

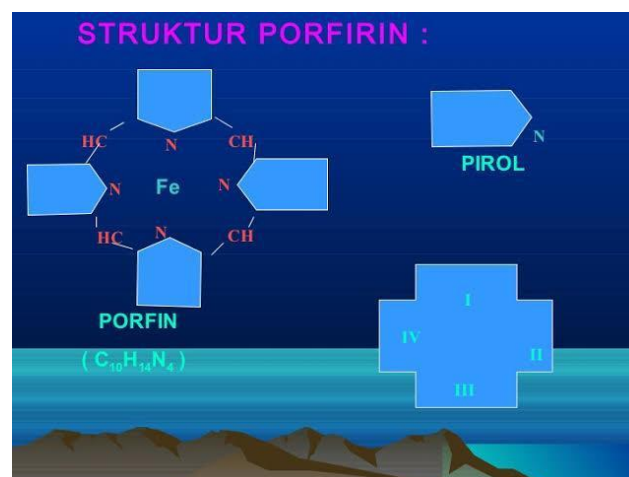
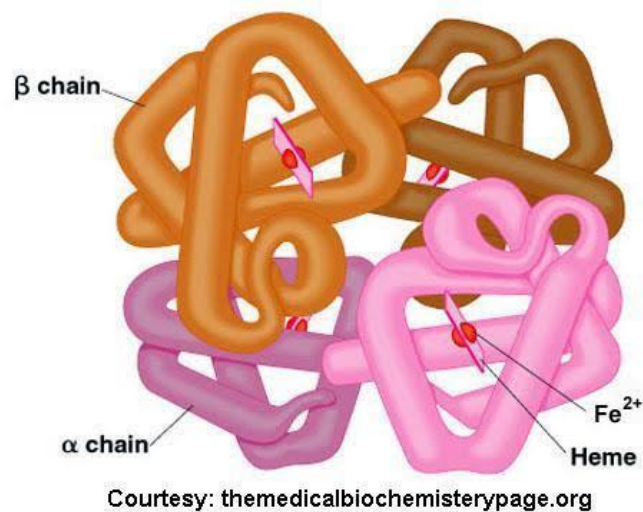
## PATOFISIOLOGI COVID-19 dan PERANAN CHLOROQUIN

dr. Ari Baskoro SpPD KAI

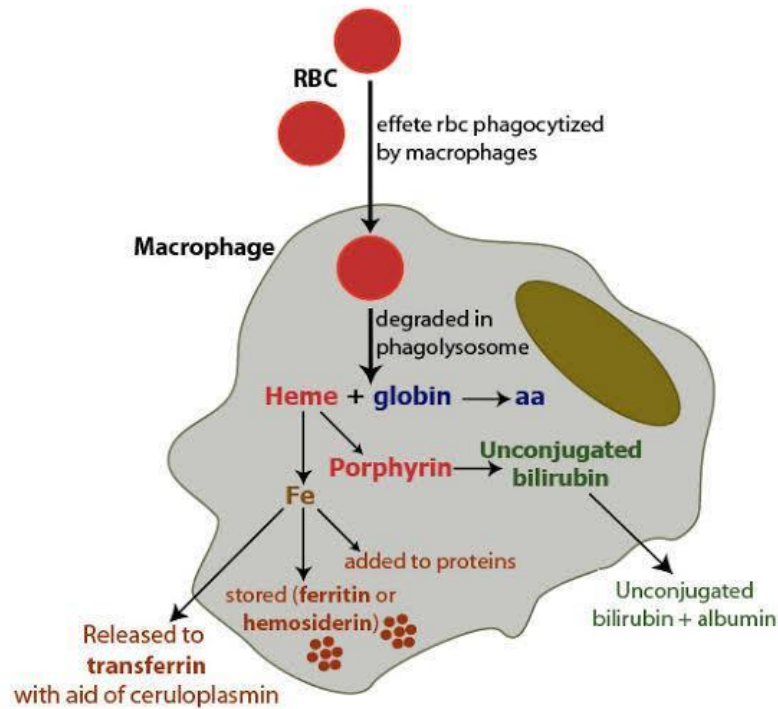
15 April 2020

### HEMOGLOBIN.

Hemoglobin merupakan gabungan dari heme (bermuatan zat besi=Fe) dan globin yang merupakan suatu protein yang tersusun dari asam amino. Untuk secara singkat bisa memahami struktur dan fungsi hemoglobin, bisa dilihat pada gambar dibawah ini.



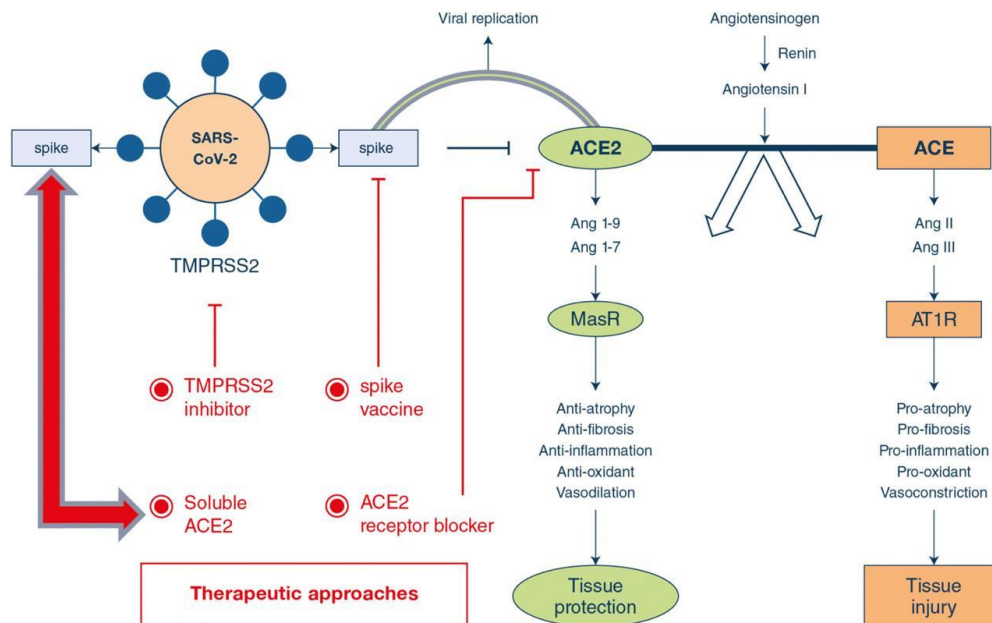
Struktur hemoglobin terdiri dari empat rangkaian/rantai polipeptida ( alfa-1, alfa-2, beta-1 dan beta-2). Setiap rantai membawa sekelompok heme yang terdiri dari porfirin( 4 cincin pirol) yang mampu mengikat atom besi. Kompleks porfirin-Fe berfungsi mengikat molekul oksigen secara reversibel dan inilah yang dapat menerangkan hemoglobin sebagai transporter oksigen.



Gambar diatas menerangkan bagaimana cara degradasi hemoglobin dalam RES (makrofag) yang nantinya bisa menerangkan proses biologi terkait proses patologi yang berhubungan dengan eritrosit sebagai transporter oksigen. Setelah difagosit oleh makrofag, eritrosit terpecah menjadi 2 komponen utama,yaitu heme dan globin. Heme sendiri akan terdisosiasi menjadi porfirin( masuk rangkaian metabolisme bilirubin) dan Fe. Fe disini nanti bisa dipakai ulang sebagai cadangan besi tubuh dalam bentuk ferritin atau hemosiderin. Bisa juga Fe ini diikat oleh protein transporter yang disebut transferrin untuk memasuki sirkulasi darah kembali.

## GLOBIN.

Hemoglobin orang dewasa yang sehat 96% nya terdiri dari 2 rantai globin alfa dan 2 rantai globin beta. Adapun fungsi molekularnya antara lain : pengikat ion besi dan oksigen, "*oxygen carrier activity*", "*peroxidase activity*", "*metal ion binding*" dan "*haptoglobin binding*". Sedangkan peranan biologinya amat kompleks, antara lain meliputi : regulator kaliber/ukuran pembuluh darah, pengaturan mekanisme apoptosis eritrosit, transpor nitric oxide, oksigen dan bikarbonat, serta mengatur mekanisme koagulasi, mengatur tekanan darah, proses katabolik H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, agregasi platelet, detoksikasi oksidan intraselular dan degranulasi netrofil.



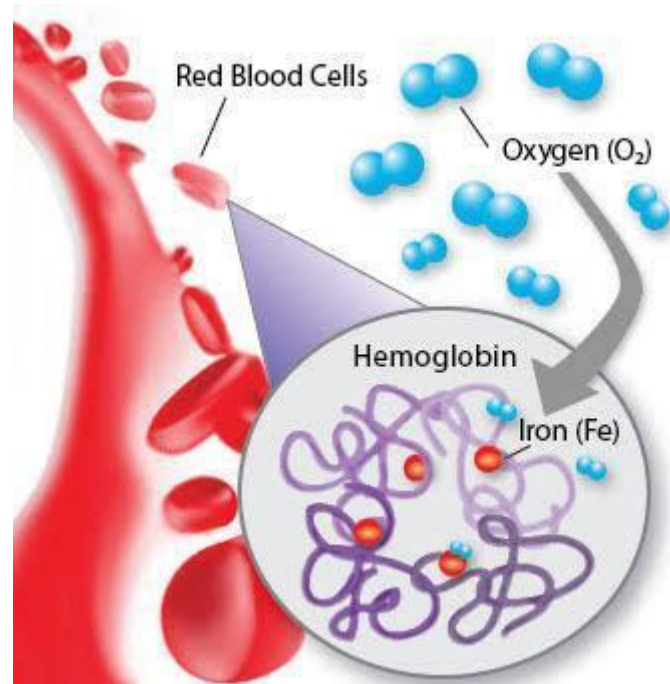
## RESEPTOR SARS-Cov-2

ACE-2 merupakan metalloprotease transmembran yang diekspresikan terutama pada paru, ginjal, epitel saluran cerna dan endotel vaskular. Substrat utama ACE-2 adalah Angiotensin II. ACE-2 mendegradasi Angiotensin II menjadi Angiotensin 1-7, dengan demikian meregulasi secara negatif Renin-Angiotensin System (RAS). ACE-2 juga menunjukkan fungsi yang protektif pada sistem kardiovaskular dan organ lainnya. SARS-Cov-2 menggunakan ACE-2 ini sebagai reseptor ("pintu masuk") untuk endositosis dalam sel inangnya. Disini antigen S dari virus ini memerlukan serine protease sel (TMPRSS2) untuk melakukan "priming", sehingga terjadi fusi antara virus dan membran sel inang. Selanjutnya terjadilah replikasi virus didalam sel inangnya

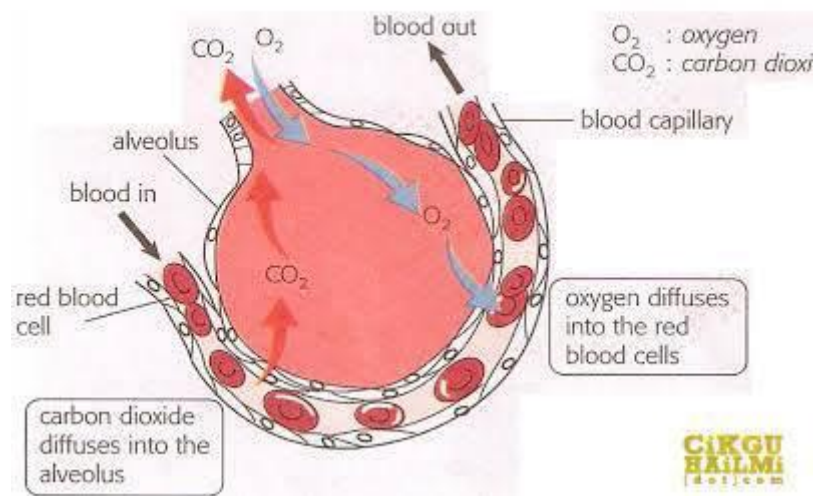
## MEKANISME PATOLOGIS ERITROSIT

Beberapa komponen/struktur antigen SARS-Cov-2, seperti protein struktural glikoprotein S dan protein non-struktural ORF-8 secara bersama dapat mengikat porfirin dalam hemoglobin. Disisi lain, beberapa protein non-struktural SARS-Cov-2, seperti ORF1ab, ORF-10 dan ORF3a secara bersinergi dapat mengikat struktur rantai beta dari globin, sehingga terjadilah disosiasi besi dari cincin pirol dalam porfirin. Akibat yang paling nyata adalah ketidak mampuan hemoglobin untuk mengikat oksigen dan carbon dioksida. Dari rangkaian mekanisme patologis pada eritrosit, dengan sendirinya mekanisme difusi di alveoli menjadi tidak berjalan sebagaimana mestinya.

( lihat gambar dibawah ini)



## Pertukaran Gas Dalam Alveolus



### LABORATORIUM PENUNJANG.

Apabila menilik hasil pemeriksaan, 99% kasus melaporkan adanya fenomena yang terkait dengan kelainan biokimiawi hemoglobin. Hemoglobin dan hitung netrofil pada umumnya menurun, sedangkan ferritin, LED, CRP, Albumin, LDH meningkat secara signifikan. Hemoglobin yang menurun bisa diakibatkan karena peningkatan aktifitas RES, dimana eritrosit yang mengalami disfungsi akan difagosit oleh makrofag. Ferritin yang meningkat bisa diartikan terjadi peningkatan degradasi eritrosit (lihat gambar). Dalam beberapa journal, peningkatan ferritin ini, bisa dijadikan suatu indeks prognosis. Peningkatan LED dan CRP mencerminkan proses inflamasi yang terjadi. Apabila kapasitas hantaran oksigen sampai jaringan perifer terganggu, maka sebagai konsekuensinya terjadilah

asidosis metabolik yang secara berkelanjutan meningkatkan LDH yang berfungsi memetabolisme asam laktat. Rentetan mekanisme patologis yang telah diuraikan tadi, membawa implikasi terjadinya penumpukan ion besi yang sangat membahayakan, khususnya dapat memicu peningkatan inflamasi dan stress oksidatif. Sel-sel tubuh yang bereaksi terhadap stress, akan memproduksi ferritin yang sifatnya kompensator untuk mengikat ion besi yang bebas, dalam upaya mengurangi kerusakan sel.

#### **VASCULOPATHY.**

Manifestasi Covid-19 yang berat, bisa berupa sepsis yang ditandai adanya fenomena "cytokine storm". Keadaan ini bisa dilihat dengan (sangat) meningkatnya petanda inflamasi (peningkatan ferritin, IL-1, IL-6 dan TNF alfa) yang kesemuanya ini akan memacu aktivasi sel endotel pembuluh darah, khususnya di paru. Seperti kita ketahui, fungsi endotel ini membentuk suatu homeostasis, meregulasi fibrinolisis dan mengatur permeabilitas vascular. Apabila mekanisme inflamasi yang meningkat, khususnya yang terjadi pada pembuluh darah mikro paru, maka terjadilah thrombo-inflammatory process yang menyerupai DIC. Endotel vaskular ini menunjukkan peningkatan aktifitas tissue factor (TF) yang dibarengi peningkatan infiltrasi makrofag dan netrofil pada endotel yang pada gilirannya akan memicu kaskade koagulasi. Peningkatan ekspresi TF dan kaskade koagulasi ini akan diperparah dengan adanya hipoksemia. Ada sebagian ahli yang menyatakan bahwa ventilator mekanik, bisa memberikan kontribusi peningkatan trombosis vaskular paru. Dalam keadaan demikian, terjadi trombositopenia, FDP atau D-dimer yang meningkat, pemanjangan PT atau aPTT serta penurunan kadar fibrinogen.

#### **CHLOROQUIN.**

Sebenarnya saat ini para ahli sedang gencar-gencarnya meneliti beberapa obat yang diharapkan dapat mempunyai efektifitas sebagai anti SARS-Cov-2, selain mencari celah modalitas terapi lainnya. Pendekatan terapi yang mungkin bisa dilakukan antara lain (lihat gambar : *therapeutic approach*) adalah: menghambat enzim protease serin (TMPRSS2), antibodi (vaksin atau antibodi monoklonal) terhadap antigen S, anti ACE-2 receptor blocker atau memberikan soluble ACE-2 yang dapat "menangkap" virus sebelum masuk pada reseptor ACE-2 yang sesungguhnya (diekspresikan transmembran). Mungkin pada kesempatan lain, hal itu akan dibahas. Saat ini yang menjadi bahan kajian para peneliti adalah penggunaan chloroquin (CQ). Selain dikenal sebagai obat anti malaria, obat ini dikenal sebagai imunomodulator yang sering dipakai untuk mengobati Systemic Lupus Erythematosus (SLE) atau Rheumatoid Arthritis (RA). Hydroxychloroquin (HCQ) sulfat merupakan derivat CQ yang dikenal relatif kurang toksis dibanding obat asalnya. HCQ merupakan basa lemah yang dapat meningkatkan derajat keasaman (pH) didalam organel sel, seperti endosome/lysosome, dimana organel ini penting dipakai sebagai fusi membran dengan antigen S virus. Disamping itu, HCQ dapat menghambat mekanisme endositosis virus dengan cara merubah proses glikosilasi reseptor ACE-2 dan antigen S virus. Hambatan ini ternyata tidak hanya pada langkah awal endositosis, tapi juga pada saat virus ini akan keluar sel setelah mengalami replikasi. Mekanisme keasaman intraselular merupakan hal yang sangat penting untuk proses maturasi dan fungsi endosome. Oleh karena itu, proses maturasi ini bisa dihambat pada fase intermediate endositosis yang pada akhirnya dapat menggagalkan transpor virion untuk menuju keluar sel. Pada Covid-19 juga terjadi peningkatan sitokin-sitokin inflamatory yang pada posisi ini, HCQ bisa bersifat anti inflamasi dengan menghambat produksi sitokin-sitokin tersebut, sebagaimana yang diperlihatkan

pada penyakit autoimun. Dengan efek farmakologi yang cukup memberikan harapan, maka diperlukan suatu clinical trial dalam upaya untuk mengkonfirmasi.

Diakhir tulisan ini, bisa kita simpulkan bahwa patofisiologi Covid-19 memang kompleks. Sesuatu hal yang wajar apabila dari hari ke hari kita mendengar semakin meningkatnya informasi tentang penyakit ini, baik dari sisi virologi, mekanisme patologinya dan tentu saja hal yang kita harapkan sebagai klinisi adalah seberapa jauh kemajuan modalitas terapinya. Virus yang baru dikenal ini, disamping dampak pandeminya yang luas, juga patofisiologinya yang menarik untuk disimak. Terima kasih dan semoga bermanfaat.

Terima kasih untuk dr. Pranawa, senior kami, guru kami yang telah banyak memberikan masukan berupa potongan-potongan journal. Hal yang sama juga untuk sahabat saya dr. Hery Purbayu. Saya berharap, karena tulisan ini bersifat "diskusi jalanan", tentu saja banyak celah kekurangannya. Oleh karena itu mohon masukan/koreksi dari teman sejawat sekalian, terutama dari divisi terkait.