

Karakteristik Gambaran Histologis Paru-Paru Pasien COVID-19

Andre Gaghaube,¹ Martha M. Kaseke,² Sonny J. R. Kalangi²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi
Manado, Indonesia

²Bagian Anatomi-Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado,
Indonesia

Email : andregaghaube@gmail.com

Abstract: Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-COV-2) is an infectious disease caused by coronavirus. Coronavirus (COVID-19) first attacks the upper respiratory system such as the nose, mouth, throat even the lungs and can trigger symptoms of fever and cough (pneumonia) resulting in changes in lung organ tissue during histological examination. This study aimed to determine the characteristics of the histological picture of the lungs of COVID-19 patients. This research uses a literature review research method. Based on 12 research reports analyzed in this research, the most common characteristic of histological features found in 12 research report journals is the finding of a diffuse alveolar damage pattern. Diffuse alveolar damage is a condition of acute lung injury which is accompanied by an acute phase with edema, a hyaline membrane, and inflammation followed by an organizing phase, where there is hyperplasia of type II pneumocytes, there is also fibrin or intra-alveolar protein. In conclusion, the characteristics of the histological features of the lungs most commonly found in COVID-19 patients are the findings of a diffuse alveolar damage pattern, which is a condition of acute lung injury and an acute phase with edema, hyaline membrane, and inflammation followed by an organizing phase, namely there is hyperplasia of type II pneumocytes, there is also fibrin or intra-alveolar protein

Keywords: lung histology, COVID-19.

Abstrak: *Severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-COV-2) adalah sebuah penyakit menular yang disebabkan oleh *coronavirus*. *Coronavirus* (COVID-19) pertama kali menyerang sistem pernapasan bagian atas seperti hidung, mulut, tenggorokan bahkan sampai ke paru – paru dan dapat memicu gejala demam dan batuk (pneumonia) sehingga terjadi perubahan jaringan organ paru – paru pada saat dilakukan pemeriksaan histologi. Penelitian bertujuan untuk mengetahui karakteristik gambaran histologis paru – paru pasien COVID-19. Penelitian ini menggunakan metode penelitian *literature review*. Berdasarkan 12 laporan penelitian yang di analisis pada penelitian ini, karakteristik gambaran histologis yang paling umum ditemukan pada 12 jurnal laporan penelitian yaitu terdapat temuan pola *diffuse alveolar damage*. *Diffuse alveolar damage* merupakan kondisi cedera paru akut atau acute lung injury yang disertai dengan fase akut dengan adanya edema, terdapat membran hialin, dan inflamasi di ikuti dengan fase pengorganisasian yaitu terdapat hiperplasia pneumosit tipe II, juga terdapat fibrin atau protein intra-alveolar. Sebagai simpulan, karakteristik gambaran histologis paru – paru yang paling umum ditemukan pada pasien COVID-19 adalah temuan pola diffuse alveolar damage yang merupakan kondisi cedera paru akut atau acute lung injury serta fase akut dengan adanya edema, terdapat membran hialin, dan inflamasi di ikuti dengan fase pengorganisasian yaitu terdapat hiperplasia pneumosit tipe II, juga terdapat fibrin atau protein intra-alveolar

Kata Kunci: histologi paru, COVID-19

PENDAHULUAN

Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-COV-2) adalah sebuah penyakit menular yang disebabkan oleh *coronavirus* yang bermula pada bulan desember 2019 dan berasal dari provinsi Wuhan, Cina. Virus ini menyebabkan beberapa gejala penyakit yang melibatkan sistem pernapasan, enterik, hati, dan saraf dengan tingkat keparahan yang bervariasi antara manusia dan hewan. Kebanyakan orang yang terinfeksi virus SARS-COV-2 akan mengalami penyakit pernapasan ringan hingga sedang dan sembuh tanpa memerlukan perawatan khusus (*self limiting disease*). Faktor – faktor resiko atau karakteristik dari virus tersebut lebih rentan terjangkit pada orang yang berusia lebih tua, dan pada orang yang memiliki masalah medis atau riwayat penyakit seperti penyakit kardiovaskular, diabetes atau obesitas, penyakit pernapasan kronis, dan kanker akan lebih mungkin mengarah ke penyakit yang lebih serius.^{1,2}

Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-COV-2) merupakan jenis virus baru yang berasal dari keluarga yang sama dengan SARS-COV dan *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (MERS-COV).³ Novel *Coronavirus* merupakan virus jenis baru yang belum pernah teridentifikasi sebelumnya. Virus penyebab penyakit COVID-19 ini tidak sama dengan *coronavirus* yang pada umumnya berada di sirkulasi manusia dan virus ini menyebabkan gejala penyakit ringan, seperti batuk pilek (Selesma).⁴

Jenis virus novel *coronavirus* sebelum menyerang pada akhir tahun 2019 telah diidentifikasi mengakibatkan dua wabah penyakit pada sistem pernapasan selama abad ke-21. *Severe acute respiratory syndrome* (SARS) yang terjadi antara tahun 2002-2004, dan *Middle East respiratory syndrome* (MERS) yang dimulai pada tahun 2012.⁵ Pada saat ini, WHO telah resmi memberikan nama untuk penyebab dari *Severe acute respiratory syndrome*

coronavirus (SARS-COV-2) yaitu COVID-19 yang sebelumnya dikenal dengan sebutan novel *coronavirus* 2019.⁶

COVID-19 pertama kali menyerang sistem pernapasan bagian atas seperti hidung, mulut, tenggorokan dan dapat memicu gejala yang sama seperti yang terlihat pada infeksi pernapasan lainnya, terutama demam dan batuk. Virus ini bisa masuk jauh ke dalam kantung udara kecil di paru-paru. Kantung udara tersebut di isi dengan *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE2), protein yang digunakan virus COVID-19 sebagai pintu gerbang ke dalam sel, di mana nantinya akan bereplikasi dan muncul untuk menginfeksi sel yang berdekatan. Infeksi yang parah dapat menyebabkan pneumonia karena jaringan paru-paru terisi dengan cairan dan nanah, sehingga mengurangi kemampuan kantung udara untuk mentransfer oksigen ke dalam darah. Hal ini dapat berkembang menjadi gangguan pernapasan akut yang memerlukan perawatan dengan ventilasi mekanis.^{7,8}

Wabah SARS-COV-2 ini pertama kali dilaporkan di Wuhan, Cina, pada akhir Desember 2019. Awalnya infeksi muncul sebagai virus pneumonia dari agen mikroba yang masih belum diketahui.⁹ Wabah ini bermula dari hewan liar yang berasal dari pasar yang berada di Cina Selatan. Pemeriksaan telah mengungkapkan bahwa beberapa spesimen lingkungan positif COVID-19 di pasar makanan laut Huanan.¹⁰ Terdapat 54 kasus COVID-19 pertama yang dilaporkan dan diamati pada Desember 2019 di Wuhan, Cina. Sekarang wabah ini telah menyebar ke seluruh dunia dan telah menginfeksi 440,318 orang di 195 negara.¹¹

Terdapat 2 kasus pertama COVID-19 di Indonesia dilaporkan pada 2 Maret 2020. Kasus konfirmasi COVID-19 pada akhir maret tahun 2020 telah mencapai 1.528 kasus dan 136 kasus kematian. Tingkat mortalitas COVID-19 Indonesia sebesar 8,9%, jumlah ini adalah yang tertinggi di Asia Tenggara.¹²

Pemeriksaan-pemeriksaan lanjutan sangat diperlukan untuk mengetahui dampak dari perubahan organ tubuh yang lebih khususnya organ paru-paru yang diserang oleh COVID-19. Salah satu pemeriksaan yang penting untuk mengetahui perubahan jaringan organ tersebut adalah pemeriksaan histologi. Histologi ini penting karena berguna dalam penegakan diagnosis dari suatu penyakit yang melibatkan perubahan dari fungsi fisiologi dan perubahan bentuk suatu organ mengingat COVID-19 ini merupakan jenis virus yang baru sehingga memerlukan banyak sekali informasi dan pengetahuan bagi para peneliti untuk melakukan observasi lebih lanjut mengenai virus ini.¹³

Pada gambaran histopatologi COVID-19 sangat mirip dengan yang terlihat pada SARS dan MERS. SARS, yang merupakan jenis pneumonia yang disebabkan oleh SARS coronavirus (SARS-CoV), sangat menular dan dapat memengaruhi banyak organ. Seperti SARS-CoV dan MERS-CoV, SARS-CoV-2 menyerang paru-paru, dan menyebabkan *diffuse alveolar damage* (DAD), dengan edema dan pembentukan membran hialin, yang disertai dengan makrofag dan infiltrasi limfositik ke berbagai tingkat.¹⁴

Peneliti tertarik untuk membahas judul ini dikarenakan kasus COVID-19 masih menjadi topik pembicaraan yang hangat di perbincangkan di seluruh dunia dan masih banyak hal-hal yang belum diketahui atau masih dalam proses penelitian lebih lanjut mengenai COVID-19 ini.

Berdasarkan latar belakang tersebut, masalah COVID-19 merupakan hal yang baru serta menarik untuk ditinjau maka penulis bermaksud untuk melakukan penelitian *literature review* tentang karakteristik gambaran histologis paru – paru pasien COVID-19.

METODE PENELITIAN

Metode Penelitian ini berbentuk *literature review*. Pencarian data pada penelitian ini menggunakan 2 *data base* yaitu *Pubmed* dan *Mendeley*. Kata kunci yang digunakan yaitu *lung histology AND COVID-19*, peneliti mendapatkan artikel sebanyak (n=510) menggunakan *PubMed*, dan 169 menggunakan *Mendeley* (n = 679) yang sesuai dengan kata kunci tersebut. Hasil pencarian yang sudah didapatkan kemudian dilakukan skrining berdasarkan judul yang sesuai dengan tema *literature review* didapatkan 16 artikel (n = 16). Selanjutnya artikel diskriminasi abstrak dan fulltext berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 12 artikel (n = 12).

HASIL PENELITIAN

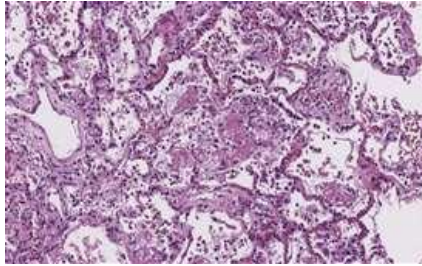
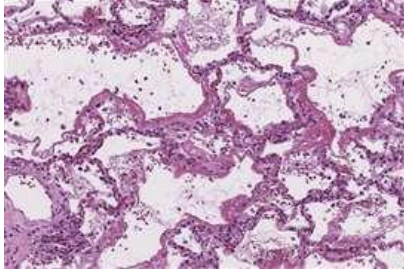
Pencarian artikel dikumpulkan dari database jurnal *online*, yaitu *PubMed*, dan *Mendeley*. Berdasarkan proses pencarian, didapatkan artikel sebanyak total 12 artikel. Pencarian tersebut menggunakan kata kunci tertentu yang sesuai dengan topik dan pembahasan yang diinginkan oleh peneliti, sehingga dapat menjawab pertanyaan yang ada pada rumusan masalah penelitian ini. Pada akhirnya, didapatkan 12 artikel yang akan dianalisis secara mendalam. Hasil *literature review* tersebut dituliskan pada tabel di bawah.

Tabel 1. Karakteristik Literatur yang digunakan

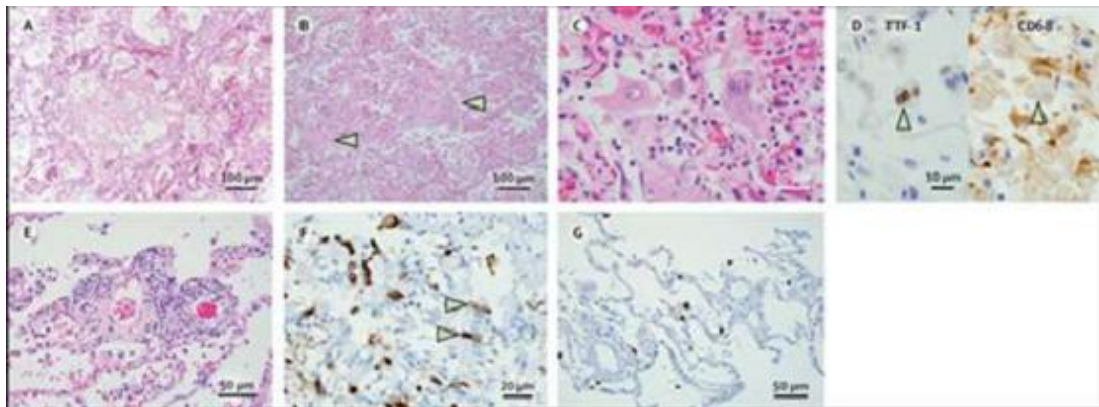
No.	Judul Penelitian	Penulis dan Tahun	Metode Penelitian	Jumlah Subjek Penelitian	Lokasi Penelitian
1.	Postmortem Lung Findings in a Patient With Asthma and CoronavirusDisease 2019	Konopka et al., 2020	Case Report	1 Orang - Laki – laki - Usia 37 Tahun	Department of Pathology, University of Michigan, Amerika Serikat

2.	Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State a case series	Bradley et al., 2020	Case Report	14 Orang - Usia 42-84 Tahun - Laki – laki : 7 Orang - Perempuan : 7 Orang	King County Medical Examiner's Office (Seattle, USA)
3.	Late histopathologic characteristics of critically ill COVID-19 patients: Different phenotypes without evidence of invasive aspergillosis, a case series	Flikweert et al., 2020	Case Report	7 Orang - Usia 58-83 Tahun - Laki – laki : 5 Orang - Perempuan : 2 Orang	Amphia Hospital, Breda, Belanda
4.	Gross and histopatho-logical pulmonary findings in a COVID-19 associated death during self-isolation	Suess & Hausmann. 2020	Case Report	1 Orang - Laki – laki - Usia 59 Tahun	Cantonal Hospital St.Gallen, Switzerland
5.	Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19	(Zhang et al., 2020)	Case Report	1 Orang - Laki – laki - 72 Tahun	Wuhan, China
6.	Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies	(Tian et al.,2020)	Case Report	4 Orang - Usia 59-81 Tahun - Laki – laki : 3 Orang - Perempuan : 1 Orang	Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, China
7.	Pathological Findings of Postmortem Biopsies From Lung, Heart, and Liver of 7 Deceased COVID-19 Patients	(Beigmohammadi et al.,2020)	Case Report	7 Orang - Usia 46-84 Tahun - Laki – laki : 5 Orang - Perempuan : 2 Orang	Imam Khomeini Hospital Complex of Tehran, Iran
8.	Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer	(Tian et al.,2020)	Case Report	2 Orang - Perempuan 84 Tahun - Laki – laki 73 Tahun	Wuhan, China
9.	COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA	(Barton et al., 2020)	Case Report	2 Orang - Laki – laki 77 dan 42 Tahun	Oklahoma, USA
10.	Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans	(Fox et al.,2020)	Case Report	10 Orang - Usia 44-78 Tahun - Laki – laki dan Perempuan	New Orleans, USA
11.	Early histologic findings of pulmonary SARS-CoV-2 infection detected in a surgical specimen	(Pernazza et al., 2020)	Case Report	1 Orang - Laki – laki - Usia 61 Tahun	Rome, Italy
12.	Inside the lungs of COVID-19 disease	(Aguier et al., 2020)	Case Report	1 Orang - Perempuan - Usia 31 Tahun	Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

Tabel 2. Gambaran Histologis dari data tabel 1

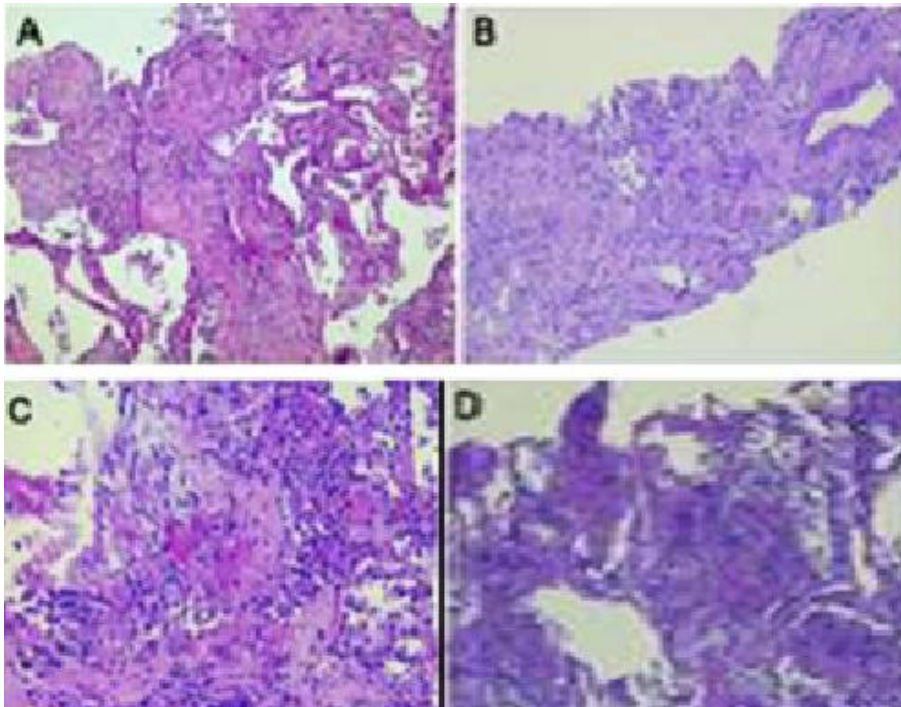
No	Peneliti, Hasil Penelitian, dan Gambaran Histologis
1	<p>Konopka et al., 2020</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>Gambar 1. <i>Diffuse alveolar damage.</i> <i>Diffuse alveolar damage</i> ditandai dengan cedera epitel dan endotel, mengakibatkan pembentukan membran hialin yang menguraikan rongga udara alveolar distal (kaca objek dengan pewarnaan hematoxilin dan eosin; pembesaran, × 180)</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>Gambar 2. <i>Pneumonia fibrinosa.</i> Ruang alveolar distal secara fokal diisi dengan eksudat fibrinosa disertai dengan infiltrat inflamasi, terutama terdiri dari sel inflamasi mononuklear (kaca objek dengan pewarnaan hematoxilin dan eosin; pembesaran, × 176)</p> </div> </div>

2 Bradley et al., 2020



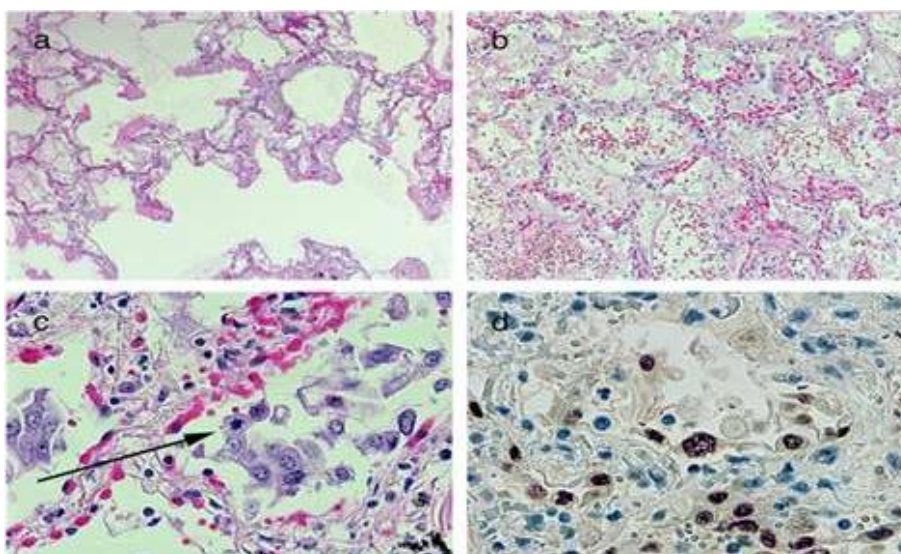
Gambar 1. (A) Membran hialin pada pasien 4. Hematoxilin dan eosin; perbesaran × 100. (B) *Diffuse alveolar damage*, fase pengorganisasian, pada pasien 2. Kepala panah menunjukkan proliferasi fibroblast. Haematoxylin dan eosin; perbesaran × 100. (C) *Giant Cell* berinti banyak dan pleomorfik, pneumosit reaktif pada pasien 5. Haematoxylin dan eosin; pembesaran × 400. (D) *Giant Cell* berinti banyak pleomorfik diwarnai positif untuk penanda pneumosit TTF-1 dan negatif untuk penanda makrofag CD68 oleh imunohistokimia pada pasien 5. Pembesaran × 600. (E) Peradangan limfositik perivascular pada pasien 10. Hematoxilin dan eosin; perbesaran × 200. (F) Sel saluran napas reaktif dan epitel bronkial (ditunjukkan dengan panah) positif untuk protein lonjakan SARS-CoV-2 pada pasien 10. Hematoxilin dan eosin; pembesaran × 400. (G) Pneumosit dan makrofag alveolar positif untuk protein lonjakan SARS-CoV-2 oleh imunohistokimia pada pasien 10. Pembesaran × 200. SARS-CoV-2.

3 Flikweert et al., 2020

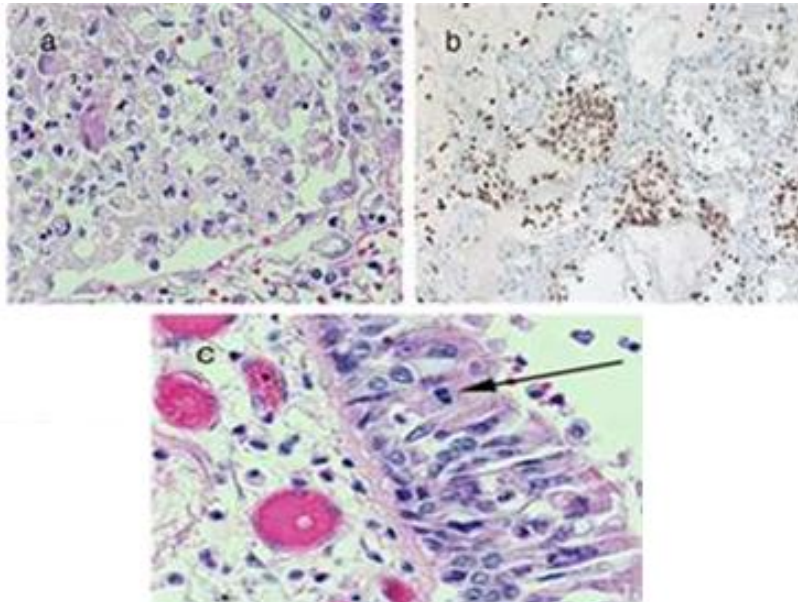


Gambar 1. Temuan mikroskopis paru. (A) kasus 1: badan fibroblastik intra-alveolar, konsisten dengan pengorganisasian pneumonia, (H&E, 10x). (B) kasus 2: hilangnya arsitektur alveolar dengan fibrosis yang luas (H&E; 10x). (C) kasus 3: inflamasi infiltrat dengan neutrofil dan limfosit, perhatikan membran hialin (panah), sugestif untuk *diffuse alveolar damage*. (H&E, 20 ×). (D) kasus 4: eksudat fibrinous yang menonjol di alveoli seperti yang terlihat pada AFOP (H&E; 10 ×)

4 Suess & Hausmann. 2020

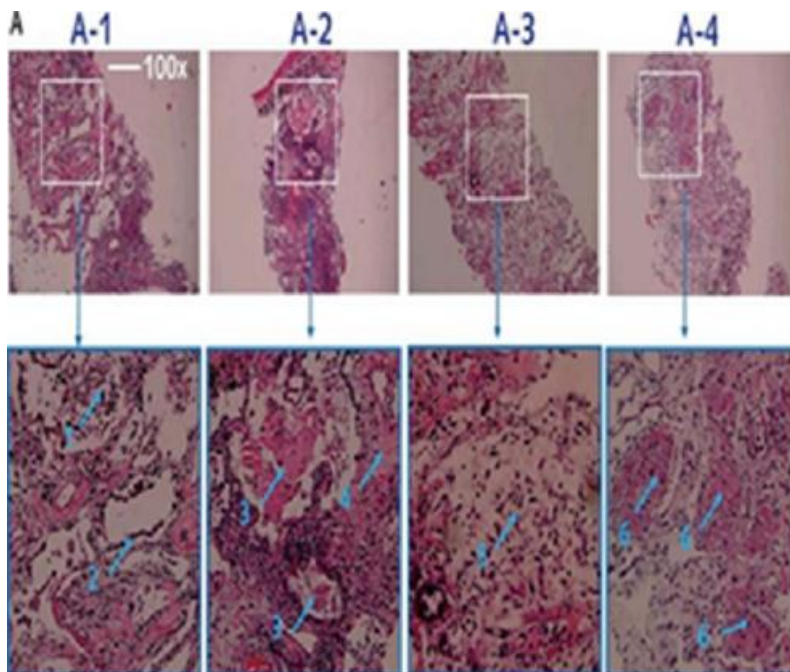


Gambar 1. Perubahan histologis parenkim paru (H&E dan TTF-1). (A) Menunjukkan dominasi *diffuse alveolar damage* akut. (B) Menunjukkan edema, perdarahan, dan deposisi fibrin. (C) Menunjukkan pembesaran sel intra-alveolar atipikal yang ditandai dengan inti besar dengan peningkatan figur mitosis (panah). (D) Pewarnaan imunohistokimia dengan TTF-1 mengkonfirmasi sel yang membesar atipikal dengan pneumosit tipe II



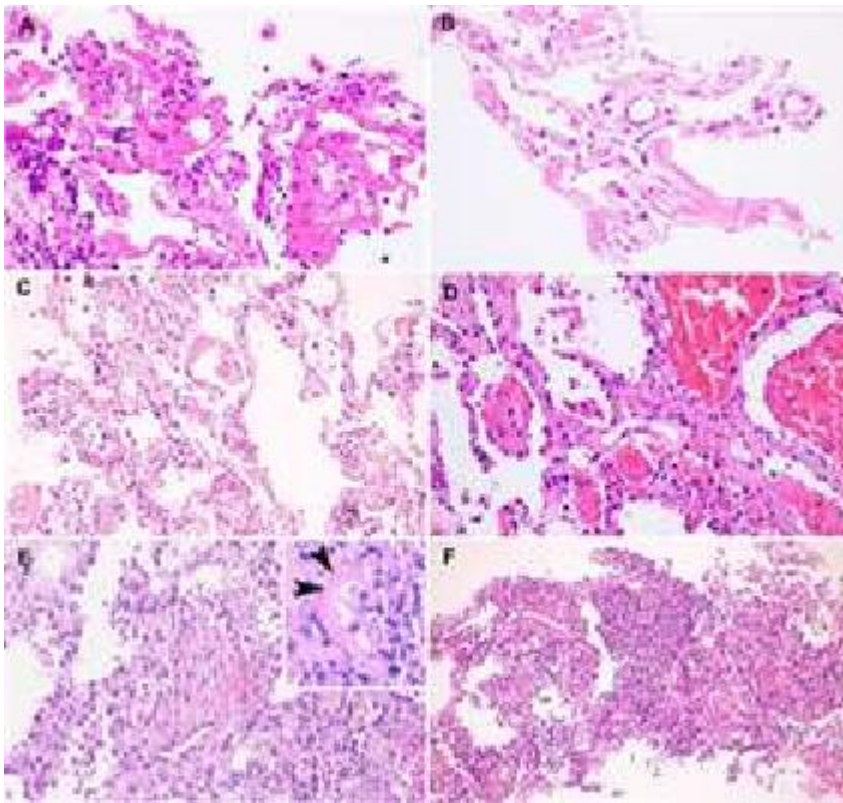
Gambar 2. Perubahan histologis parenkim paru (H&E dan CD68). (A) Dengan daya tinggi mendemonstrasikan koleksi makrofag berbusa intra-aveolar. (B) Pewarnaan imunohistokimia dengan CD68 menyoroti banyaknya makrofag di jaringan paru-paru. (C) Menunjukkan perubahan reaktif dari epitel bronkial dengan inti yang membesar dan peningkatan gambaran mitosis (panah).

5 Zhang et al., 2020



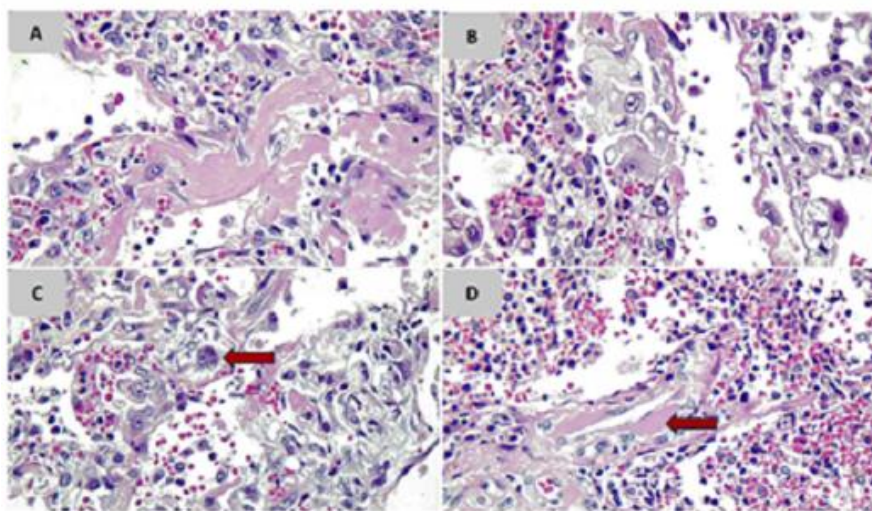
Pemeriksaan histopatologi jaringan biopsi paru menunjukkan *diffuse alveolar damage*, dengan fase pengorganisasian. Sel lapisan alveolar gundul (Gambar 1, A-1, panah 1) dengan hiperplasia pneumosit tipe II reaktif, telah dicatat (Gambar 1, A-1, panah 2) Ada eksudat fibrinosa intra-alveolar (Gambar 1, A-2, panah 3) bersama dengan fibrosis interstisial yang lepas dan infiltrat inflamasi kronis (Gambar 1, A-2, panah 4) Sumbatan jaringan ikat intra-alveolar yang lepas (Gambar 1, A-3, panah 5) dengan adanya pengorganisasian fibrin intra-alveolar terlihat di sebagian besar lokasi infeksi. (A-4). Di sebagian besar lokasi, pengorganisasian fibrin intra-alveolar terlihat (panah 6).

6 Tian et al., 2020

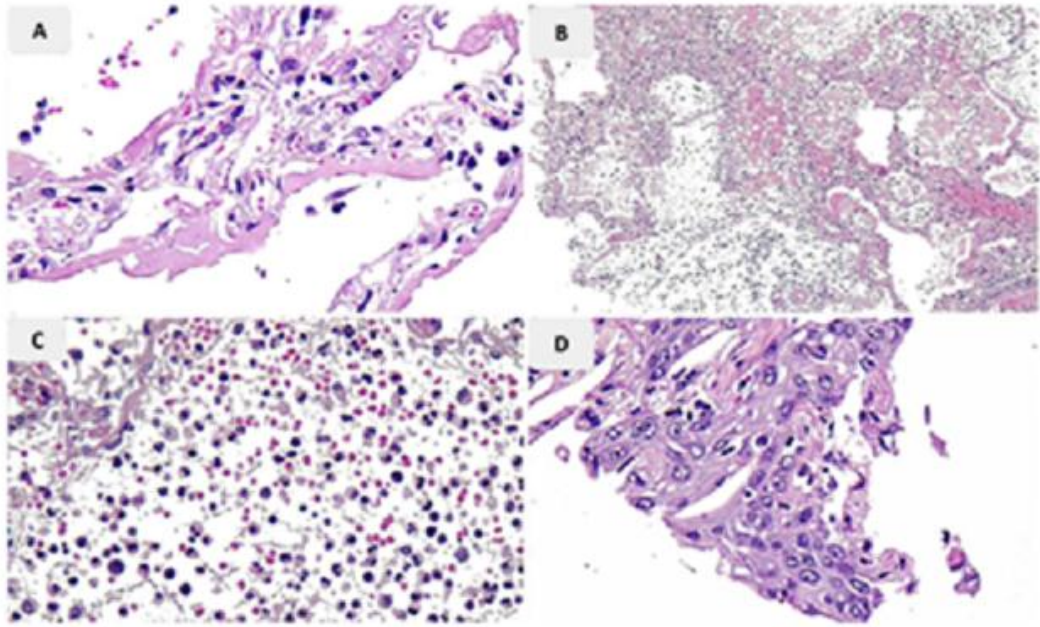


Gambar 1. (A) Kasus 1: membran hialin tebal bercampur dengan pneumosit deskuamatif dan sel inflamasi mononuklear (B) Kasus 2: membran hialin yang lebih halus tanpa infiltrasi inflamasi yang jelas. (C) Kasus 3: membran hialin yang terlokalisasi, hiperplasia pneumosit tipe II, dan penebalan interstisial ringan (D) Kasus 4: ruang alveolar terisi dengan eksudasi sel darah merah, dan sumbatan fibrin kecil terlihat di alveoli yang berdekatan. (E) Penyusunan dengan fibroblas intra-alveolar bercampur dengan fibrin dan infiltrasi seluler inflamasi. Hiperplasia pneumosit tipe II difus di latar belakang (sisipan: nekrosis vaskular fibrinoid, kepala panah). (F) Perubahan bronkopneumonia dengan penonjolan infiltrasi neutrofilik mengisi ruang alveolar.

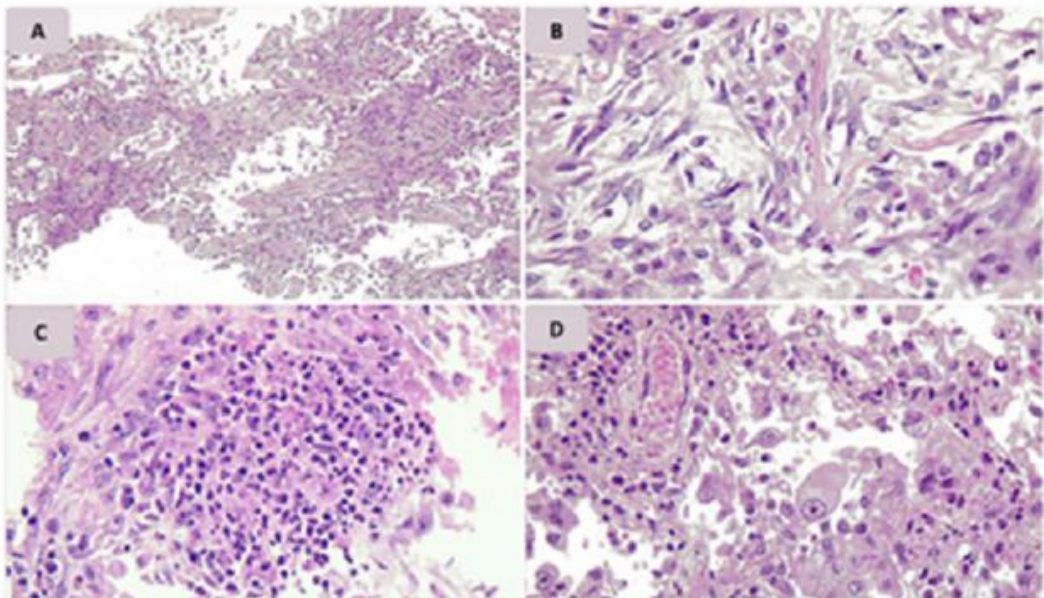
7 Beigmohammadi et al., 2020



Gambar 1. (Pewarnaan Hematoksilin dan Eosin) Temuan patologis jaringan paru kasus 1. (A) Pembentukan membran hialin; (B) sel pembesaran atipikal intra-alveolar; (C) sel berinti banyak; (D) pengendapan bahan fibrinoid di dinding pembuluh darah.

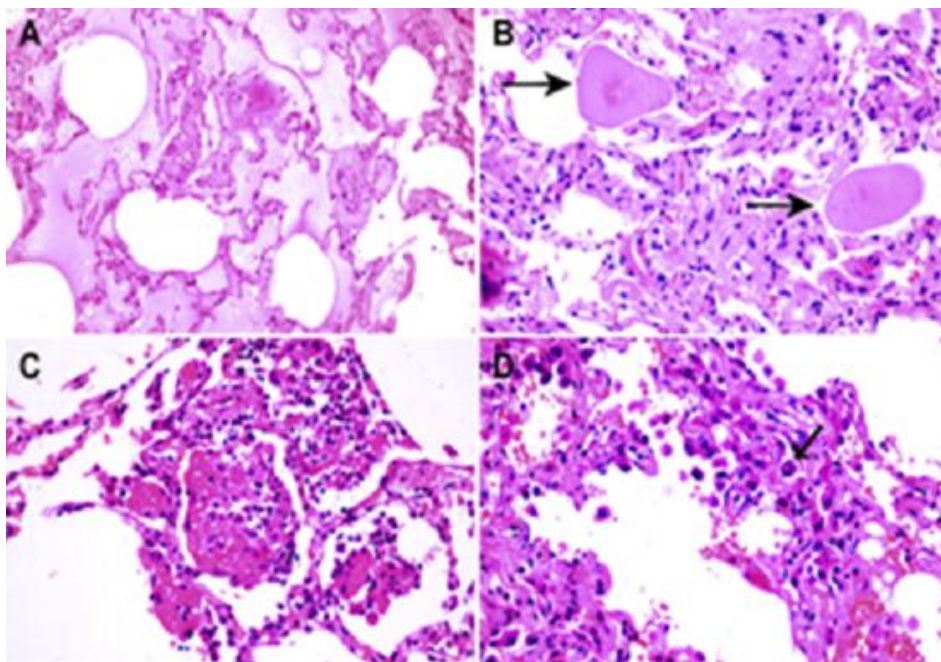


Gambar 2. (Pewarnaan Hematoksilin dan Eosin) Temuan patologis jaringan paru kasus 7. (A) Pembentukan membran hialin; (B, C) nekrosis dan reaksi inflamasi akut; (D) metaplasia skuamosa bronkiolus.

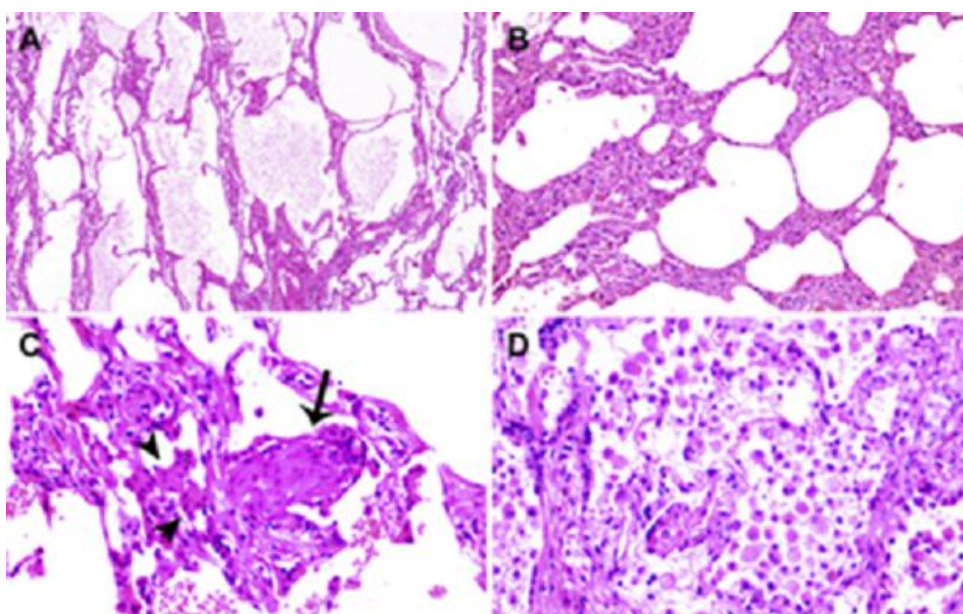


Gambar 3. (Hematoksilin dan Eosin) Pewarnaan Temuan patologis dari jaringan paru kasus 3. (A, B) Proliferasi fibroblas (*organizing diffuse alveolar damage*); (C) pneumonia akut; (D) sel atipikal yang membesar.

8 Tian et al., 2020

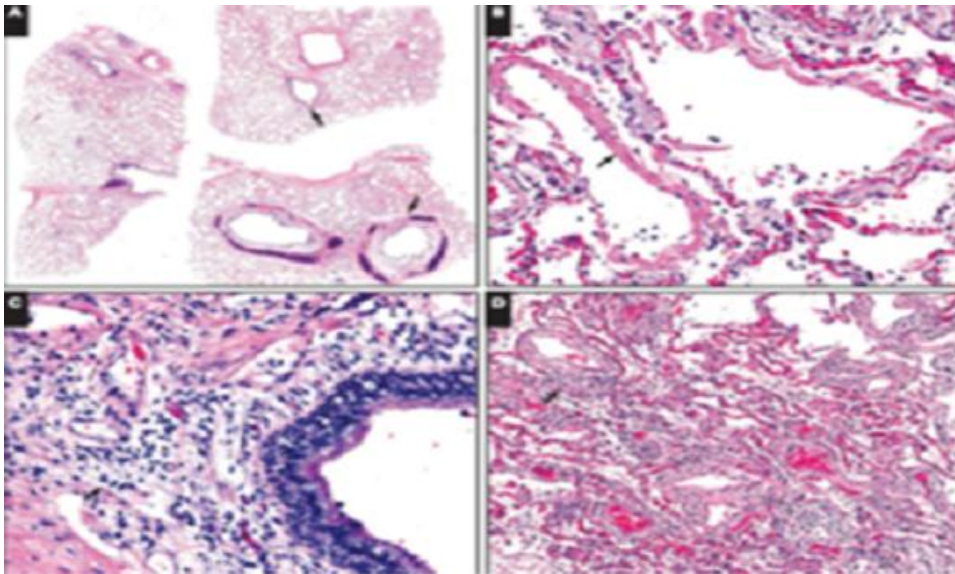


Gambar 1. (Pewarnaan hematoxilin dan eosin) (A) Eksudat protein dalam ruang alveolar, dengan granul; (B) tersebar luas globula lemak (panah); (C) fibrin intra-alveolar dengan tahap awal, sel inflamasi mononuklear, dan multinuclear giant cells; (D) pneumosit hiperplastik, beberapa dengan dugaan inklusi virus (panah).

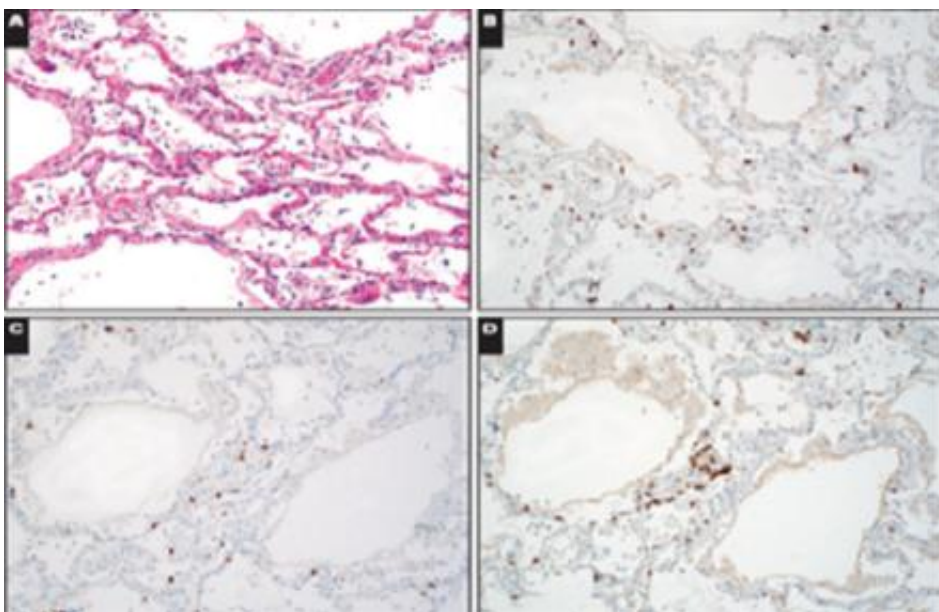


Gambar 2. (Pewarnaan hematoxilin dan eosin) (A) Eksudat protein dan fibrin yang jelas; (B) perluasan dinding alveolar dan septa yang menyebar karena proliferasi fibroblastik dan hiperplasia pneumosit tipe II, konsisten dengan pola awal dari diffuse alveolar damage ; (C) sumbatan dari fibroblas yang berkembang biak atau “fibroblast balls” di interstitium (panah); (D) makrofag yang berlimpah menginfiltrasi ruang udara dan hiperplasia pneumosit tipe II.

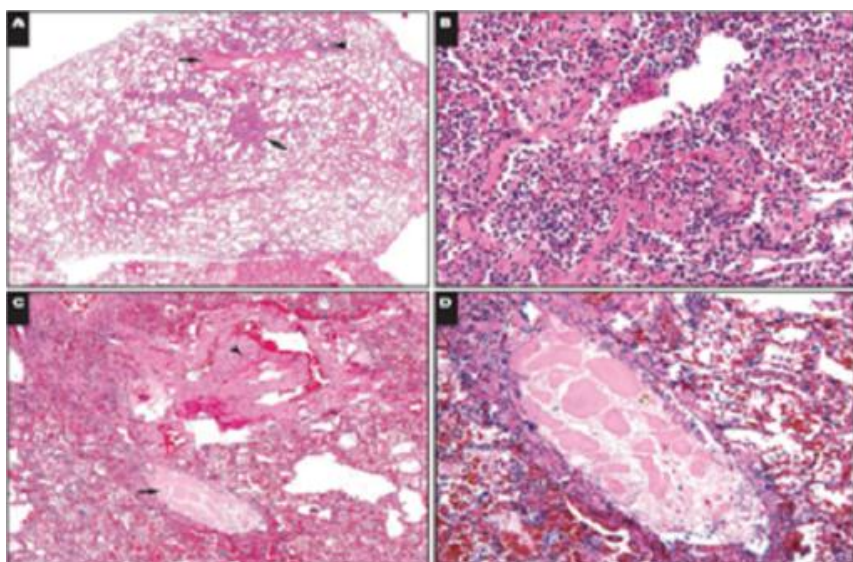
9 Barton et al., 2020



Gambar 1 (Pewarnaan dengan hematoksilin dan eosin) (A) Saluran napas normal, tanpa bukti penyumbatan lendir (tidak ada penyumbatan lendir). Panah atas menunjuk ke bronkiolus normal. Struktur pada tanda panah bawah adalah bronkus. Penampilan pucat mukosa bronkus yang menebal disebabkan oleh edema mukosa. (B) *Diffuse alveolar damage* pada tahap akut. Ada membran hialin (panah). (C) peradangan kronis pada mukosa saluran napas (panah). Sel inflamasi sebagian besar adalah limfosit. (D) Peradangan interstitial kronis berada di sebagian kecil daerah. Gambar ini diambil dari salah satu dari sedikit area tempat peradangan interstitial terlihat jelas bahkan pada perbesaran rendah.

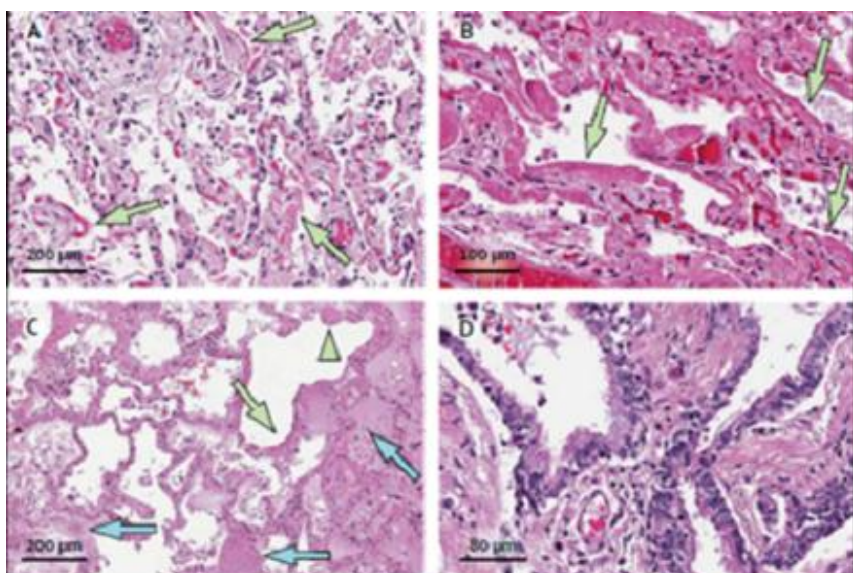


Gambar 2. (A) *Diffuse alveolar damage* dengan peradangan kronis yang minimal dan tidak merata (H&E,x200). Limfosit-T ditandai oleh pewarnaan imunohistokimia untuk CD3 (B), CD4 (C), dan CD8 (D).



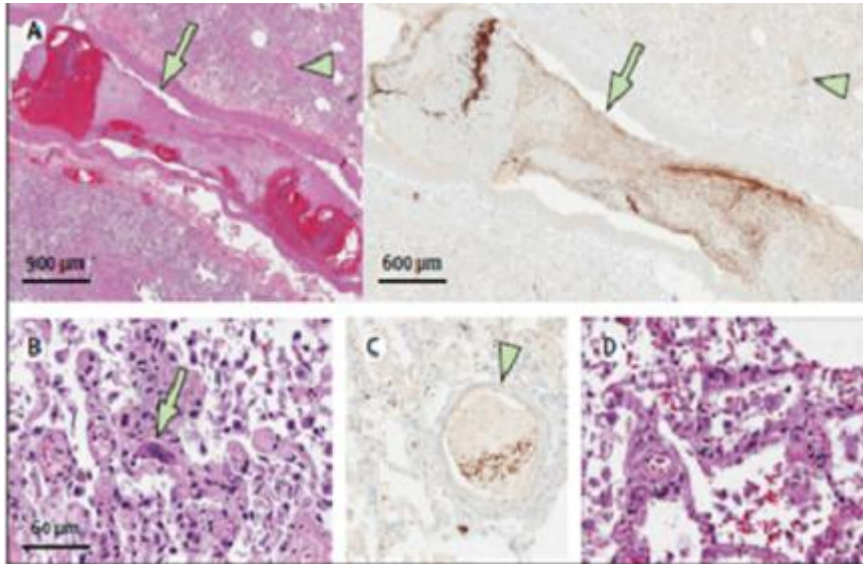
Gambar 3. (A) Tampak pembesaran rendah dari cabang arteri pulmonalis kecil (panah atas) dan pasangannya bronkiolus (kepala panah). Area yang ditunjukkan oleh panah bawah ditampilkan pada perbesaran yang lebih tinggi di B. (B) Ruang udara diisi oleh campuran neutrofil dan histiosit (bronkopneumonia akut). (C) Tampilan perbesaran rendah daerah lain. Kepala panah menunjuk ke arteri pulmonalis kecil. Tanda panah menunjukkan jalan napas lainnya, yang berisi benda asing partikel. Partikel ditampilkan pada perbesaran yang lebih tinggi di D. (D) Partikel asing adalah bagian dari materi nabati.

10 Fox et al., 2020



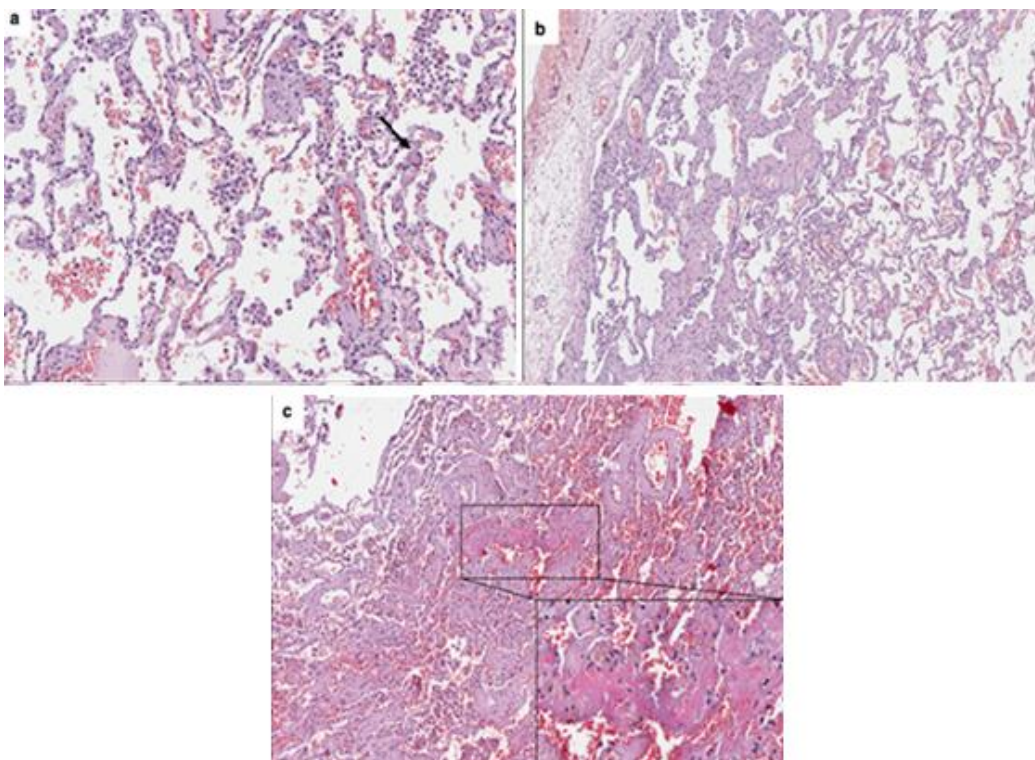
Gambar 1. Pulmonari *diffuse alveolar damage*

(A) Panah hijau menunjukkan membran hialin awal pada pasien dengan gejala penyakit selama 1 minggu dan tidak ada ventilasi mekanis (H&E). (B) Panah hijau menunjukkan ekstensif membran hialin dan eksudat fibrinosa (protein) pada pasien dengan 9 hari gejala penyakit, termasuk 6 hari ventilasi (H&E). (C) Panah hijau menunjukkan membran hialin padat, dengan fibrosis pengorganisasian (hijau panah), dan trombi fibrin terdapat di pembuluh kecil (panah biru). (D) Epitel bronkial ditunjukkan dengan adanya silia, dan tidak adanya skuamosa metaplasia pada pasien yang menerima dukungan ventilasi selama 6 hari.

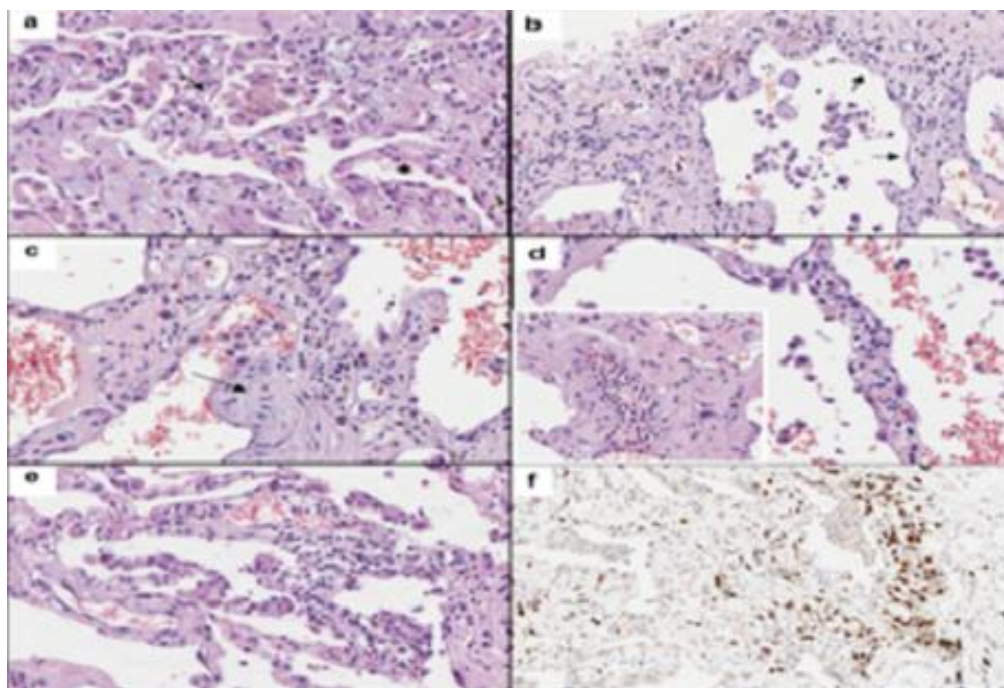


Gambar 2. Emboli paru dan mikroangiopati (A) Trombus di arteri pulmonalis kecil (panah hijau), dengan trombus kecil terlihat di venula paru yang berdekatan (panah hijau), (H&E di sebelah kiri), dan CD61 menyoroti platelet di dalam thrombus di kanan. (B) Banyak megakariosit di dalam pembuluh kecil dan kapiler alveolar (panah hijau). (C) CD61 yang menyoroti fibrin dan platelet trombus tambahan yang ditunjukkan dalam pembuluh kecil, dengan megakariosit diwarnai di bawah (panah hijau). (D) Agregat limfosit perivaskular yang kecil

11 Pernazza, et al., 2020



Gambar 1. (A) ($\times 20$) perdarahan alveolar dan kelompok makrofag dengan sesekali terdapat Giant Cells (panah). (B) ($\times 10$) Septa alveolar menunjukkan jaringan fibrosa ringan dengan penebalan terbatas pada area subpleura. (C) ($\times 10$) Endapan fibrin bercampur dengan sel darah merah dan infiltrat inflamasi (H&E)



Gambar 2. (A) ($\times 40$) Deskuamasi pneumosit (panah) dan hiperplasia reaktif dengan inklusi abnormal (bintang). Pigmen hemosiderin yang melimpah hadir dalam makrofag alveolar. (B) ($\times 40$) Kehilangan pneumosit difus (panah) dan penebalan septum alveolar. (C) ($\times 40$) Infiltrat inflamasi dan sumbatan jaringan fibrosa seperti yang diamati dalam pengorganisasian pneumonia (panah) (D)($\times 40$) Marginasasi pembuluh darah neutrofilik dan edema dari dinding alveolar. (E) Interstitial difus dengan infiltrasi limfosit dan makrofag intra-alveolar (H&E). (F) ($\times 20$) Immunostaining CD8+ memperlihatkan prevalensi limfosit T sitotoksik (pewarnaan imunoperoksidase)

BAHASAN

Berdasarkan 12 laporan penelitian yang di analisis pada penelitian ini, didapatkan bahwa terdapat berbagai macam karakteristik gambaran histologis paru-paru pada pasien COVID-19 yang disertai dengan riwayat penyakit dahulu seperti hipertensi, penyakit ginjal kronis, dan penyakit metabolik termasuk diabetes dan obesitas dan gejala penyerta yang beragam seperti batuk dan demam dari berbagai macam pasien yang di teliti. Karakteristik gambaran histologis yang paling umum ditemukan pada 12 jurnal laporan penelitian yaitu terdapat temuan pola *diffuse alveolar damage* yang di teliti dengan berbagai macam pembesaran mikroskopis serta di beri pewarnaan yang sama pada sampel penelitian yaitu pewarnaan hematoksilin dan eosin. *Diffuse alveolar damage* merupakan

kondisi cedera paru akut atau *acute lung injury* yang disertai dengan fase akut dengan adanya edema, terdapat membran hialin, dan inflamasi di ikuti dengan fase pengorganisasian yaitu terdapat hiperplasia pneumosit tipe II, juga terdapat fibrin atau protein intra-alveolar. Meskipun demikian, terdapat karakteristik gambaran histologis yang berbeda selain dari temuan pola *diffuse alveolar damage*. Seperti pada jurnal Flikweert et, al temuan yang paling umum didapatkan bukan pola DAD tetapi pola *organizing pneumonia* (OP). Pada penelitian tersebut, terdapat 4 laporan kasus pasien yang memiliki karakteristik gambaran histologis pola *organizing pneumonia*, terdapat 1 laporan kasus pasien dengan pola *Acute fibrinous and organizing pneumonia* (AFOP), 1 laporan kasus pasien dengan pola fibrosis dan juga 1 laporan kasus pasien dengan

pola DAD. Juga pada jurnal Beigmohammadi et,al dari temuan yang didapatkan, terdapat 5 dari 7 kasus pasien yang memiliki pola DAD. Dua pasien yang tidak termasuk dalam kategori pola DAD dikarenakan tidak memiliki pembentukan membran hialin yang jelas

SIMPULAN

Karakteristik gambaran histologis paru-paru yang paling umum ditemukan pada pasien COVID-19 adalah temuan pola *diffuse alveolar damage* yang merupakan kondisi cedera paru akut atau *acute lung injury* serta fase akut dengan adanya edema, terdapat membran hialin, dan inflamasi di ikuti dengan fase pengorganisasian yaitu terdapat hiperplasia pneumosit tipe II, juga terdapat fibrin atau protein intra-alveolar.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Coronavirus. Published 2020. Accessed December 19, 2020. https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
2. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol*. 2020;92(7):719-725. doi:10.1002/jmv.25766.
3. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288:192-206.
4. CDC. Coronavirus (COVID-19) frequently asked questions. Center for Disease Control and Prevention. Published 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html>.
5. Dawood FS, Ricks P, Njie GJ, Daugherty M, Davis W, Fuller JA, et al. Observations of the global epidemiology of COVID-19 from the prepandemic period using web-based surveillance: a cross-sectional analysis. *Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20 (11):1255-62.
6. WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. World Health Organization. Published 2020. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
7. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251:228–48.
8. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen DS, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7:11:1-10.
9. R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395 (10224):565-574.
10. Kannan S, Ali SP, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24(4): 2006-11.
11. Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med*. 2020;382(8):760-762.
12. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2020;7(1):45-67.

13. Eroschenko VP. DiFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations. 12th ed. Philadelphia: Lipincott William & Wilkin, 2013.
14. Vasquez-Bonilla WO, Orozco R, Argueta V, Sierra M, Zambrano L, Lara FM, et al. A review of the main histopathological findings in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Hum Pathol.* 2020;105:74-83.
15. Konopka KE, Wilson A, Myers JL. Postmortem Lung Findings in a Patient With Asthma and Coronavirus Disease 2019. *Chest.* 2020;158(3):e99-e101.
16. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultra-structural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet.* 2020; 396(10247): 320-32.
17. Flikweert AW, Grootenboers MJH, Yick DCY, Du Mee AWF, Van der Meer NJM, Rettig TCD, et al. Late histopathologic characteristics of critically ill COVID-19 patients: Different phenotypes without evidence of invasive aspergillosis, a case series. *J Crit Care.* 2020;59:149-55.
18. Suess C, Hausmann R. Gross and histopathological pulmonary findings in a COVID-19 associated death during self-isolation. *Int J Legal Med.* 2020;134(4):1285-90.
19. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Hu M, Zhang S, Cao T, et al. Histopathologic changes and SARS-COV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;M20-0533:1-4.
20. 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. *Mod Pathol* 2020;33(6):1007-14
21. Beigmohammadi MT, Jahanbin B, Safaei M, Amoozadeh L, Khoshavi M, Mehrtash V, et al. Pathological Findings of Postmortem Biopsies From Lung, Heart, and Liver of 7 Deceased COVID-19 Patients. *Int J Surg Pathol.* 2020;2:1-4.
22. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2020;15(5):700-704.
23. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* 2020;153(6):725-733.
24. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):681-686.
25. Pernazza A, Mancini M, Rullo E, Bassi M, De Giacomo T, Rocca C, et al. Early histologic findings of pulmonary SARS-CoV-2 infection detected in a surgical specimen. *Virchows Arch.* 2020;477(5):743-748.
26. Aguiar D, Lobrinus JA, Schibler M, Fracasso T, Lardi C. Inside the lungs of COVID-19 disease. *Int J Legal Med.* 2020;134(4):1271-4