BAB II

KAJIAN PUSTAKA

A. KONSEP COVID-19

1. Pengertian COVID-19

Penyakit *Coronavirus* 2019 (COVID-19) adalah infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh *coronavirus* yang baru muncul yang pertama dikenali muncul di Wuhan, Tiongkok, pada bulan Desember 2019. Pengurutan genetika virus ini mengindikasikan bahwa virus ini berjenis *betacoronavirus* yang terkait erat dengan virus SARS. (World Health Organization 2020). Menurut (Garcés Villalá et al. 2020), COVID-19 adalah penyakit infeksi sistemik akut menular yang mempengaruhi sistem pernafasan yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2.

2. Etiologi COVID-19

Coronavirus adalah virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm. Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. *Coronavirus* yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus *betacoronavirus*. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *coronavirus* yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Illness* (SARS) pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*. Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-2. .(Susilo et al. 2020)

3. Patogenesis COVID-19

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 kedalam 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).

Pada analisis lebih lanjut, ditemukan bahwa SARS-CoV-2 memiliki pengenalan yang lebih baik terhadap *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) pada manusia dibandingkan dengan SARS-CoV. Periode inkubasi untuk COVID19 antara 3-14 hari. Ditandai dengan kadar leukosit dan limfosit yang masih normal atau sedikit menurun, serta pasien belum merasakan gejala. Selanjutnya, virus mulai menyebar melalui aliran darah, terutama menuju ke organ yang

mengekspresikan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) dan pasien mulai merasakan gejala ringan. Empat sampai tujuh hari dari gejala awal, kondisi pasien mulai memburuk dengan ditandai oleh timbulnya sesak, menurunnya limfosit, dan perburukan lesi di paru. Jika fase ini tidak teratasi, dapat terjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome*(ARDS), sepsis, dan komplikasi lain. Tingkat keparahan klinis berhubungan dengan usia (di atas 70 tahun), komorbiditas seperti diabetes, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), hipertensi, dan obesitas. Sistem imun *innate* dapat mendeteksi RNA virus melalui *RIG-Ilike receptors, NOD-like receptors, dan Toll-like receptors*. Hal ini selanjutnya akan menstimulasi produksi *interferon* (IFN), serta memicu munculnya efektor anti viral seperti sel CD8+, sel *Natural Killer* (NK), dan makrofag. Infeksi dari *betacoronavirus* lain, yaitu SARS-CoV dan MERS-CoV, dicirikan dengan replikasi virus yang cepat dan produksi IFN yang terlambat, terutama oleh sel dendritik, makrofag, dan sel epitel respirasi yang selanjutnya diikuti oleh peningkatan kadar sitokin proinflamasi seiring dengan progres penyakit. (Nur Indah Fritriani 2020)

Infeksi dari virus mampu memproduksi reaksi imun yang berlebihan pada inang. Pada beberapa kasus, terjadi reaksi yang secara keseluruhan disebut “badai sitokin”. Badai sitokin merupakan peristiwa reaksi inflamasi berlebihan dimana terjadi produksi sitokin yang cepat dan dalam jumlah yang banyak sebagai respon dari suatu infeksi. Dalam kaitannya dengan Covid-19, ditemukan adanya penundaan sekresi sitokin dan kemokin oleh sel imun *innate* dikarenakan blokade oleh protein non-struktural virus. Selanjutnya, hal ini menyebabkan terjadinya lonjakan sitokin proinflamasi dan kemokin (IL-6, TNFα, IL-8, MCP-1, IL-1 β, CCL2, CCL5, dan interferon) melalui aktivasi makrofag dan limfosit. Pelepasan

sitokin ini memicu aktivasi sel imun adaptif seperti sel T, neutrofil, dan sel NK, bersamaan dengan terus terproduksinya sitokin proinflamasi. Lonjakan sitokin proinflamasi yang cepat ini memicu terjadinya infiltrasi inflamasi oleh jaringan paru yang menyebabkan kerusakan paru pada bagian epitel dan endotel. Infiltrasi inflamasi dan sel paru yang mati menumpuk menjadi membran hialin dan mengendap di sepanjang dinding alveoli sehingga pertukaran gas menjadi sulit dapat berakibat pada terjadinya *Acute Respiratory Distress Syndrome*(ARDS) dan kegagalan multi organ yang dapat menyebabkan kematian dalam waktu singkat.(Nur Indah Fritriani 2020)

Seperti diketahui bahwa transmisi utama dari SARS-CoV-2 adalah melalui droplet. Akan tetapi, ada kemungkinan terjadinya transmisi melalui fekal-oral. Penelitian oleh Xiao dkk. (2020) menunjukkan bahwa dari 73 pasien yang dirawat karena COVID-19, terdapat 53,42% pasien yang diteliti positif RNA SARS- CoV-2 pada fesesnya. Bahkan, 23,29% dari pasien tersebut tetap terkonfirmasi positif RNA SARS- CoV-2 pada fesesnya meskipun pada sampel pernafasan sudah menunjukkan hasil negatif. Lebih lanjut, penelitian juga membuktikan bahwa terdapat ekspresi *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) yang berlimpah pada sel glandular gaster, duodenum, dan epitel rektum, serta ditemukan protein nukleokapsid virus pada epitel gaster, duodenum, dan rektum. Hal ini menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 juga dapat menginfeksi saluran pencernaan dan berkemungkinan untuk terjadi transmisi melalui fekal-oral. (Nur Indah Fritriani 2020)

4. Manifestasi Klinis COVID-19

Gejala ringan didefinisikan sebagai pasien dengan infeksi akut saluran napas atas tanpa komplikasi, bisa disertai dengan demam, fatigue, batuk (dengan atau tanpa sputum), anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, atau sakit kepala. Pasien tidak membutuhkan suplementasi oksigen. Pada beberapa kasus pasien juga mengeluhkan diare dan muntah. Pasien COVID-19 dengan pneumonia berat ditandai dengan demam, ditambah salah satu dari gejala: frekuensi pernapasan >30x/menit, distres pernapasan berat, atau saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen. Pada pasien geriatri dapat muncul gejala-gejala yang atipikal. Sebagian besar pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan gejala-gejala pada sistem pernapasan seperti demam, batuk, bersin, dan sesak napas. Berdasarkan data 55.924 kasus, gejala tersering adalah demam, batuk kering, dan fatigue. Gejala lain yang dapat ditemukan adalah batuk produktif, sesak napas, sakit tenggorokan, nyeri kepala, mialgia/artralgia, menggigil, mual/muntah, kongesti nasal, diare, nyeri abdomen, hemoptisis, dan kongesti konjungtiva. Lebih dari 40% demam pada pasien COVID-19 memiliki suhu puncak antara 38,1-39°C, sementara 34% mengalami demam suhu lebih dari 39°C. Perjalanan penyakit dimulai dengan masa inkubasi yang lamanya sekitar 3-14 hari (median 5 hari).

Pada masa ini leukosit dan limfosit masih normal atau sedikit menurun dan pasien tidak bergejala. Pada fase berikutnya (gejala awal), virus menyebar melalui aliran darah, diduga terutama pada jaringan yang mengekspresi ACE-2 seperti paru-paru, saluran cerna dan jantung. Gejala pada fase ini umumnya ringan. Serangan kedua terjadi empat hingga tujuh hari setelah timbul gejala awal. Pada saat ini pasien masih demam dan mulai sesak, lesi di paru memburuk, limfosit menurun.

Penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika tidak teratasi, fase selanjutnya inflamasi makin tak terkontrol, terjadi badai sitokin yang mengakibatkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis, dan komplikasi lainnya menunjukkan perjalanan penyakit pada pasien COVID-19 yang berat dan onset terjadinya gejala dari beberapa laporan.(Susilo et al. 2020)

5. Penatalaksanaan Pasien Terkonfirmasi COVID-19

a. Tanpa Gejala

1) Isolasi dan Pemantauan

a) Isolasi mandiri di rumah selama 10 hari sejak pengambilan spesimen terdiagnosis konfirmasi, baik isolasi mandiri di rumah maupun di fasilitas publik yang dipersiapkan pemerintah

b) Pasien dipantau melalui telepon oleh petugas fasilitas kesehatan tingkat pertama (FKTP)

c) Kontrol di FKTP terdekat selama 10 hari Karantina untuk pemantauan klinis

2) Non Farmakologis

Berikan edukasi terkait tindakan yang perlu dikerjakan (leaflet untuk dibawa kerumah):

a) Pasien:

- Selalu menggunakan masker jika keluar kamar dan saat berinteraksi dengan anggota keluarga
- Cuci tangan dengan air mengalir dan sabun atau hand *sanitizer* sesering mungkin
- Jaga jarak dengan keluarga (*Physical Distancing*)

- Upayakan kamar tidur sendiri/terpisah
- Menerapkan etika batuk (diajarkan oleh tenaga medis)
- Alat makan-minum segera dicuci dengan air/sabun
- Berjemur matahari minimal sekitar 10-15 menit setiap harinya (sebelum jam 9 pagi dan setelah jam 3 sore)
- Pakaian yang telah terpakai sebaiknya dimasukkan dalam kantong plastik/wadah tertutup yang terpisah dengan pakaian kotor keluarga yang lainnya sebelum dicuci segera masukkan ke mesin cuci
- Ukur dan catat suhu tubuh 2 kali sehari (pagi dan malam hari)
- Segera beri informasi ke petugas pemantau/FKTP atau keluarga jika terjadi peningkatan suhu tubuh > 38° C

b) Lingkungan sekitar:

- Perhatikan ventilasi, cahaya dan udara
- Membuka jendela kamar secara berkala
- Bila memungkinkan menggunakan APD saat membersihkan kamar (setidaknya masker, dan bila memungkinkan sarung tangan dan *google*)
- Cuci tangan dengan air mengalir dan sabun atau *Hand Sanitizer* sesering mungkin
- Bersihkan kamar setiap hari, bisa dengan air sabun atau bahan desinfektan lainnya.

c) Keluarga:

- Bagi anggota keluarga yang berkontak erat dengan pasien sebaiknya memeriksakan diri ke FKTP/Rumah Sakit
- Anggota keluarga senantiasa pakai masker

- Jaga Jarak minimal 1 meter dari pasien
- Senantiasa mencuci tangan
- Jangan sentuh daerah wajah kalau tidak yakin tangan bersih
- Ingat senantiasa membuka jendela rumah agar sirkulasi udara tertukar
- Bersihkan sesering mungkin daerah yang mungkin tersentuh pasien misalnya gagang pintu dll.

3) Farmakologi

a) Bila terdapat penyakit penyerta/ komorbid, dianjurkan untuk tetap melanjutkan pengobatan yang rutin dikonsumsi. Apabila pasien rutin meminum terapi obat antihipertensi dengan golongan obat ACE-inhibitor dan Angiotensin Reseptor Blocker perlu berkonsultasi ke Dokter Spesialis Penyakit Dalam atau Dokter Spesialis Jantung.

b) Vitamin C untuk 14 hari, *dengan pilihan* :

- Tablet vitamin C non Acidic 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari)
- Tablet hisap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari)
- Dianjurkan multivitamin yang mengandung vitamin C,B, E dan Zink

c) Vitamin D

- Suplemen : 400IU-1000 IU/ hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet *effervescent*, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup)
- Obat : 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)

d) Obat-obatan suportif baik tradisional (fitofarmaka) maupun obat modern asli Indonesia (OMAI) yang teregistrasi di BPOM dapat dipertimbangkan

untuk diberikan namun dengan tetap memperhatikan perkembangan kondisi klinis pasien

e) Obat-Obatan yang memiliki sifat antioksidan dapat diberikan.

b. Derajat Ringan

1) Isolasi dan Pemantauan

a) Isolasi mandiri dirumah/fasilitas karantina selama maksimal 10 hari sejak muncul gejala ditambah 3 hari bebas gejala demam dan gangguan pernafasan. Jika gejala lebih dari 10 hari, maka isolasi dilanjutkan hingga gejala hilang ditambah dengan 3 hari bebas gejala. Isolasi dapat dilakukan mandiri di rumah maupun di fasilitas publik yang dipersiapkan pemerintah.

b) Petugas FKTP diharapkan proaktif melakukan pemantauan kondisi pasien.

c) Setelah melewati masa isolasi pasien akan kontrol ke FKTP terdekat.

2) Non Farmakologis

Edukasi terkait tindakan yang harus dilakukan (*sama dengan edukasi tanpa gejala*)

3) Farmakologis

a) Vitamin C untuk 14 hari, *dengan pilihan* :

- Tablet vitamin C non Acidic 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari)
- Tablet hisap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari)
- Dianjurkan multivitamin yang mengandung vitamin C,B, E dan Zink

b) Vitamin D

- Suplemen : 400IU-1000 IU/ hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet *effervescent*, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup)
- Obat : 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)

c) Azitromisin 1x 500 mg per hari selama 5 hari

d) Antivirus:

- Oseltamivir (Tamiflu) 75 mg/12 jam/oral selama 5-7 hari (terutama bila diduga ada infeksi influenza) ATAU
- Favipiravir (Avigan sediaan 200 mg) *loading dose* 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2x600 mg (hari ke 2-5)

e) Pengobatan simtomatis seperti parasetamol bila demam

f) Obat-obatan suportif baik tradisional (fitofarmaka) maupun obat modern asli Indonesia (OMAI) yang teregistrasi di BPOM dapat dipertimbangkan untuk diberikan namun dengan tetap memperhatikan perkembangan kondisi klinis pasien

g) Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada.

c. Derajat Sedang

1) Isolasi dan Pemantauan

a) Rujuk ker Rumah Sakit ke Ruang Perawatan COVID-19/ Rumah Sakit Darurat COVID-19

b) Isolasi di Rumah Sakit ke Ruang Perawatan COVID-19/ Rumah Sakit Darurat COVID-19

2) Non Farmakologis

a) Istirahat total, asupan kalori adekuat, kontrol elektrolit, status hidrasi/ terapi cairan, oksigen

b) Pemantauan laboratorium Darah Perifer Lengkap berikut dnegan hitung jenis, bila memungkinkan ditambahkan dengan CRP, fungsi ginjal, fungsi hati dan foto toraks secara berkala.

3) Farmakologis

a) Vitamin C 200-400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% habis dalam 1 jam diberikan secara drip intravena (IV) selama perawatan

b) Azitromisin 500 mg/ 24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari) **atau** sebagai alternatif Levofloksasin dapat diberikan apabila curiga ada infeksi bakteri : dosis 750 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari), **ditambah**

c) Salah satu antivirus berikut :

- Favipriavir (Avigan sediaan 200 mg) *loading dose* 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2x 600 mg (hari ke 2-5) **atau** Remsedivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10)

d) Antikoagulan (LMWH/UFH berdasarkan evaluasi DPJP

e) Pengobatan simtomatis

f) Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada

d. Gejala Berat atau Kritis

1) Isolasi dan Pemantauan

a) Isolasi di ruang isolasi Rumah Sakit Rujukan atau rawat secara kohorting

b) Pengambilan swab untuk PCR dilakukan di hari ke 1 dan 2 untuk penegakan diagnosis

2) Non Farmakologis

a) Istirahat total, asupan kalori adekuat, kontrol elektrolit, status hidrasi (terapi cairan) dan oksigen

b) Pemantauan laboratorium darah perifer lengkap berikut dengan hitung jenis, bila memungkinkan ditambahkan dengan CRP, fungsi ginjal, fungsi hati, Hemostatis, LDH, D-dimer

c) Periksa foto toraks serial bila perburukan

d) Monitor tanda-tanda sebagai berikut :

- Takipnea, frekuensi nafas ≥ 30x/min
- Saturasi oksigen dengan *Pulse Oximetry* ≤93% (di jari)
- PaO2/fiO2 ≤ 300 mmHg
- Peningkatan sebanyak > 50% di keterlibatan area paru-paru pada pencitraan thoraks dalam 24-48 jam,
- Limfopenia progresif,
- Asidosis laktat progresif.

e) Monitor keadaan kritis

- Gagal nafas yang membutuhkan ventilasi mekanik, syok atau gagal multi organ yang memerlukan perawatan ICU
- Bila terjadi gagal nafas disertai ARDS pertimbangkan penggunaan ventilator mekanik
- 3 langkah yang penting dalam pencegahan perburukan penyakit yaitu sebagai berikut : Gunakan *High flow nasal cannula* (HFNC) atau *non-*

invasive mechanical ventilation (NIV) pada pasien dengan ARDS atau efusi paru luas, HFNC lebih disarankan dibandingkan NIV: Pembatasan resusitasi cairan terutama pada pasien dengan edema paru, posisikan pasien sadar dalam posisi tengkurap (*Awake prone position*)

f) Terapi Oksigen (Nasal Cannula, NRM, HFNC)

g) NIV

h) Ventilator

i) ECMO

3) Farmakologis

a) Vitamin C 200-400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% habis dalam 1 jam diberikan secara drip Intravena (IV) selama perawatan

b) Vitamin B1 1 ampul/24 jam/intravena

c) Vitamin D

- - Suplemen : 400IU-1000 IU/ hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet *effervescent*, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup)
- Obat : 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)

d) Azitromisin 500 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari) atau sebagai alternatif Levofloksasin dapat diberikan apabila curiga ada infeksi bakteri : dosis 750 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari)

e) Bila terdapat kondisi sepsis yang diduga kuat oleh karena ko-infeksi bakteri, pemilihan antibiotik disesuaikan dengan kondisi klinis, fokus infeksi dan faktor risiko yang ada pada pasien. Pemeriksaan kultur darah

harus dikerjakan dan pemeriksaan kultur sputum (dengan kehati-hatian khusus) patut dipertimbangan

f) Antivirus :

- Favipriavir (Avigan sediaan 200 mg) *loading dose* 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2x 600 mg (hari ke 2-5)
- Remsedivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10)

g) Antikoagulan LMWH/UFH berdasarkan evaluasi DPJP

h) Deksametason dengan dosis 6 mg/24 jam selama 10 hari atau kortikosteroid lain yang setara seperti hidrokortison pada kasus berat dengan ventilator

i) Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada

j) Apabila terjadi syok, lakukan tatalaksana syok sesuai dengan pedoman tatalaksana syok yang sudah ada

k) Obat suportif lainnya dapat diberikan terapi tambahan, sesuai dengan kondisi klinis pasien dan ketersediaan di fasilitas pelayanan kesehatan masing-masing apabila terapi standar tidak memberikan respon perbaikan. Pemberian dengan pertimbangan hati-hati dan melalui diskusi dengan tim COVID-19 rumah sakit. Contohnya anti-IL 6 (tocilizumab), plasma konvalesen, IVIG atau Mesenchymal Stem Cell (MSCs)/ sel punca, terapi plasma exchange (TPE) dan lain-lain.

(Burhan et al. 2020)

B. Saturasi Oksigen pada Pasien Terinfeksi COVID-19

1. Pengertian Saturasi Oksigen

Kebutuhan dasar manusia yang paling pertama menurut Abraham Maslow adalah kebutuhan fisiologis, dimana pemenuhan oksigen yang menjadi kebutuhan paling utama. Tanda gejala COVID-19 berupa batuk kering, dyspnea dan penggunaan ventilator menunjukan bahwa pasien mengalami gangguan dalam pemenuhan oksigen akibat dari infeksi COVID-19. Salah satu pemeriksaan yang menjadi standar WHO untuk menganalisis pemenuhan oksigenasi pada pasien COVID-19 adalah pemeriksaan saturasi oksigen. Saturasi Oksigen adalah presentase hemoglobin (Hb) yang mengalami saturasi oleh oksigen. Observasi saturasi oksigen dilakukan untuk mencegah dan mengenali risiko terjadinya hipoksia jaringan.(Ristanto and Zakaria 2018)

2. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Saturasi Oksigen pada Pasien COVID-19

a. Sekresi sputum (dahak)

Sekret atau Infiltrasi inflamasi dan sel paru yang mati menumpuk menjadi membran hialin dan mengendap di sepanjang dinding alveoli sehingga pertukaran gas menjadi sulit, (Cardinal-Fernandez et al. 2017). Selain dari membran hialin yang mengendap, Proses difusi O_2 pada pasien COVID-19 menjadi sulit karena sekresi mukus sebagai respon dari perlawanan terhadap bakteri dan virus akan menghalangi O_2 menuju alveoli untuk berdifusi. mukus diproduksi oleh sel epitel alveolar di alveoli pasien COVID-19 yang terinfeksi SARS-CoV-2, dapat melekat pada penghalang gas darah dan meningkatkan ketebalan, sehingga menghalangi difusi gas. Meskipun O_2 dan CO_2 menghadapi peningkatan ketebalan penghalang

yang sama, kelarutannya berbeda. Kelarutan CO_2 20 kali lipat lebih tinggi dari O_2. Jadi, pada tahap awal infeksi SARS-CoV-2, peningkatan ketebalan penghalang karena mukus hanya dapat mempengaruhi difusi O_2 tetapi tanpa mempengaruhi difusi CO_2. Selama CO_2 dapat dikeluarkan, homeostasis pH darah dapat dipertahankan dan siklus TCA (Siklus Asam Trikarboksilat/ *Tricarboxyclic Acid*) mitokondria dapat diproses secara normal dan mempertahankan metabolisme energi yang melebihi ambang batas. Pasien COVID-19, meskipun mengalami hipoksia, dapat mempertahankan homeostasis fisiologis relatif tanpa menunjukkan gejala yang jelas, yang secara klinis disebut *Silent Hypoxia.* Setelah penyakit berkembang, produksi mukus meningkat, baik bentuk yang disekresikan atau terikat membran, bersama dengan ekstrudat yang diinduksi inflamasi di alveoli, dan respons sel inflamasi interstisial, yang selanjutnya meningkatkan ketebalan penghalang gas darah dan mengakibatkan hambatan difusi CO_2. Dengan demikian, pada titik ini, pasien COVID-19 dapat dengan cepat mengembangkan asidosis dan gangguan siklus TCA (Siklus Asam Trikarboksilat/ *Tricarboxyclic Acid*) seluler, yang mengarah ke tahap sakit kritis dan bahkan kematian.(Liu et al. 2020)

b. Usia Tua dengan Komorbid

Berdasarkan jurnal dari (Perrotta et al. 2020), Svartengren dkk. menunjukkan, pada individu berusia 19-81 tahun, penurunan terkait usia dalam pembersihan partikel yang terhirup di daerah saluran napas kecil, menunjukkan temuan ini sebagai salah satu faktor yang bertanggung jawab atas prevalensi gejala pernapasan yang tinggi di antara orang tua. Bukti penurunan bertahap jumlah silia dan sel bersilia di saluran napas dengan penuaan mendukung hipotesis ini. Selain itu, Martin et al menunjukkan bahwa ukuran saluran napas bagian atas menurun

dengan bertambahnya usia pada pria dan wanita dan bahwa pria memiliki kolapibilitas saluran napas bagian atas yang lebih besar daripada wanita. Ini juga bisa mewakili poin kunci lain dalam penjelasan tentang perbedaan prevalensi infeksi COVID-19 menurut jenis kelamin. Peningkatan volume rongga hidung yang progresif dan relatif linier dengan bertambahnya usia ditambah dengan penurunan resistensi hidung yang bergantung pada usia mungkin merupakan penentu untuk prevalensi COVID-19 yang lebih tinggi pada populasi lansia. Selain itu, pasien dengan perilaku klinis COVID-19 yang lebih agresif lebih sering berada pada kelompok usia yang lebih tua dan dapat berkembang menjadi ARDS. Sejalan dengan data yang diberikan oleh Istituto Superiore di Sanità (ISS), ARDS diamati pada sebagian besar pasien (96,8% kasus) yang meninggal di rumah sakit. Kemudian berdasarkan penelitian dari (Mejía et al. 2020), dikatakan bahwa pasien dengan 60 tahun dengan penyakit penyerta, terutama obesitas dan hipertensi memliki nilai saturasi Oksigen sebesar 78-91%.

Pada pasien dengan anemia sebagai penyerta menurut (Ivan 2020) lebih mudah terkena hipoksia dikarenakan kadar Hemoglobin yang bertugas mengangkut oksigen rendah dan pada kasus COVID-19, dan semakin parah dikarenakan virus menyerang heme pada rantai I-beta dalam hemoglobin yang menyebabkan hemolisis. Hemoglobin berfungsi sebagai pembawa oksigen ke organ sasaran di dalam tubuh. Ketika konsentrasi hemoglobin dalam sirkulasi rendah, maka pengangkutan oksigen ke beberapa organ dalam tubuh akan terganggu, sehingga akan menyebabkan hipoksia yang pada akhirnya akan mengakibatkan disfungsi multi organ terutama disfungsi organ pernafasan. Disfungsi multi organ akan

berkontribusi pada perkembangan hasil yang parah pada infeksi COVID-19.(Ivan 2020).

Kemudian pada pasien dengan DM Tipe II, infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan peningkatan level mediator inflamasi dalam darah, termasuk lipopolisakarida, sitokin inflamasi, dan metabolit toksik . Modulasi aktivitas sel pembunuh alami (meningkat/menurun) dan produksi IFN dapat meningkatkan permeabilitas interstisial dan/vaskular untuk produk pro-inflamasi. Selain itu, infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) pada penderita DM. Efek ini menyebabkan fibrosis paru, kerusakan paru akut, dan ARDS , yang dibuktikan dengan penurunan saturasi oksigen pada pasien DM . Produksi ROS dan aktivasi virus dari sistem renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) melalui peningkatan ekspresi Angiotensin menyebabkan resistensi insulin, hiperglikemia dan kerusakan endotel vaskular yang semuanya berkontribusi pada kejadian kardiovaskular. (Lim et al. 2021)

Pada pasien dengan komorbid kardiovaskular menurut(Rocco et al. 2020), kadar ACE2 yang tinggi pada pasien dengan gangguan sistem kardiovaskular apabila terinfeksi SARS-CoV-2 mendukung terjadinya kerusakan lokal dan pembengkakan pada alveolar terutama pada pasien yang menggunakan obat untuk mengontrol renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), dimana perubahan ini bersamaan dengan peningkatan permeabilitas kapiler, edema interstisial. Oleh karena itu terjadi penebalan membran alveolar-kapiler yang menyebabkan gangguan difusi sehingga penurunan saturasi oksigen terjadi.

c. Merokok

Paparan asap menyebabkan infiltrasi sel inflamasi ke dalam mukosa, submukosa, dan jaringan kelenjar, yang pada gilirannya menyebabkan produksi lendir berlebih, menyebabkan hiperplasia sel epitel, mengganggu perbaikan jaringan, menebalkan dinding saluran napas kecil, menyebabkan emfisema, dan merusak paru-paru. fungsi termasuk pertukaran gas. Peradangan dan cedera pada epitel paru diinduksi ketika saluran udara terkena partikulat yang dihirup (misalnya asap rokok). Hal ini mengarah pada aktivasi transformasi faktor pertumbuhan-β (TGF-β) di epitel jalan napas. Selama proses ini, asap rokok juga mengganggu pensinyalan TGF-β, yang menyebabkan makrofag alveolar melepaskan mediator pro-inflamasi, memfasilitasi inflamasi dan fibrosis di jalan napas. Paparan asap rokok juga mengaktifkan dan merangsang produksi berbagai mediator inflamasi, seperti interleukin (IL) -8, TNF-α, IFN-γ, dan IL-1β dari infiltrasi sel imun. Asap rokok dan sitokin ini menginduksi pelepasan spesies oksigen reaktif (ROS) dan spesies nitrogen reaktif (RNS), yang selanjutnya memperkuat peradangan, yang menyebabkan sekresi berlendir berlebih dan kerusakan dinding alveolar. 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. Mekanisme Terjadinya Penurunan Saturasi Oksigen pada Pasien Terinfeksi COVID-19

Virus masuk melewati membran mukosa, terutama mukosa nasal dan laring, kemudian berikatan dengan protein S yang memiliki afinitas yang kuat terhadap *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) yang memfasilitasi virus masuk ke sel taget dan bergantung pada *Transmembran Protease Serin 2* (TMPRSS2) untuk bisa melebur dan masuk ke sel inang untuk menginfeksi. Selanjutnya virus menyebar melalui aliran darah menuju ke paru-paru yang mengekspresikan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2). Sistem imun mendeteksi RNA virus melalui *RIG-I like receptors, NOD-like receptors dan Toll-like Receptors* dan menstimulasi produksi interferon (IFN) memicu munculnya efektor antiviral (sel $CD8^+$, Sel *Natural Killer*, makrofag). Pada COVID-19, replikasi virus berjalan cepat dibandingkan dengan produksi IFN dan sel epitel respirasi yang terlambat diikuti dengan peningkatan kadar sitokin pro Inflamasi. Adanya penundaan sekresi sitokin dan kemokin dikarenakan blokade oleh protein non struktural virus menyebabkan terjadinya lonjakan sitokin proinflamasi dan kemokin, sehingga memicu terjadinya infiltrasi inflamasi oleh jaringan paru yang menyebabkan kerusakan paru pada bagian endotel. (Nur Indah Fritriani 2020)

Infiltrasi inflamasi dan sel paru yang mati menumpuk menjadi membran hialin dan mengendap di sepanjang dinding alveoli sehingga pertukaran gas menjadi sulit, keadaan ini disebut dengan *Difuse Alveolar Damage* (DAD).

(Cardinal-Fernandez et al. 2017). Akibat dari *Difuse Alveolar Damage* (DAD) ini, gas O_2 sulit berdifusi sehingga memicu terjadinya penurunan pO_2 yang dimanifestasikan ke dalam persentase saturasi oksigen (SpO_2) yang menurun. Hiperventilasi yang dialami oleh pasien COVID-19 merupakan suatu respon tubuh terhadap penurunan kadar pO_2 merupakan kompensasi dari *Difuse Alveolar Damage* (DAD), namun bila tidak mendapatkan pertolongan akan memicu terjadinya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan kegagalan multi organ bahkan kematian dalam waktu singkat (Nur Indah Fritriani 2020).

Sebaliknya, apabila tubuh tidak merespon/ tidak menyadari terjadinya penurunan pO_2 (SpO_2 menurun), akan terjadi penumpukan CO_2. Hal ini disebabkan difusi berjalan sulit, sehingga terjadi keterlambatan transport bersamaan dengan tubuh terus menerus membutuhkan oksigen untuk melakukan metabolisme, sehingga menyebabkan pH darah menjadi turun dan kondisi menjadi asidosis. (Syahruddin 2011) Peningkatan pCO_2 memberikan tekanan pada intrakranial yang mengarah pada penurunan kesadaran secara tiba-tiba, refleks batang otak berubah dan terjadi perubahan postural dan respon motorik, hal ini akan berujung pada gagal nafas dan Kematian apabila tidak terdeteksi.(Dhont et al. 2020) Fenomena ini disebut sebagai *Happy Hypoxia/ Happy Hypoxemia.*(Dhont et al. 2020)

Pasien dengan infeksi ringan biasanya tidak menampakan gangguan pada pemenuhan oksigen dan tidak menunjukan tanda gejala pneumonia dan hipoksia. Sedangkan infeksi sedang menunjukan angka SpO_2 dengan pneumonia ≥90% di ruangan terbuka. Kemudian pada infeksi berat dengan pneumonia berat menunjukan angka <90%. Pasien dianggap dalam keadaan kritis apabila pasien

mengalami ARDS dengan kadar oksigen pada ARDS ringan 200 mmHg <PaO2 / FiO2 ≤ 300 mmHg (dengan PEEP atau CPAP ≥ 5 cmH2O), ARDS Sedang: 100 mmHg <PaO2 / FiO2 ≤ 200 mmHg (dengan PEEP ≥ 5 cmH2O) dan ARDS parah PaO2 / FiO2 ≤ 100 mmHg (dengan PEEP ≥ 5 cmH2O). (WHO 2020).