

**Fukzeexpress**

Editor : Mohammad Rudiansyah

# COVID-19

**TINJAUAN MULTIDISIPLIN  
KEDOKTERAN**

Kolaborasi

**Ikatan Dokter Indonesia Wilayah Kalimantan Selatan  
dan Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat**



**Ikatan Dokter Indonesia  
Wilayah Kalimantan Selatan**




**Fakultas Kedokteran  
Universitas Lambung Mangkurat**

# COVID-19 TINJAUAN MULTIDISIPLIN KEDOKTERAN

KOLABORASI  
Ikatan Dokter Indonesia  
Wilayah Kalimantan Selatan  
dan  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Lambung Mangkurat

EDITOR  
Mohammad Rudiansyah

 **ukzezexpress**



**IKATAN DOKTER INDONESIA  
WILAYAH KALSEL**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMBUNG MANGKURAT**

## **COVID-19 TINJAUAN MULTIDISIPLIN KEDOKTERAN**

### **KOLABORASI**

**Ikatan Dokter Indonesia  
Wilayah Kalimantan Selatan  
dan  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Lambung Mangkurat**

**Editor : Mohammad Rudiansyah  
Tata Letak : Venna Febrian Kusmaningrum  
Desain Sampul : Manshuri Yusuf**

**Diterbitkan oleh :  
Penerbit Zukzez Express  
Anggota IKAPI Pusat  
Banjarbaru, 2021**

**CV. Zukzez Express  
Komplek Balitra Jaya Permai  
Jl. Paris Blok C No. 4 RT. 01 RW. 08  
Kel. Loktabat Utara, Banjarbaru  
Kalimantan Selatan**

**Hak cipta dilindungi oleh undang-undang  
Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini  
tanpa izin tertulis dari penerbit**

**Cetakan I : Agustus 2021**

**ISBN : 978-623-274-268-0**

# DAFTAR ISI

Kata Sambutan Dekan FK ULM.....	v
Kata Sambutan Ketua IDI Wilayah Kalsel.....	vii
Kata Pengantar Editor .....	ix
Daftar Isi.....	xi
Kontributor .....	xiii

## IMUNOLOGI

✓ Immunologi pada COVID-19 ( <i>Huldani &amp; Fauziah</i> ) .....	1
---	---

## RADIOLOGI

✓ Peranan Radiologi dalam Diagnosis dan Penatalaksanaan COVID-19 ( <i>Mashuri, Lilis Setiawati &amp; Arlavinda Asmara Lubis</i> ).....	13
--	----

## PATOLOGI ANATOMI

✓ Perubahan Gambaran Histopatologi Jaringan Pasien COVID-19 ( <i>Ika Kustiyah Oktaviyanti</i> ) .....	31
---	----

## PULMONOLOGI

✓ Pneumonia COVID-19 ( <i>Haryati</i> ) .....	43
✓ Emboli Paru pada COVID-19 ( <i>Haryati</i> ) .....	57

## KARDIOLOGI

✓ Hipertensi pada Pasien COVID-19 ( <i>Dwi Laksono Adiputro &amp; Pradhika Perdana Sakti</i> ) .....	75
✓ Diagnosis dan Tata Kelola Penyakit Kardiovaskular Akut yang Disebabkan COVID-19 ( <i>Fauzan Muttaqien</i> ) .....	83

## ILMU PENYAKIT DALAM

✓ COVID-19 dan Gastrohepatobilier ( <i>Abimanyu, Achmad Soefyani, Rully Novian, Arif Nur Widodo, Aditya Noor Rachman, Nida Amalia, Hendra Wana Nur'amin</i> ) .....	93
✓ Gambaran Hematologi dan Kelainan Darah pada COVID-19 ( <i>Muhammad Darwin Prenggono</i> ) .....	111
✓ COVID-19 pada Lanjut Usia ( <i>Wiwit Agung Sri Nur Cahyawati, Meldy Muzada Elfa, Aditya Noor Rachman</i> ) .....	121

✓ Penatalaksanaan Penyakit Reumatik Autoimun pada Masa Pandemi COVID-19 ( <i>I Nyoman Suarjana, Dimas Hudy Ariadie, Aditya Noor Rachman, Charisma Bimara Cozy</i> ).....	137
✓ Peran Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) dalam Infeksi COVID-19 di Ginjal ( <i>Mohammad Rudiansyah, Enita Rakhmawati Kurniaatmaja, Nanik Tri Wulandari, Aqsha Tiara Viazelda</i> ) .....	149
<b>ILMU KESEHATAN ANAK</b>	
✓ COVID-19 pada Neonatus ( <i>Pricilia Gunawan Halim, Pudji Andayani, Ari Yunanto</i> ) .....	157
✓ Tatalaksana COVID-19 pada Anak ( <i>Edi Hartoyo</i> ).....	171
<b>ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF</b>	
✓ Gagal Napas dan Terapi Oksigen pada Pasien COVID-19 ( <i>Kenangan Marwan Sikumbang</i> ).....	191
<b>KEDOKTERAN OKUPASI</b>	
✓ Kedokteran Okupasi dan Pandemi COVID-19 ( <i>Ma'rifatul Mubin, Nusye Edite Zamsiar</i> ) .....	199
<b>BEDAH DIGESTIF</b>	
✓ Bedah Digestif dalam Pandemi COVID-19 ( <i>Agung Ary Wibowo, Tjahyo Kelono Utomo</i> ) .....	213
<b>TELINGA, HIDUNG, TENGGOROK, KEPALA &amp; LEHER</b>	
✓ Hiposmia pada COVID-19 ( <i>Nur Qamariah</i> ) .....	219

# PERUBAHAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI JARINGAN PASIEN COVID-19

Ika Kustiyah Oktaviyanti



## 1. PATOGENESIS COVID-19

Infeksi virus SARS-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 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 IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- $\alpha$ , TGF $\beta$ , dan sebagainya. Adapun kemokinnya antara lain CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, dan sebagainya.<sup>1</sup>

Keparahan infeksi pada penderita, tergantung dari efek sitopatik virus dan kemampuan virus dalam mengalahkan respon imun. Ketidakseimbangan sistem imun berperan dalam kerusakan jaringan pada infeksi COVID-19. Dimana respon imun yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan, sementara sebaliknya apabila respon imun tidak adekuat, akan menyebabkan replikasi virus berlebihan yang akhirnya juga menyebabkan kerusakan jaringan.<sup>1</sup>

Virulensi virus berhubungan dengan ada tidaknya mutasi protein penyusun virus. Menurut Eaaswarkhanth *et al* 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), di mana 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 Swiss 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.<sup>1</sup>

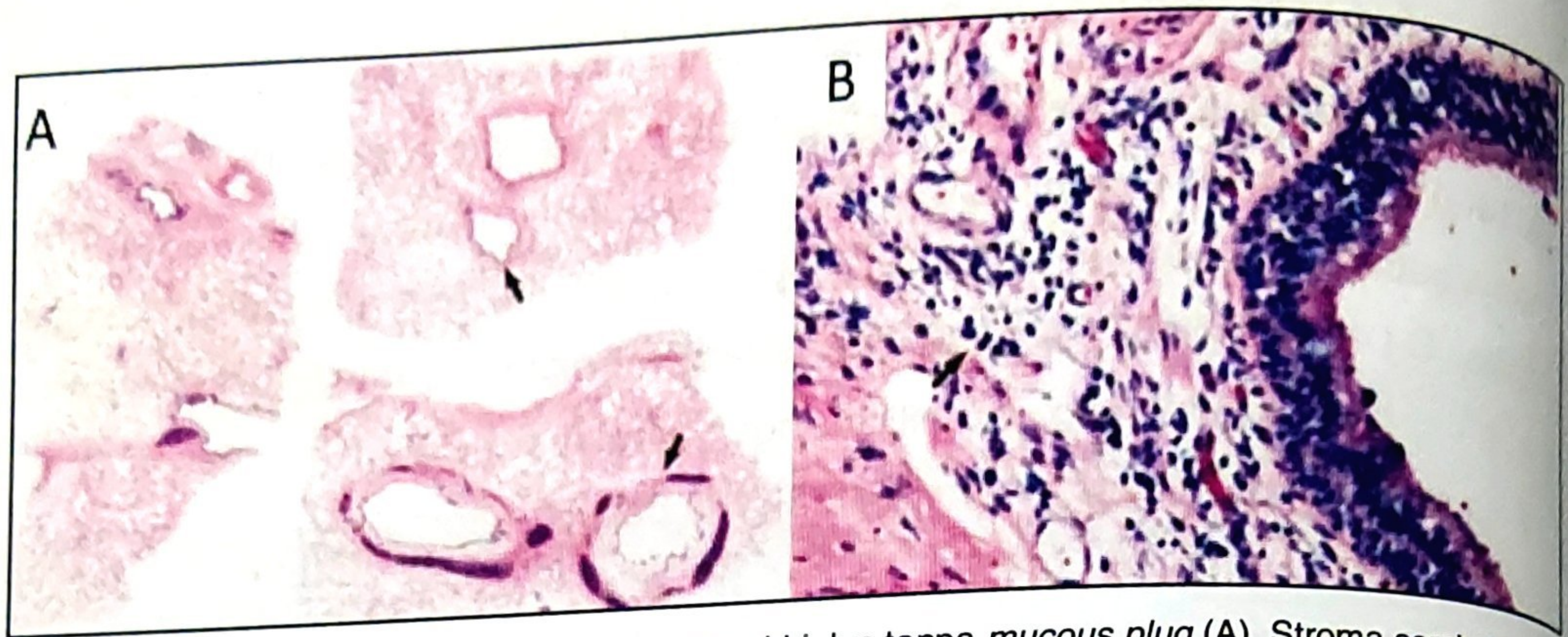
Protein S (*Spike*) dari virus SARS-CoV-2 berikatan dengan protein reseptor *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE2) pada organ tubuh kita. Setelah protein S virus SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE2 pada membrane sel epitel, maka akan terjadi fusi membran virus dengan membrane sel epitel, kemudian terjadi endositosis virus yang memediasi masuknya virus SARS-CoV ke dalam sel. Kemudian virus tumbuh dalam retikulum plasma dan golgi sel dan bereplikasi.<sup>1</sup>

Reseptor ACE2 pada organ kita terdapat pada sel bronkus bersilia, sel endotel, sel alveolar tipe 1 dan 2 dan sel debu. Gastrointestinal, Kelenjar getah bening, Timus, Sumsum tulang, Hati, Lien, Ginjal, Otak (Jia *et al*, 2005, Harming *et al*, 2004). Sehingga organ-organ inilah yang terpengaruh pada infeksi SARS-CoV-2 ini.<sup>1</sup>

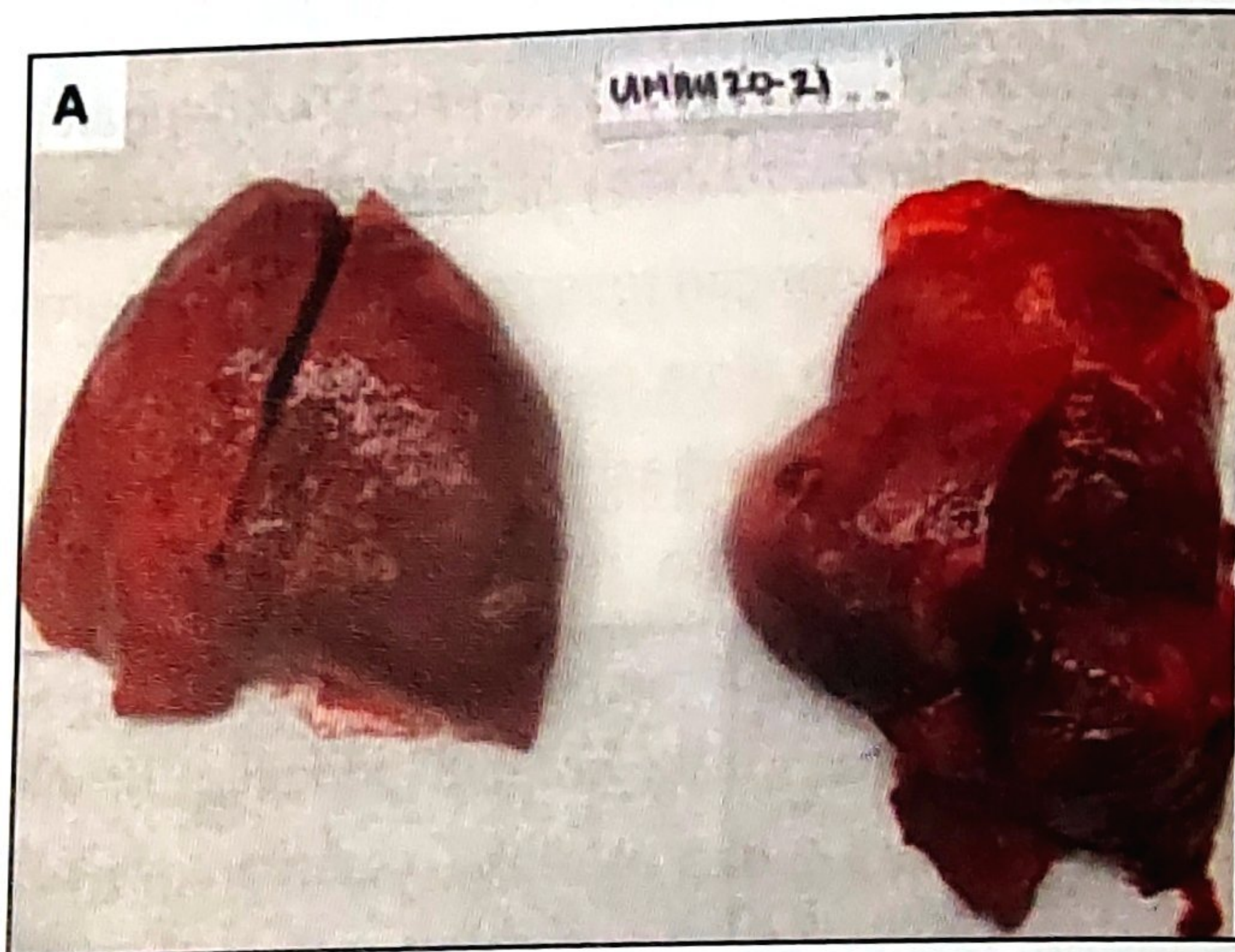
## 2. PERUBAHAN JARINGAN PADA PASIEN DENGAN COVID-19

### 2.1. SALURAN NAPAS DAN PARU

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



Gambar 1. Saluran napas. Bronkus dan bronkiolus tanpa *mucous plug* (A). Stroma sembab bersebab bersebabkan sel radang kronik limfosit (B).<sup>2</sup>



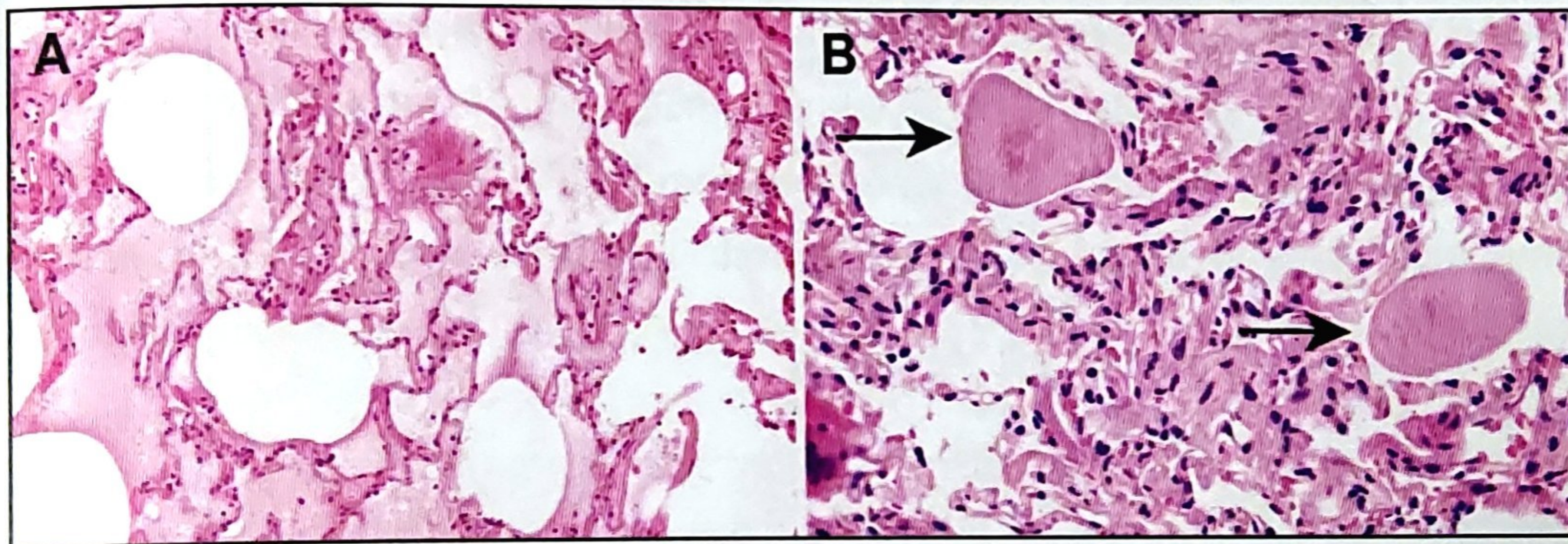
Gambar 2. Paru pasien COVID-19. Paru dengan udem bilateral disertai bercak kehitaman<sup>3</sup>



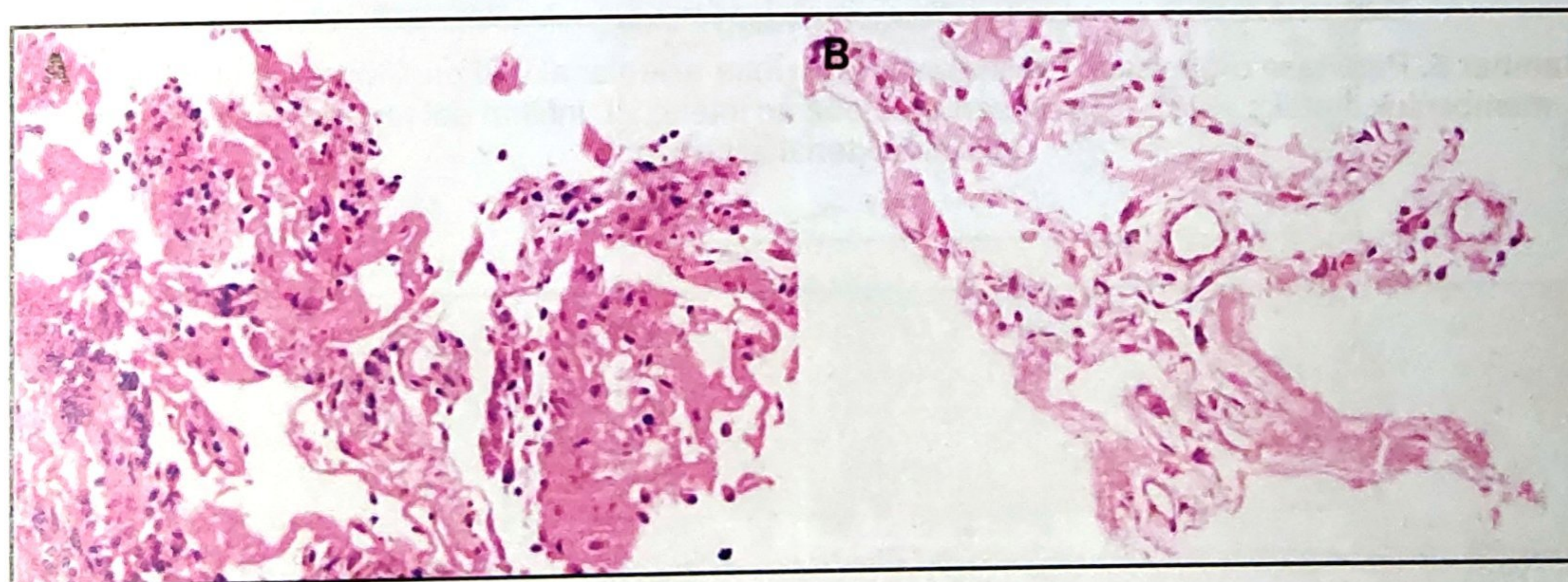
Gambar 3. Paru pasien COVID-19. Pada pemotongan tampak cairan putih keabuan.<sup>4</sup>



Perubahan morfologik utama pasien COVID-19 pada paru adalah *Diffuse Alveolar Damage* (DAD). Di mana paru akan mengalami pembentukan membran hialin dan terjadi berbagai kerusakan jaringan paru. Pada fase akut atau fase eksudatif, yaitu pada minggu pertama infeksi, pada paru tampak eksudat yang difus, tampak jaringan interstitial udem, disertai sekukan sel radang moderat setempat setempat, disertai kongesti vaskuler. Setelah hari ke 4-5, 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 neutrofil yang dominan.<sup>5</sup>



**Gambar 4.** Mikroskopik paru. Terdapat eksudat proteinase (A) dan globul protein (B) pada rongga alveolar.<sup>6</sup>

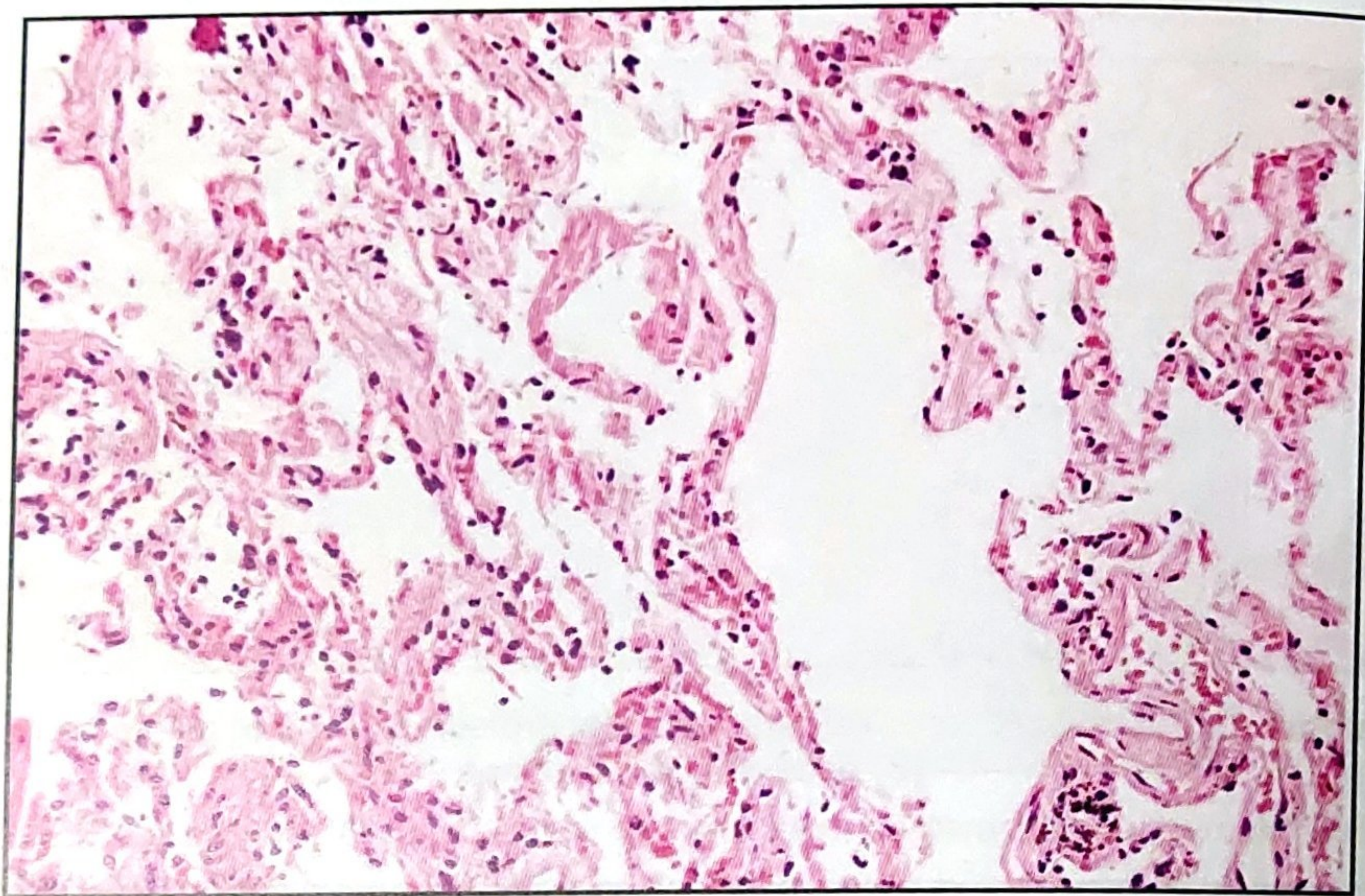


**Gambar 5.** Mikroskopik paru. Membran hialin tebal (A) dan membrane hialin tipis (B) disertai sekukan sel radang mononuklear.<sup>6</sup>

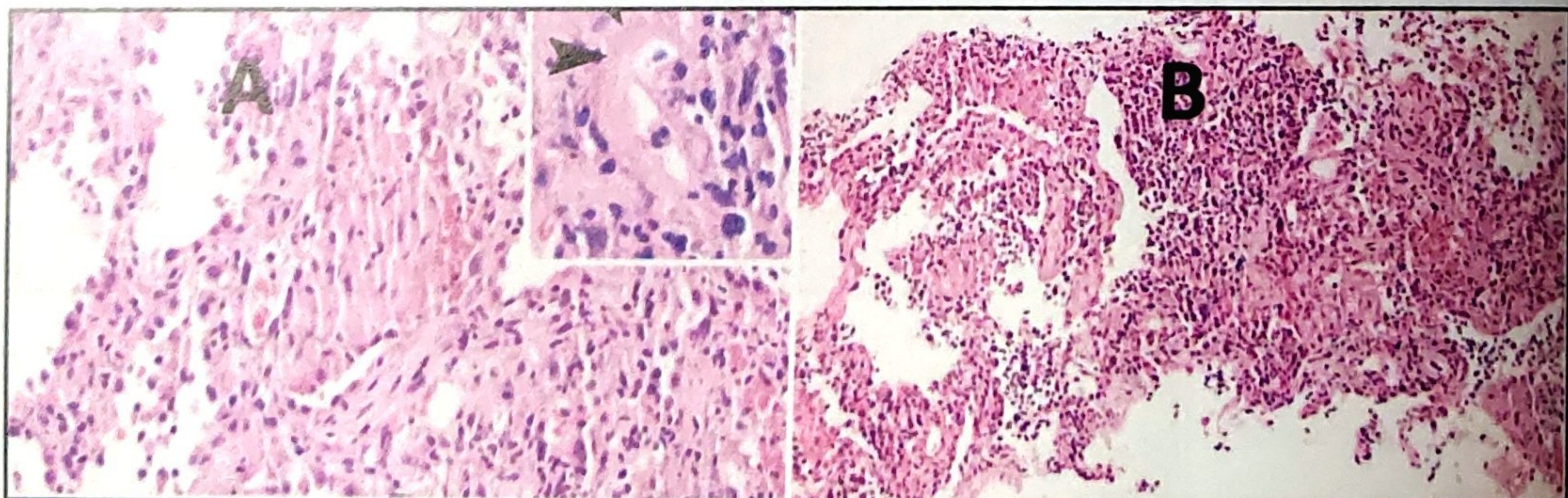
Pada fase organisasi atau proliferasi, biasanya terjadi pada lebih dari 1 minggu, pada fase ini akan terjadi fibrosis interstitial, hiperplasia pneumosit tipe 2, dengan gambaran sel yang atipik, kadang disertai metaplasia squamosa,

disertai mitosis. Membran hialin akan menghilang secara bertahap dan bergabung dengan septa alveolus, Serta dijumpai jaringan fibroblastik intra alveolar.<sup>5</sup>

Gambaran mikroskopik paru pada fase organisasi dapat pula memberikan gambaran adanya Fibrin intra-alveolar disertai sekukan sel radang mononuklear, *Multinucleated giant cell*, Hiperplasia pneumosit, serta sebagian, tampak badan inklusi virus, dan tampak proliferasi fibroblast ("*fibroblast balls*"). Adanya proliferasi fibroblast dan hiperplasia 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.<sup>6</sup>



**Gambar 6.** Paru fase organisasi. Proses organisasi intra alveolar akibat proliferasi sel fibroblas yang membentuk matriks ekstra seluler, serta penebalan interstitial. Infiltrat sel radang neutrofil akibat infeksi bakterial sekunder.<sup>6</sup>

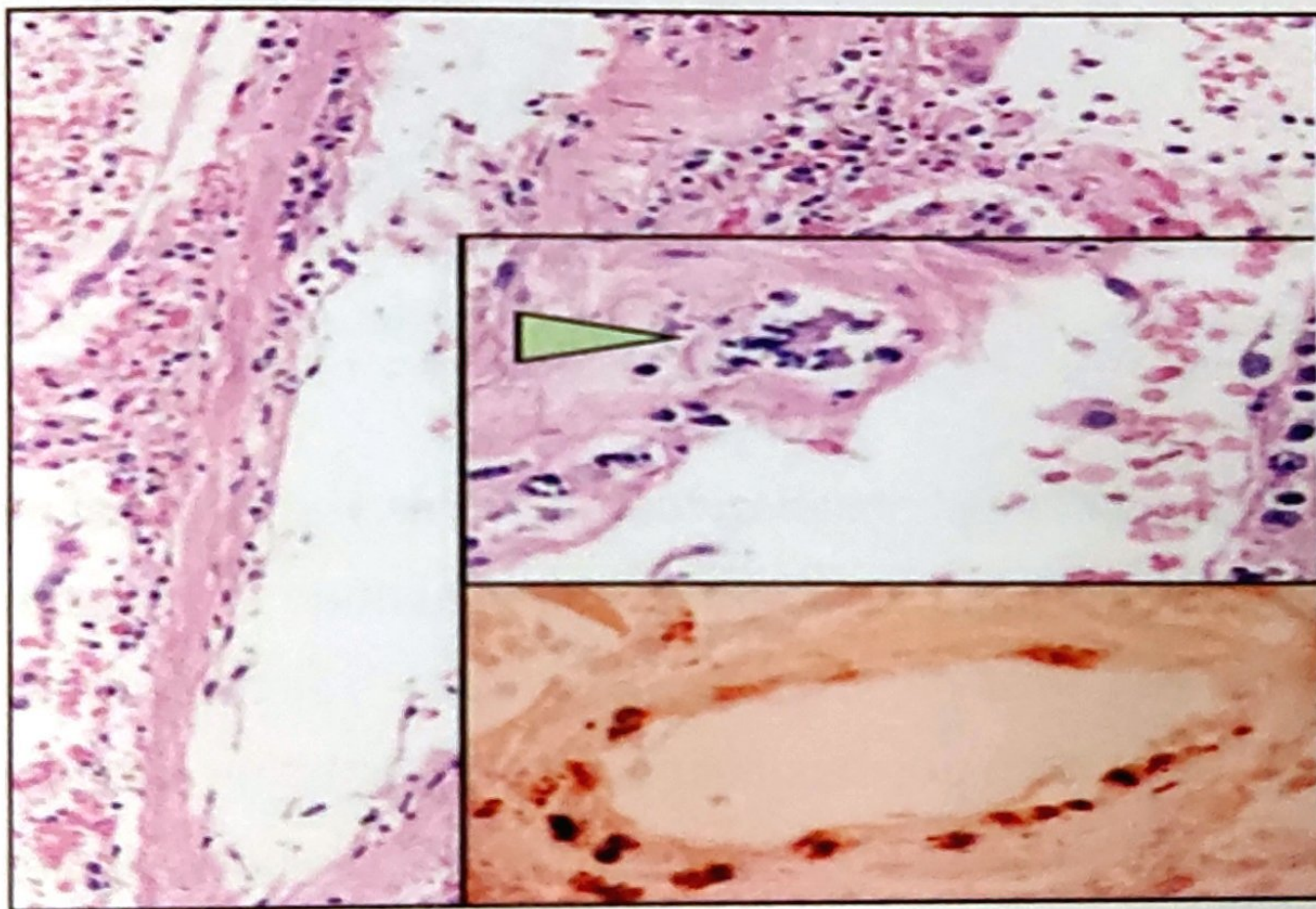


**Gambar 7.** Paru fase organisasi, Organisasi terdiri atas intra-alveolar fibroblast dan sekukan sel radang. Tampak pula hiperplasia difus pneumosit tipe 2. Inset: nekrosis fibrinoid pada pembuluh darah (panah) (A). Serta tampak sekukan sel radang akut pada rongga alveolar (B).<sup>6</sup>

Pada pengecatan imunohistokimia jaringan paru, tampak antibodi 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.<sup>7,8</sup>

## 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 sebaran 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. Sementara Ackerman *et al* juga melaporkan adanya sebaran sel radang kronik limfosit pada jaringan interstitial dan perivaskuler, serta adanya gambaran endotelitis multifokal.<sup>9</sup>

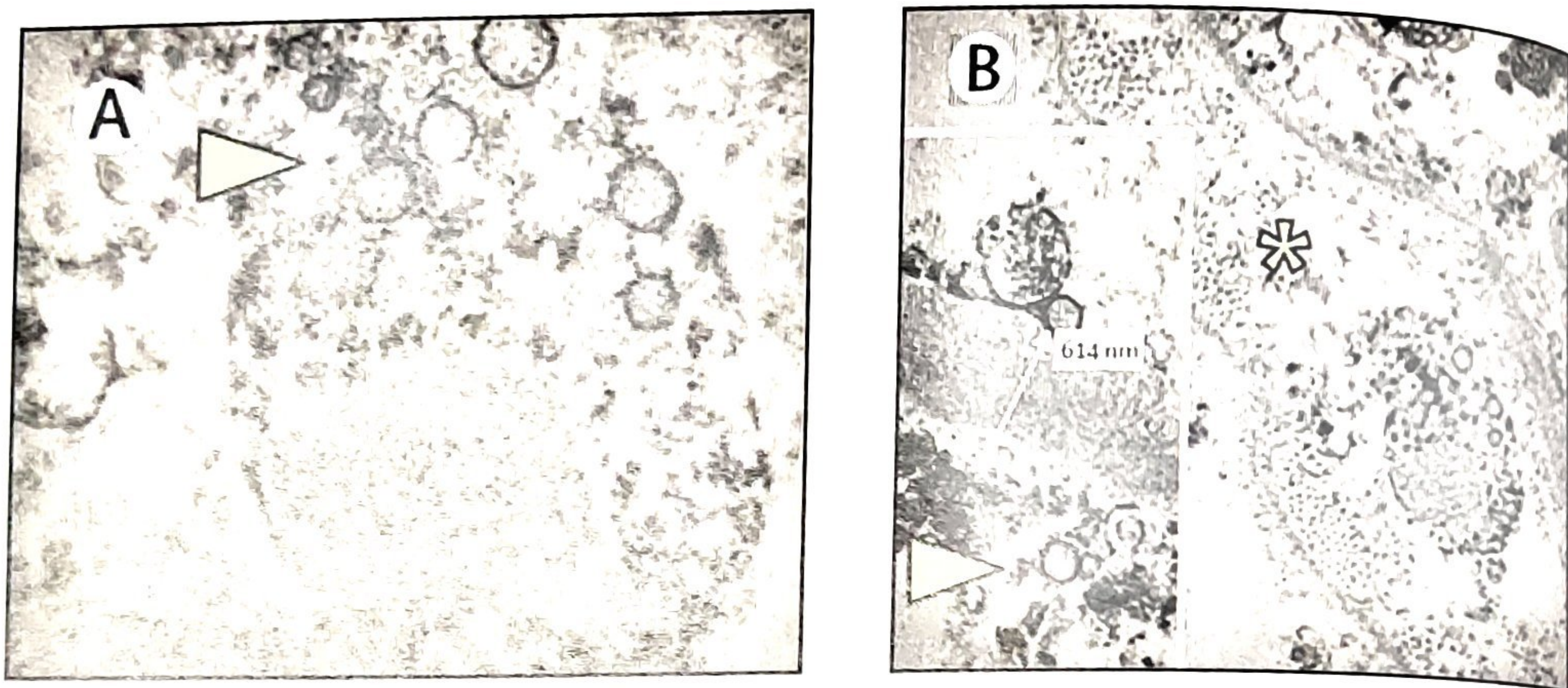


Gambar 8. Pembuluh darah paru. Tampak penebalan septa (panah), dan pembuluh darah disertai sebaran PMN dan MN. Inset bawah: IHK Caspase-3 menunjukkan apoptosis sel endotel.<sup>10</sup>

Ackermann *et al* melaporkan terjadi peningkatan **angiogenesis intususeptif** di jaringan paru pada pasien COVID-19 dibanding 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.<sup>9</sup>

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.<sup>10</sup>



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).<sup>10</sup>

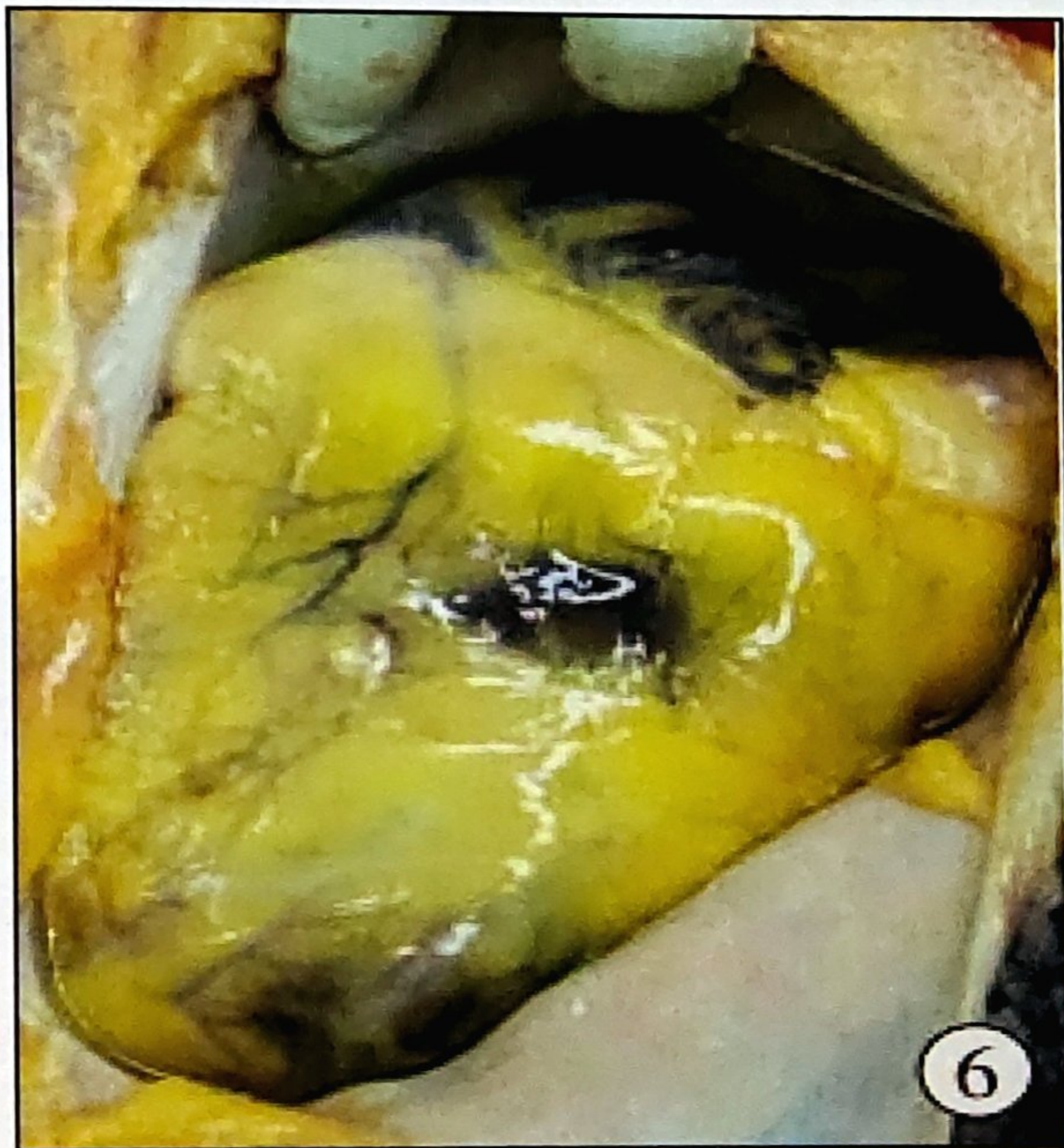
COVID-19 dapat menyebabkan *cytokine storm*. Hal ini dapat mengaktivasi kaskade kolagulasi sehingga terjadi trombosis. Jaringan paru pada COVID-19 mengandung banyak *vascular thrombosis* dengan mikroangiopati dan oklusi kapiler alveolar. Ditemukan trombus fibrinoid pada pembuluh darah arteriol pada area lesi dan non-lesi di paru. Temuan ini mendukung hipotesis adanya **hiperkoagulasi** pada kasus COVID-19 dengan gejala berat dan menunjukkan frekuensi mikrotrombus pulmonal yang tinggi. Koagulasi intravaskular yang difus dan trombosis pada pembuluh darah besar berhubungan dengan kegagalan multi organ. Avula *et al* menemukan gambaran stroke iskemik disertai peningkatan D-dimer pada pasien COVID-19. Kemungkinan stroke disebabkan oleh trombus mikro dan makrovaskular.<sup>12</sup> Tang *et al* menemukan tanda-tanda **disseminated**

**intravascular coagulation (DIC)** pada 71,4% pasien meninggal dan 0,6% pasien sembuh.

Ackerman *et al* melaporkan terdapat pelebaran dinding alveolus dengan fibrinoid mikrotrombi di lumen kapiler, disertai ekstrasvasasi eritrosit dan fibrin di celah alveolar.<sup>9</sup> Dan tampak pula fibrinosis mikrotrombi pada pembuluh darah arteriol.<sup>11</sup>

### 2.3. JANTUNG

Pasien COVID-19, dengan inflamasi masif pada paru, juga akan mempengaruhi organ di sekitarnya salah satunya adalah jantung sebagai organ terdekat. Pada perikardium yang merupakan selubung terluar jantung dan paling dekat dengan paru, dapat terjadi perikarditis. Sementara pada jantungnya, akibat adanya udem yang masif pada paru, menyebabkan kerja jantung menjadi berat untuk memompa, sehingga dapat terjadi dilatasi pada ventrikel kanan.<sup>4</sup>



Gambar 10. Jantung pasien COVID-19. Pada perikardium tampak cairan jernih kekuningan.<sup>4</sup>



**Gambar 11.** Jantung pasien COVID-19. Pada pemotongan tampak dilatasi ventrikel kanan.<sup>3</sup>

Tidak ditemukan sebulan sel radang di endocardium dan miokardium. Meskipun ditemukan fokus miokardium yang irreguler dengan sitoplasma yang lebih gelap, namun gambaran ini tidak dapat disimpulkan sebagai infark miokard akut. Gambaran edema fokal, fibrosis intersitial dan hipertrofi miokardium dapat ditemukan pada pasien dengan penyakit penyerta kardiovaskular, seperti hipertensi dan infark miokard lama.<sup>3</sup>

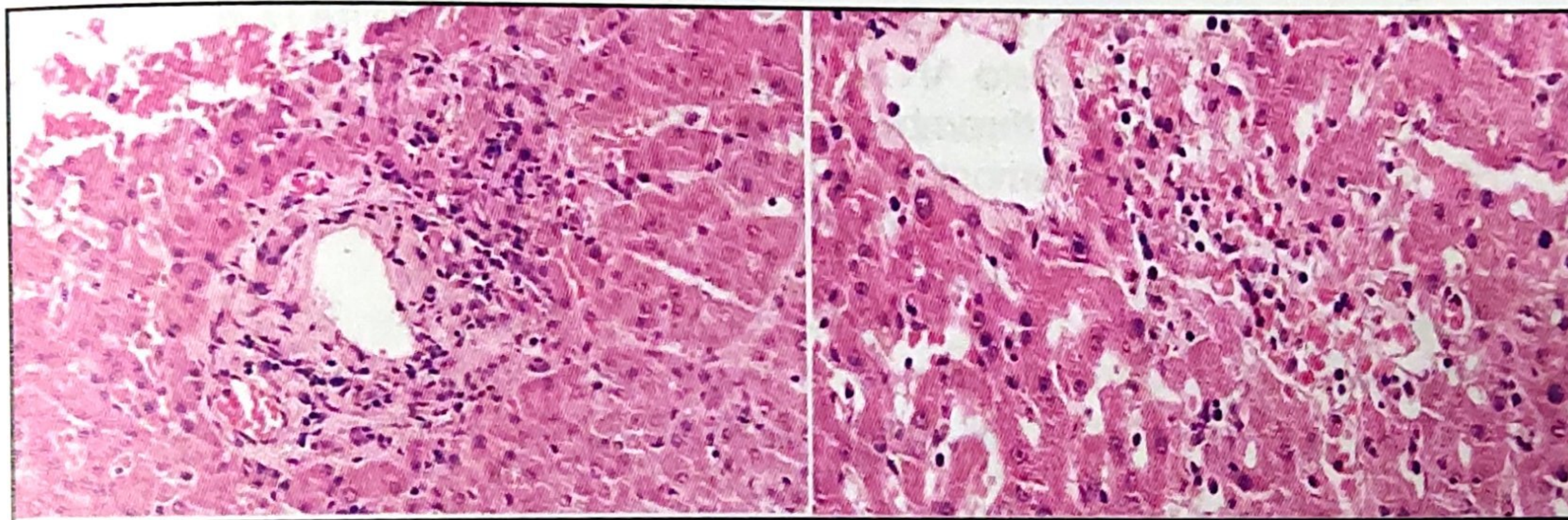


**Gambar 12.** Mikroskopik jantung. Tampak degenerasi miosit fokal. Tidak didapatkan sebulan sel radang baik akut maupun kronik.<sup>3</sup>

## 2.4. HATI

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 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.<sup>13</sup>

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 infiltrat 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.<sup>14</sup>



**Gambar 13.** Gambaran mikroskopik hati penderita COVID-19. Tampak adanya nekrosis fokal periportal (A), dan nekrosis fokal *centrilobular* (B).<sup>14</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020; 395(10229):1033-4.
2. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, et al. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020; 153(6):725-33.
3. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African-American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020.
4. Liu Q, Wang RS, Qu GQ, et al. Gross examination report of a COVID-19 death autopsy. *F ayixuezazhi*. 2020 Feb 25; 36(1):21.
5. Hanley B, Lucas SB, Youd E, et al. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *Journal of Clinical Pathology*. 2020; 73(5): 239-42.
6. Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020.
7. Zhang R, Wang X, Ni L, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sciences*. 2020: 117583.
8. Zhang H, Zhou P, Wei Y, 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-
9. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
10. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020; 395(10234):1417-8.
11. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020.
12. Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain, behavior, and immunity*. 2020.
13. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv*. 2020.
14. Tian S, Xiong Y, Liu H, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Modern Pathology*. 2020:1-8.