

GAMBARAN HISTOPATOLOGIPASIEN COVID

by

Submission date: 16-May-2023 01:44PM (UTC+0700)

Submission ID: 2094432285

File name: GAMBARAN_HISTOPATOLOGIPASIEN_COVID.pdf (1.5M)

Word count: 2385

Character count: 15149

PERUBAHAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI PASIEN COVID-19

Ika K Oktaviyanti

ikaoktaviyanti@gmail.com

ABSTRAK

Covid-19 merupakan virus yang menyebabkan pandemic di dunia pada tahun 2020 ini. Virus ini terutama menyerang saluran pernafasan melalui patogenezisnya berupa proses inflamasi yang menghasilkan badai sitokin (Cytokine storm) sehingga menyebabkan kerusakan jaringan. Tidak hanya organ pernafasan saja yang terlibat dalam infeksi virus ini, namun organ dan jaringan lainpun ikut terpengaruh dengan adanya infeksi covid -19. Pada tulisan ini, dibahas perubahan morfologik jaringan yang dilihat dari gambaran histopatologik berbagai organ pada pasien covid-19, yang diambil dari saluran nafas, paru, pembuluh darah, jantung dan hati.

Kata Kunci : covid-19, histopatologi, jaringan

PERUBAHAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI JARINGAN PASIEN COVID-19

Ika K Oktaviyanti

Departemen Patologi Anatomi FK ULM

ikaoktaviyanti@gmail.com

1. PATOGENESIS COVID

⁸ Infeksi virus Sar cov-2, menyebabkan reaksi inflamasi dan respon imun. Proses inflamasi dan respon imun menyebabkan terlepasnya berbagai sitokin. Pada infeksi virus ini, terjadi pelepasan sitokin yang sangat banyak, yang disebut sebagai badai sitokin (cytokine storm). Adanya cytokine storm, dapat menyebabkan berbagai kondisi antara lain apoptosis sel epitel dan sel endotel, kerusakan pembuluh darah, dan

terjadinya respon abnormal sel T dan makrofag.. Cytokine storm adalah respon ⁴ inflamasi sistemik yang tidak terkontrol akibat pelepasan sitokin pro-inflamasi dan kemokin yang terlalu banyak. Efektor ini juga menyebabkan serangan system imun ke jaringan tubuh, yang akhirnya menyebabkan ARDS dan bahkan kematian. Sitokin dan kemokin yang dilepas yaitu Sitokin pro-inflamasi ³ IFN-a, IFN-g, IL-1b, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, IL-33, TNF-a, TGFb, dsb. Adapun kemokinnya antara lain ⁵ CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, dsb. (Auley et al, 2020)

Keparahan infeksi ⁹ pada penderita, tergantung dari efek sitopatik virus dan kemampuan virus dalam mengalahkan respon imun. Ketidak seimbangan system imun ² berperan dalam kerusakan jaringan pada infeksi covid-19. Dimana respon imun yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan, sementara sebaliknya apabila ² respon imun tidak adekuat, akan menyebabkan replikasi virus berlebihan yang akhirnya juga menyebabkan kerusakan jaringan.

Virulensi virus berhubungan dengan ada tidaknya mutasi protein penyusun virus. Menurut Eaaswarkhanth dkk yang menyatakan bahwa mutasi pada protein S menyebabkan perubahan antigenesitas virus, dimana mutasi pada kodon 614 di protein Spike (S), mengganti asam aspartate (D) dengan glisin (G) (varian S-D614G), dimana varian S-D614G ini merupakan strain yang dicurigai menyebabkan infeksi mematikan di Eropa. Selain itu, berbagai strain dengan mutasi S-D614G ini juga banyak ditemukan di Belgia, Spanyol, Itali, Perancis, Belanda dan Swis yang memiliki angka kematian COVID-19 yang tinggi. Sementara Strain dengan *wild-type* S-D614G banyak ditemukan di Jerman dan Kuwait, yang memiliki angka kematian lebih rendah. Strain S-D614G kemungkinan lebih virulen dan mampu meningkatkan derajat keparahan penyakit, terutama di Eropa yang banyak ditemukan strain dengan mutasi ini.

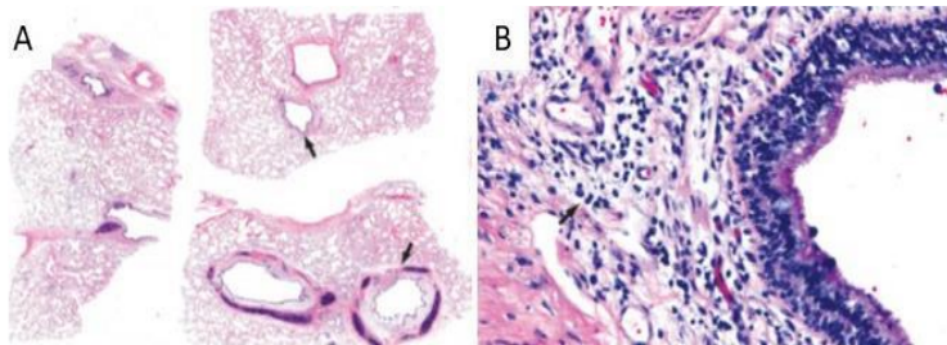
Protein S (Spike) dari ¹ virus SARS-CoV-2 berikatan dengan protein reseptor Angiotensin Converting Enzyme2 (ACE2) pada organ tubuh kita. (Lan et al,2020). Setelah protein S ¹ virus SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE2 pada membrane sel epitel, maka akan terjadi fusi membran virus dengan membrane sel epitel, kemudian terjadi endositosis virus ⁶ yang memediasi masuknya virus SARS CoV ke dalam sel. Kemudian virus tumbuh dalam reticulum plasma dan golgi sel dan bereplikasi

Reseptor ACE2 pada organ kita terdapat pada sel bronkus bersilia, sel endotel, sel alveolar tipe 1 dan 2 dan sel debu. Gastrointestinal, Kelenjargetahbeing, Timus, Sumsutulang, Hati, Lien, Ginjal, Otak (Jia et al, 2005, Harming et al, 2004). Sehingga organ-organ inilah yang terpengaruh pada infeksi SARS-CoV ini

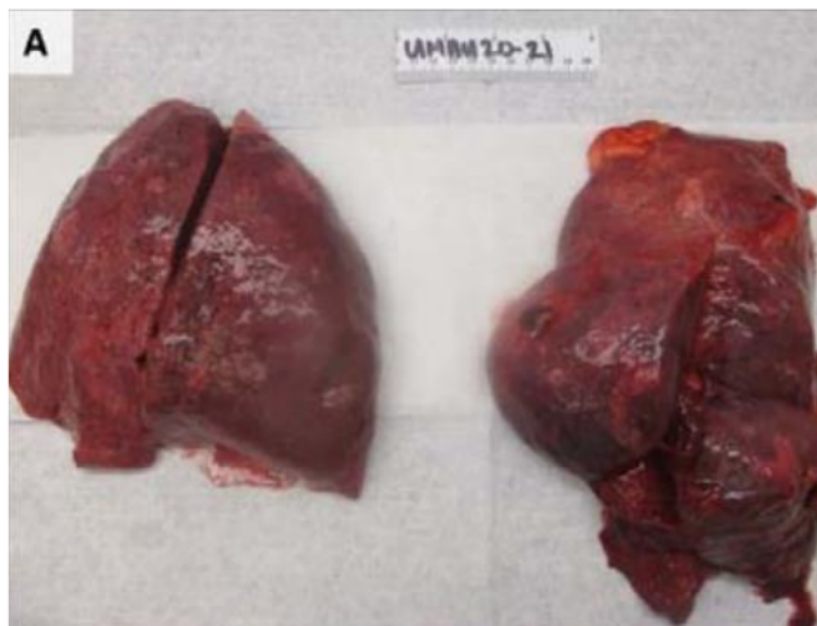
2. PERUBAHAN JARINGAN PADA PASIEN DENGAN COVID

2.1. SALURAN NAFAS DAN PARU

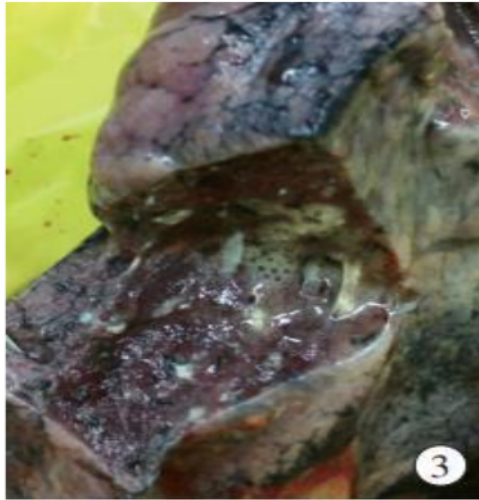
Saluran nafas penderita covid-19 baik saluran nafas atas maupun bawah yang dilapisi mukosa, tampak dalam batas normal. Tidak ditemukan *mucoous plug* pada saluran nafas. Sementara pada parunya, terjadi peningkatan berat paru diakibatkan adanya konsolidasi paru dikarenakan udem paru yang diffuse tanpa kelainan fokal, dimana pada pemotongan jaringan keluar cairan berwarna putih keabuan dari jaringan paru. Dapat pula terjadi infeksi sekunder bakteri pada paru, yang mengakibatkan inflamasi purulent. Sementara pada bagian pleura, dapat terjadi pleuritis yang disertai adesi pleura.



Gambar 1. Saluran nafas
Bronkus dan bronkiolus tanpa mucus plug (A). Stroma sembab
bersebukan sel radang kronik limfosit (B). (Barton et al, 2020)

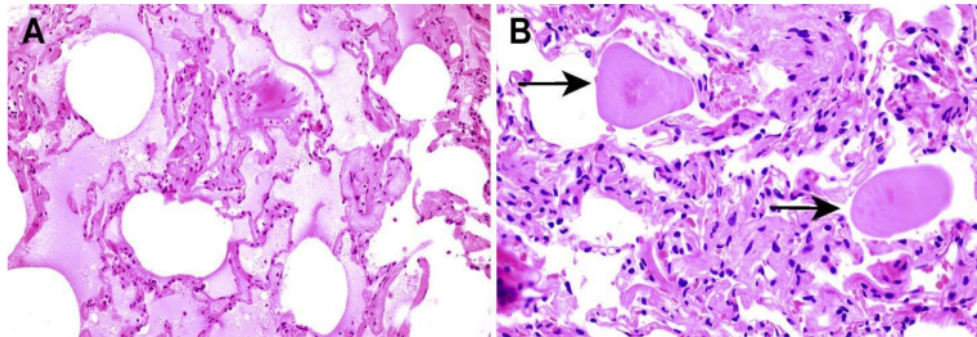


Gambar 2. Paru pasien covid-19
Paru dengan udem bilateral disertai bercak kehitaman (Fox et al, 2020)

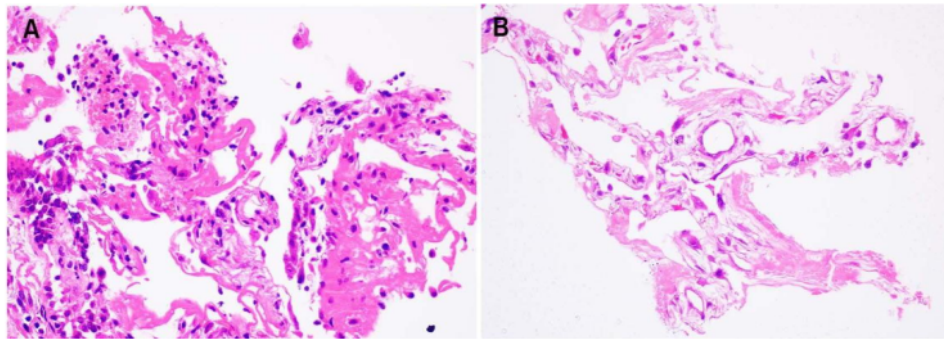


Gambar 3. Paru pasien covid
Pada pembedahan tampak cairan putih keabuan (Liu et al,2020)

Perubahan morfologik utama pasien covid-19 pada paru adalah Diffuse alveolar damage (DAD). Dimana paru akan mengalami pembentukan membrane hialin dan terjadi berbagai kerusakan jaringan paru. Pada Fase akut atau fase eksudatif, yaitu pada minggu pertama infeksi, Pada paru tampak eksudat yang yang diffuse, tampak jaringan interstitial udem, disertai sekukan sel radang moderat setempat setempat, disertai kongesti vaskuler, Setelah hari ke4-5, akan tampak pembentukan membrane hialin yang terdiri atas debris selulare dan proteinase, disertai nekrosis sel endotel dan sel pneumosit tipe I. Pada celah alveolar ditemukan fibrin disertai sel-sel mononuclear dan multinucleated giant cell. Tidak ditemukan sel radang netrofil yang dominan. (Beasley,2020)



Gambar 4. Mikroskopik paru
Terdapat eksudat proteinase (A) dan globul protein (B) pada rongga alveolar (Tian et al,2020)

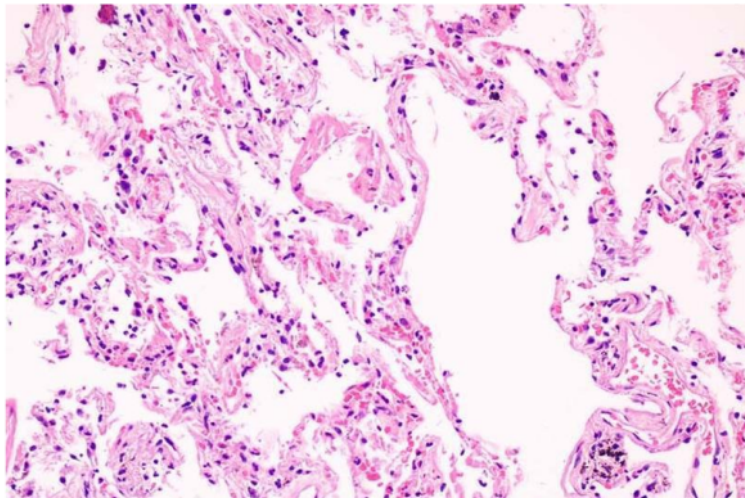


Gambar 5. Mikroskopik paru
Membran hialin tebal (A) dan membrane hialin tipis (B) disertai sebulan sel radng mononuklear (Tian et al,2020)

Pada fase organisasi atau proliferasi, biasanya terjadi pada lebih dari 1 minggu, pada fase ini akan terjadi fibrosis interstitial, hiperplasia pneumosit tipe 2, dengan gambaran sel yang atipik, kadang disertai metaplasia squamosa, disertai mitosis. Membran hialin akan menghilang secara bertahap dan bergabung dengan septa alveolus, Serta dijumpai jaringan fibroblastic intra alveolar (Beasley, 2020)

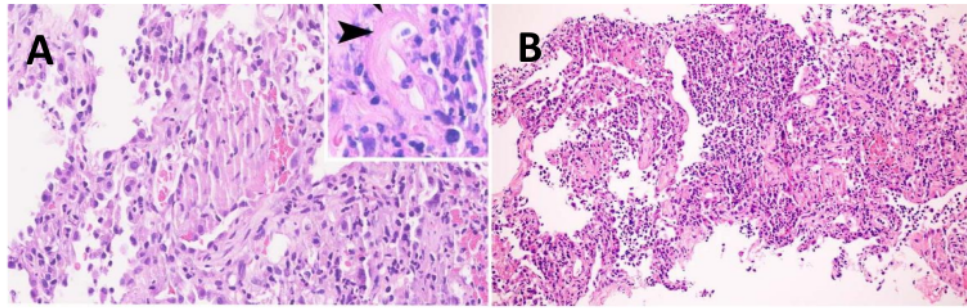
Gambaran mikroskopik paru pada fase organisasi dapat pula memberikan gambaran adanya Fibrin intra-alveolar disertai sebulan sel

radang mononuclear, *Multinucleated giant cell*, Hiperplasia pneumosit, serta sebagian,tampak badan inklusi virus, dan tampak proliferasi fibroblast (“fibroblast balls”). Adanya proliferasi fibroblast dan hyperplasia pneumosit tipe II, mengakibatkan gambaran pelebaran dinding dan septa alveolus paru Selain itu sebagian rongga alveolar paru juga berisi eksudasi sel darah merah serta *fibrin plug*. Pada bagian yang lain, tampak pula sekukan sel radang akut netrofil pada rongga alveolar. (Tian et al, 2020)



Gambar 6. Paru fase organisasi

Proses organisasi intra alveolar akibat proliferasi self fibroblas yang membentuk matriks ekstra seluler, serta penebalan interstitial. Infiltrat sel radang neutrofil akibat infeksi bacterial sekunder (Tian et al, 2020)



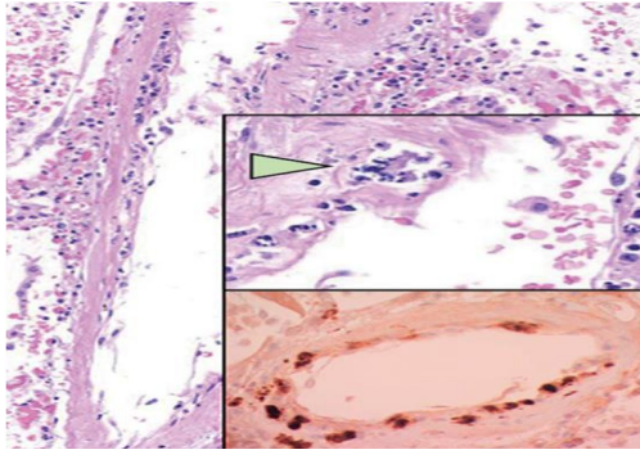
Gambar 7. Paru fase organisasi
 Organisasi terdiri atas intra-alveolar fibroblast dan sekumpulan sel radang. Tampak pula hyperplasia difus pneumosit tipe 2. Inset: nekrosis fibrinoid pada pembuluh darah (panah) (A). Serta tampak sekumpulan sel radang akut pada rongga alveolar (B). (Tian et al, 2020)

Pada pengecatan imunohistokimia jaringan paru, tampak antibody protein Rp3 NP SARS-CoV-2 yang terekspresi prominen pada sel epitel alveolar dan deskuamasi sel epitel pada rongga alveolar. Selain itu juga tampak ekspresi protein virus minimal pada pembuluh darah dan area intersisial antar alveoli. (Zhang et al, 2020)

2.2. PEMBULUH DARAH

Penelitian Varga et al menemukan adanya badan inklusi virus di sel endotel pembuluh darah ginjal melalui pemeriksaan mikroskop elektron. Secara histopatologik, ditemukan sekumpulan sel radang di sekitar sel endotel serta badan apoptotic di pembuluh darah paru, jantung, dan usus halus. Pada kasus yang berbeda ditemukan endotelitis limfositik di pembuluh darah paru, jantung, ginjal, hati dan submukosa di usus halus. Temuan ini menunjukkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 dapat secara langsung menginduksi endotelitis di berbagai organ. (Varga et al, 2020). Sementara Ackerman juga melaporkan adanya sekumpulan sel radang kronik limfosit

pada jaringan interstitial dan perivaskuler, serta adanya gambaran endotelitis multifokal. (Ackerman et al, 2020)

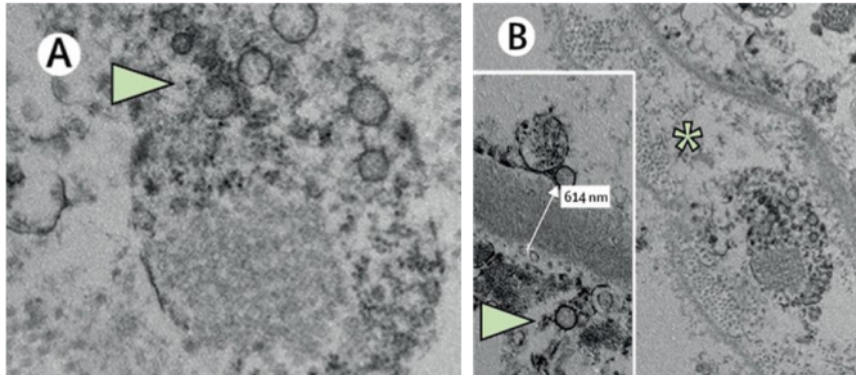


Gambar 8. Pembuluh darah paru
Tampak penebalan septa (panah), dan pembuluh darah disertai sebaran PMN dan MN. Inset bawah: IHK Caspase-3 menunjukkan apoptosis sel endotel (Varga et al, 2020)

Ackermann et al melaporkan terjadi peningkatan **angiogenesis intususeptif** di jaringan paru pada pasien COVID-19 di banding pasien influenza..Sementara itu kondisi endotelitis dan thrombosis berat menyebabkan hipoksia dan **meningkatkan angiogenesis sprouting dan intususeptif**. Angiogenesis intususeptif meningkat secara signifikan seiring dengan peningkatan lamanya perawatan (Ackerman et al, 2020)

Pembuluh darah ginjal penderita covid-19, mengandung badan inklusi virus dan partikel virus di sel endotel *glomerular capillary loops*. Dan tampak agregat partikel virus (dense circular surface, lucid centre) Asterik di area peritubular dengan kapiler yang mengandung partikel virus.

Selain itu tampak partikel virus pada membrane basalis dan sel endotel glomerulus. Sementara pembuluh darah usus juga ditemukan mengandung infiltrate mononuclear yang dominan pada tunika intima sepanjang lumen pembuluh darah di submukosa. Dan tampak adanya apoptosis sel endotel dengan pengecatan caspase-3 (Varga et al, 2020)



Gambar 9. Pembuluh darah ginjal
Badan inklusi virus dan partikel virus di sel endotel glomerulus (A).
Membran basalis glomerulus dengan sel endotel dan partikel virus (B).
(Varga et al, 2020)

COVID-19 dapat menyebabkan **cytokine storm**. Hal ini dapat mengaktivasi kaskade kolagulasi sehingga terjadi trombosis. Jaringan paru pada COVID -19 mengandung banyak thrombosis vascular dengan mikro angiopati dan oklusi kapiler alveolar. Ditemukan thrombus fibrinoid pada pembuluh darah arteriol pada area lesi dan non- lesi di paru (Dolhnikofetal,2020) Temuan ini mendukung hipotesis adanya **hiperkoagulasi** pada kasus COVID dengan gejala berat dan menunjukkan frekuensi mikro thrombus pulmonal yang tinggi. .Koagulasi intra vascular yang difus dan thrombosis pada pembuluh darah besar

berhubungan dengan kegagalan multi organ. Avula et al menemukan gambaran stroke iskemik disertai peningkatan D-dimer pada pasien COVID. Kemungkinan stroke disebabkan oleh thrombus mikro dan makrovaskular (Avula et al, 2020). Tang et al menemukan tanda-tanda ***disseminate di ntra vascular coagulation (DIC)*** pada 71,4% pasien meninggal dan 0,6% pasien sembuh.

Ackerman melaporkan terdapat pelebaran dinding alveolus dengan fibrinoid mikrotrombi di lumen kapiler, disertai extravasasi eritrosit dan fibrin di celah alveolar. (Ackerman, 2020). Dan tampak pula fibrinoid mikrotrombi pada pembuluh darah arteriol. (Dolhnikoff, 2020)

2.3. JANTUNG

Pasien covid-19, dengan inflamasi massif pada parunya, juga akan mempengaruhi organ disekitarnya salah satunya adalah jantung sebagai organ terdekat. Pada pericardium yang merupakan selubung terluar jantung dan paling dekat dengan paru, dapat terjadi perikarditis. Sementara pada jantungnya, akibat adanya udem yang massif pada paru, menyebabkan kerja jantung menjadi berat untuk memompa, sehingga dapat terjadi dilatasi pada ventrikel kanan.



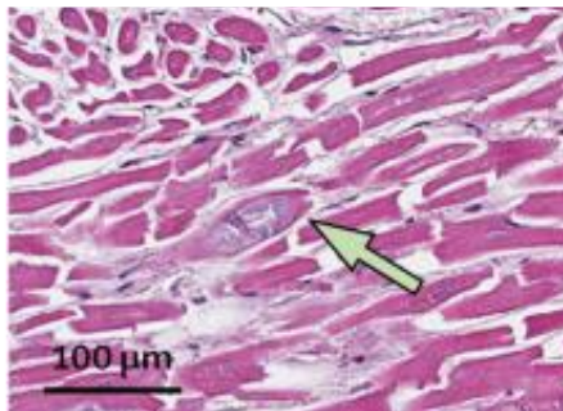
Gambar 10. Jantung pasien covid
Pada pericardium tampak cairan jernih kekuningan (Liu et al, 2020)



Gambar 11 Jantung pasien covid
Pada pematangan tampak dilatasi ventrikel kanan (Fox et al 2020)

Tidak ditemukan sekukan sel radang di endocardium dan miokardium. Meskipun ditemukan focus miokardium yang irreguler dengan sitoplasma yang lebih gelap, namun gambaran ini tidak dapat

disimpulkan sebagai infark miokard akut. . Gambaran edema fokal, fibrosis intersital dan hipertrofi miokardium dapat ditemukan pada pasien dengan penyakit penyerta kardiovaskular, seperti hipertensi dan infark miokard lama.

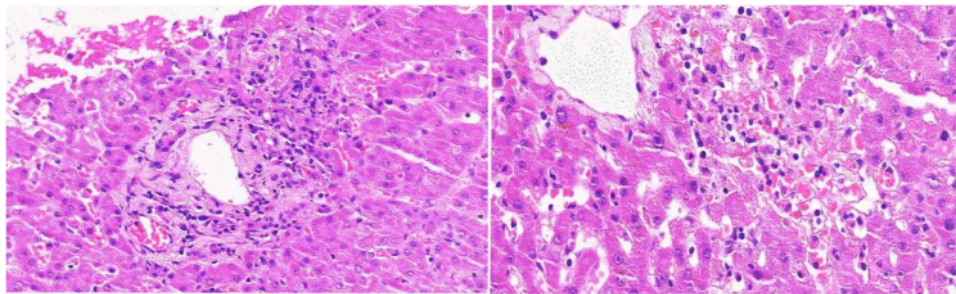


Gambar 12. Mikroskopik jantung
Tampak degenerasi miosit fokal. Tidak didapatkan sekukan sel radang baik akut maupun kronik (fox et al, 2020)

2.4. HATI

¹ Virus SARS-COV-2 diketahui berikatan dengan reseptor ACE2 yang terletak pada berbagai jaringan, termasuk pada jaringan hati. Chai et al menemukan adanya ekspresi kuat ACE2 pada sel kolangiosit. Hanya ditemukan ekspresi lemah ACE2 pada sel hepatosit. Kemungkinan kerusakan hati tidak ⁷ disebabkan oleh infeksi virus SARS-COV-2 pada hepatosit. Kerusakan jaringan hati dapat disebabkan oleh kerusakan kolangiosit maupun karena penggunaan obat-obatan, serta akibat respon inflamasi sistemik akibat pneumonia. (Chai et al, 2020)

Li et al menyebutkan jejas hati yang ringan lebih sering ditemukan pada COVID-19 dengan gejala sedang-berat, dengan gambaran dilatasi sinusoid ringan dengan peningkatan ringan jumlah limfosit sinusoidal, nekrosis ringan periportal dan centrilobular dapat ditemukan setempat-setempat, serta terdapat infiltrate limfosit pada area lobular yang mengindikasikan kemungkinan adanya infeksi virus. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilaporkan Tian et al bahwa perubahan morfologis hati tidak terlalu berat (Tian et al,2020)



Gambar 13. Gambaran mikroskopik hati penderita covid-19
Tampak adanya nekrosis fokal periportal (A), dan nekrosis fokal centrilobular (B) (Tian et al, 2020)

DAFTAR PUSTAKA

Ackermann M, VerledenSE, KuehnelM, HaverichA, WelteT, LaengerF, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020

.AvulaA,NalleballeK,NarulaN,SapozhnikovS,DanduV,ToomS,GlaserA,ElsayeghD.COVI D-19presentingasstroke.*Brain,behavior,andimmunity*.2020Apr28

Barton LM, Duval EJ, StrobergE, Ghosh S, Mukhopadhyay S. Covid-19 autopsies, oklahoma, usa. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020;153(6):725-33.

Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, KeA, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv*. 2020

Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, Ferrazda Silva LF, Pierre de Oliveira E, Nascimento Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020

Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, VanderHeide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020.

Hanley B, Lucas SB, Youde E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *Journal of Clinical Pathology*. 2020;73(5):239-42.

Jia, H. P. , Look, D. C. , Shi, L. , Hickey, M. , Pewe, L. , Netland, J. , Farzan, M. , Wohlford-Lenane, C. , Perlman, S. , McCray Jr., P. B. (2005) ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J. Virol.* 79, 14614–14621

Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020:1-6.
24. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2004;203(2):631-7.

Liu Q, Wang RS, Qu GQ, Wang YY, Liu P, Zhu YZ, Fei G, Ren L, Zhou YW, Liu L. Gross examination report of a COVID-19 death autopsy. *Fayixue zazhi*. 2020 Feb 25;36(1):21.

Li Y, Xiao SY. Hepatic involvement in COVID-19 patients: pathology, pathogenesis and clinical implications. *Journal of Medical Virology*. 2020 May 5

18. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.

.Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020.

Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Modern Pathology*. 2020:1-8.

Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.

World Health Organization. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. 2020, March 12. Tersediadari: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health->

[emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic](https://www.who.int/emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic)

World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. 2020, July 2. Tersediadari: <https://covid19.who.int/>.

Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. Cell host & microbe. 2020

Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. Life Sciences. 2020;117:583

Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. Annals of internal medicine. 2020;172(9):629-32.

GAMBARAN HISTOPATOLOGIPASIEN COVID

ORIGINALITY REPORT

6%

SIMILARITY INDEX

5%

INTERNET SOURCES

2%

PUBLICATIONS

3%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	repository.unhas.ac.id Internet Source	1%
2	Submitted to Universitas Wijaya Kusuma Surabaya Student Paper	1%
3	dost.hochiminhcity.gov.vn Internet Source	1%
4	Submitted to Universitas Airlangga Student Paper	1%
5	repositori.usu.ac.id Internet Source	1%
6	www.researchgate.net Internet Source	<1%
7	repository.uin-suska.ac.id Internet Source	<1%
8	repository.uin-malang.ac.id Internet Source	<1%
9	Zuraidah Zuraidah, Nadi Aprilyadi, Indah Dewi Ridawati. "Penerapan Self Hipnosis untuk	<1%

Menurunkan Kecemasan dan Meningkatkan Imunitas Penderita COVID-19 di BAN Diklat Kota Lubuklinggau", Jurnal Abdimas Kesehatan (JAK), 2022

Publication

Exclude quotes On

Exclude matches < 1 words

Exclude bibliography On