit komorbid hipertensi dan diabetes melitus, jenis kelamin laki-laki, dan perokok aktif merupakan faktor risiko dari infeksi SARS-CoV-2. Distribusi jenis kelamin yang lebih banyak pada laki-laki diduga terkait dengan prevalensi perokok aktif yang lebih

tinggi. Pada perokok, hipertensi, dan diabetes melitus, diduga ada peningkatan ekspresi reseptor ACE2. Pasien kanker dan penyakit hati kronik lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2. Dimana Pasien dengan sirosis atau penyakit hati kronik juga mengalami penurunan respons imun, sehingga lebih mudah terjangkit COVID-19, dan dapat mengalami luaran yang lebih buruk. Studi (Guan *et al*, 2020) menemukan bahwa dari 261 pasien COVID-19 yang memiliki komorbid, 10 pasien di antaranya adalah dengan kanker dan 23 pasien dengan hepatitis B (Susilo *et al*. 2020).

Beberapa faktor risiko lain yang ditetapkan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) adalah kontak erat, termasuk tinggal satu rumah dengan pasien COVID-19 dan riwayat perjalanan ke area terjangkit. Berada dalam satu lingkungan namun tidak kontak dekat (dalam radius 2 meter) dianggap sebagai risiko rendah. Tenaga medis merupakan salah satu populasi yang berisiko tinggi tertular. Di Italia, sekitar 9% kasus COVID-19 adalah tenaga medis. Di China, lebih dari 3.300 tenaga medis juga terinfeksi, dengan mortalitas sebesar 0,6% (Susilo *et al*, 2020)

6. Komplikasi Covid-19

Komplikasi yang paling sering ditemukan adalah pada jantung dan paru, sehingga dapat menyebabkan kematian pada penderita COVID-19. Penderita COVID-19 yang mengalami ARDS mencapai 41.8%. Hal ini disebabkan sel alveolar memiliki banyak reseptor ACE2, sehingga virus ini akan menyerang alveoli (Ruan *et al*, 2020). Selain ARDS dapat terjadi myocardial injury yang dimana ini melalui dua mekanisme, yang pertama, sebagai akibat jantung memiliki reseptor ACE2 seperti yang terdapat di paru-

paru, sehingga virus menyerang sel jantung dan yang kedua yaitu melalui badai sitokin yang terjadi pada infeksi COVID-19 dapat secara langsung menyebabkan myocardial injury (Turner, Hiscox, & Hooper, 2020). Pada kasus infeksi COVID-19 yang berat dapat timbul acute kidney injury. Dikarenakan ginjal memiliki reseptor ACE2 yang mengakibatkan pada penderita COVID-19 dapat terjadi co-infection yaitu infeksi oleh mikroba patogen lainnya, dimana bakteri lebih sering ditemukan sebagai co-infection dibandingkan virus. Berdasarkan literatur, mikroba yang dapat menyebabkan co-infection adalah *respiratory syncytial virus* (RSV), Influenza A, dan Influenza B (Hairunisa & Amalia, 2020)

B. Konsep Indera Penciuman dan Perasa Pada Pasien Covid-19

1. Pengertian indera penciuman dan perasa

Hidung sebagai salah satu panca indera manusia memiliki fungsi sebagai indera pembau. Hidung memiliki fungsi sebagai indera penciuman (pembau) karena di dalam hidung terdapat saraf-saraf olfaktori, yang memproses impuls atau rangsangan bau dalam bentuk gas untuk sampai ke otak (Irmawati & Garmelia, 2018)

Lidah adalah salah satu indera pada tubuh manusia yang sangat sensitif atau peka dan memiliki fungsi sebagai pengecap rasa. Secara garis besar lidah dibagi menjadi dua bagian yaitu: 2/3 bagian depan atau yang disebut dengan apek dan 1/3 bagian belakang atau yang disebut dengan dorsum. Lidah bagian depan sangat fleksibel, dan bekerja sama dengan gigi dalam pengucapan huruf-huruf. Selain itu fungsi lidah juga membantu untuk menggerakkan

makanan ke segala arah saat sedang mengunyah. Pada lidah bagian depan terdapat saraf-saraf sensorik yang mendeteksi rasa manis. Bagian pangkal lidah juga penting untuk pengunyahan selain berfungsi adalah untuk mengangkat dan mendorong makanan memasuki esophagus. Pada bagian pangkal lidah terdapat saraf-saraf sensorik yang mendeteksi rasa pahit. Frenulum adalah bagian lidah yang berbentuk selapis tipis jaringan yang berguna untuk menghubungkan lidah ke dasar mulut (Irmawati & Garmelia, 2018)

2. Mekanisme hilangnya fungsi indera penciuman dan perasa pada pasien Covid-19

Berdasarkan studi neurobiologi (Aditya, 2020), kasus anosmia pada Covid-19 sebagai penanda manifestasi klinik pada fase awal infeksi. Fase diawali dengan memanfaatkan reseptor ACE2 pada sel epitel olfaktorius untuk melakukan binding site. Selanjutnya RNA virus akan mengalami replikasi pada nucleus sel, diikuti dengan proses lisis sel sehingga virus mengalami kenaikan daya virulensi. Pada tahap ini, karena sel-sel epitel olfaktorius yang memiliki reseptor untuk menangkap bau bayak mengalami kerusakan, maka manifestasi klinis yang dirasakan pada fase awal ini adalah anosmia (kekurangan/kehilangan daya penciuman). Penurunan daya penciuman dapat berdampak pada kondisi pasien hingga penurunan nafsu makan.

3. Kategori fungsi indera penciuman dan perasa

Data klinis diambil dari rekam medis elektronik, dan data dari semua gejala neurologis diperiksa oleh ahli saraf terlatih. Manifestasi neurologis terbagi dalam 3 kategori: manifestasi sistem saraf pusat (pusing, sakit kepala, gangguan kesadaran, penyakit serebrovaskular akut, ataksia, dan kejang), manifestasi sistem saraf tepi (gangguan rasa, gangguan penciuman, gangguan penglihatan, dan nyeri saraf), dan tulang rangka manifestasi cedera otot (Mao, 2020).

Adapun kategori fungsi indera penciuman yaitu: Normosmik : dapat menghidu dari jarak > 10 cm, Hiposmik : 0 – 10 cm (1, 2, 3 an 4 cmm : berat), Anosmik : Tidak dapat mencium sama sekali(Fakultas Kedokteran UNHAS, 2015).

4. Faktor penyebab yang mempengaruhi hilangnya fungsi indera penciuman dan perasa

Kehilangan rasa dapat dikaitkan dengan kehilangan penciuman karena otak menggabungkan persepsi rasa dari mulut dengan apa yang dikenal sebagai penciuman retronasal (Cazzolla *et al*, 2020).Menurunnya indra penciuman dan indra pencecap seseorang disebut dengan anosmia. Anosmia yang disebabkan virus flu berbeda dengan anosmia akibat virus corona. Sistem imun tubuh merespons serangan virus flu dengan menyebabkan inflamasi dan memproduksi banyak lendir. Ini berguna untuk melindungi sinus, tapi sistem saraf di saluran pernapasan tak bisa berfungsi normal. Akibatnya, informasi yang disampaikan ke otak terganggu. Dimana indra

penciuman dan indra pencecap mengalami masalah. Berdasar penelitian yang dipublikasikan dalam Oxvord University, virus corona menyerang sel tertentu yang berperan dalam sensor saraf penciuman. Dimana sel saraf tersebut khusus mendeteksi bahan kimia penyusun aroma yang dikenal dengan sebutan odorant. Deteksi tersebut kemudian disalurkan ke otak lalu diartikan sebagai aroma yang manusia kenal. Infeksi virus corona mengganggu fungsi sel saraf tersebut. Pasien yang sembuh dari Covid-19 mengalami perbaikan indra penciuman seiring berjalannya waktu (Parmanaet *al*, 2020). Pada penderita Covid-19, anosmia merupakan gejala awal akibat infeksi. Menurunnya kemampuan indra penciuman dan indra pencecap tak disebabkan karena penyumbatan, tapi virus corona menyerang sistem saraf.

Penyebab gangguan penciuman dan perasa pada pasien covid -19 adalah Gangguan sensoris. Ilmuwan menjelaskan virus corona diketahui menempel pada sel melalui enzim ACE2, yang dikenal sebagai titik masuk ke tubuh manusia. Selanjutnya membuat sel yang mengandung enzim ini menjadi sangat rentan terinfeksi. Saat ini diperkirakan virus tersebut secara langsung menyerang neuron sensorik penciuman. Akan tetapi, sebuah studi baru telah menemukan bahwa ACE2 ditemukan dalam sel yang menyediakan dukungan metabolik dan struktural untuk neuron sensorik penciuman dan beberapa sel batang serta pembuluh darah (Brann *et al*, 2020).

Masa inkubasi adalah dua hingga 14 hari, meskipun gejala biasanya muncul dalam lima hari setelah terpapar (Cheng, Caruso, & Mcdougall, 2020). Menurut data awal, sekitar 80% pasien Covid-19 yang mengalami kehilangan fungsi indera penciuman dan perasa pulih secara spontan dalam

waktu kurang dari sebulan, dan sering kali bahkan lebih cepat, dalam 8-10 hari. Namun bagi para penderita lainnya, bisa jadi penyakit ini telah menghancurkan neuron penciuman mereka, yang mendeteksi aroma. Tetapi neuron-neuron yang teletak di bagian belakang hidung ini dapat beregenerasi yang mengakibatkan pulihnya fungsi indera penciuman.

5. Faktor yang mempengaruhi penurunan fungsi indera penciuman dan perasa

faktor yang dapat menyebabkan gangguan indra penciuman dan perasa ini, di antaranya:

- a. Penuaan / usia. Usia memiliki peran yang cukup signifikan dalam kasus anosmia. Semakin tua usia seseorang, semakin besar kemungkinannya untuk kehilangan indra penciuman. Hal ini pula yang membuat kelompok lansia cenderung tidak dapat merasakan rasa makanan dengan baik. COVID-19 menunjukkan bentuk jinak pada pasien muda yang sering datang dengan anosmia. Bayi jarang terinfeksi, sedangkan bentuk parah terjadi pada pasien berusia di atas 65 tahun dengan penyakit penyerta, termasuk hipertensi dan diabetes (Klopfenstein *et al*, 2020). Menurut (Siagian, 2020), kelompok lanjut usia (lansia) adalah salah satu kelompok yang memiliki risiko lebih tinggi terinfeksi Virus Corona. Pernyataan ini disepakati oleh hampir semua organisasi (peneliti USA, Jerman, Indonesia, China, Canada dan Gubernur DKI Jakarta). Lansia masuk kedalam kelompok berisiko tinggi terinfeksi Virus Corona akibat sistem kekebalan tubuhnya melemah seiring dengan penambahan

usia. Temuan ini juga sesuai dengan jurnal yang ditulis (Klinger *et al*, 2020), bahwa dalam studi Cina, Iran dan Amerika Utara, mengenai anosmia paling banyak pada usia rata-rata lebih tua daripada di Studi Eropa; perbedaan tersebut dapat dijelaskan oleh komposisi sampel mengenai tingkat keparahan COVID-19, karena studi Asia dan Amerika Utara memiliki pasien dengan bentuk penyakit yang parah, lebih sering terjadi pada pasien yang lebih tua dan mereka dengan penyakit penyerta.

- b. Sering merokok. Kebiasaan merokok dapat memperparah kondisi anosmia. Pasalnya, rokok dapat menumpulkan kepekaan beragam indra, termasuk penciuman. Ada banyak mekanisme di mana merokok atau paparan asap rokok dapat meningkatkan risiko infeksi virus. Ini termasuk perubahan dalam biologi jalan napas, seperti aktivasi epitel dan perubahan struktural yang khas pada saluran pernapasan seperti gangguan pembersihan mukosiliar, hipersekresi lendir, fibrosis dan disfungsi penghalang epitel, serta perubahan dalam respons imun. Sementara data tentang hubungan antara merokok dan COVID-19 beragam, bukti yang tersedia menunjukkan bahwa merokok dikaitkan dengan peningkatan keparahan penyakit dan kematian pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Berdasarkan penelitian Dua meta-analisis awal oleh Zhao *et al*. dan Zheng *et al*. yang menganalisis data dari 7 hingga 5 penelitian dengan total 1726 dan 1980 pasien, masing-masing, menemukan hubungan yang signifikan secara statistik antara merokok dan tingkat keparahan COVID-19. (Shastri *et al*, 2021).

c. Gangguan sistem saraf dan otak. Virus corona menyerang sel tertentu yang berperan dalam sensor saraf penciuman. Dimana sel saraf tersebut khusus mendeteksi bahan kimia penyusun aroma yang dikenal dengan sebutan odorant. Deteksi tersebut kemudian disalurkan ke otak lalu diartikan sebagai aroma yang manusia kenal. Infeksi virus corona mengganggu fungsi sel saraf tersebut (Parmanaet *al*, 2020). Anosmia, stroke, kelumpuhan, defisit saraf kranial, ensefalopati, delirium, meningitis, danKejang merupakan beberapa komplikasi neurologis pada pasien penyakit coronavirus-19(COVID-19) yang disebabkan oleh sindrom pernafasan akut coronavirus 2 (SARS-Cov2).