

## GAMBARAN HISTOPATOLOGI PARU PADA PASIEN COVID-19: SEBUAH TINJAUAN LITERATUR

Ayu Octarin Hermafasya<sup>1</sup>, Aswiyanti Asri<sup>2</sup>, Hardisman<sup>3</sup>, Yenita<sup>4</sup>, Fenty Anggrainy<sup>5</sup>, Yulistini<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Program Studi S1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Kota Padang, Indonesia

<sup>2,4</sup>Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Kota Padang, Indonesia

<sup>3</sup>Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Kota Padang, Indonesia

<sup>5</sup>Bagian Pulmonologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Kota Padang, Indonesia

<sup>6</sup>Bagian Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Kota Padang, Indonesia

Email: [ayuoctaher@yahoo.com](mailto:ayuoctaher@yahoo.com)

### INFO ARTIKEL

#### **Riwayat Artikel:**

Received :01-02-2025

Revised :18-02-2025

Accepted :25-02-2025

**Keywords:** COVID-19, histopatologi paru, karakteristik histologis.

**DOI:** <https://doi.org/10.62335>

### ABSTRACT

*COVID-19 was declared a pandemic on March 11, 2020, posing a global challenge for healthcare workers. Understanding the histopathological characteristics of the lungs in COVID-19 patients is crucial for elucidating the disease's pathophysiology. This literature review analyzes pulmonary histopathological findings based on 34 articles retrieved from PubMed, including case reports, case series, and other descriptive studies published between March 2020 and April 2022. A total of 264 patients were examined, the majority of whom were male (184 individuals) with an average age of 64 years. Most patients had comorbidities such as hypertension, cardiovascular disease, diabetes, obesity, and chronic pulmonary disease. Key histopathological findings included hyaline membrane formation, endothelial cell damage, interstitial cell involvement, alveolar and interstitial edema, hemorrhage, microthrombi, and fibrin deposits. These histological patterns suggest diffuse alveolar damage (DAD) in both exudative and proliferative phases, organizing pneumonia (OP), and acute fibrinous organizing pneumonia (AFOP), with varying combinations observed in individual patients*

## ABSTRAK

COVID-19 dinyatakan sebagai pandemi pada 11 Maret 2020 dan menjadi tantangan global bagi tenaga medis. Pemahaman terhadap karakteristik histopatologi paru pasien COVID-19 berperan penting dalam mengetahui patofisiologi penyakit ini. Tinjauan literatur ini menganalisis temuan histopatologi paru berdasarkan 34 artikel yang diperoleh dari PubMed, mencakup case report, case series, dan artikel deskriptif lain yang dipublikasikan antara Maret 2020 hingga April 2022. Dari 264 pasien yang dikaji, mayoritas adalah laki-laki (184 orang) dengan rata-rata usia 64 tahun. Sebagian besar pasien memiliki komorbid, seperti hipertensi, penyakit kardiovaskular, diabetes, obesitas, dan penyakit paru kronis. Temuan histopatologi utama meliputi membran hialin, gangguan sel endotel, keterlibatan sel interstisial, edema alveolar dan interstisial, perdarahan, mikrotrombus, serta deposit fibrin. Gambaran histologi ini mengarah pada lesi diffuse alveolar damage (DAD) dalam fase eksudatif dan proliferasif, organizing pneumonia (OP), serta acute fibrinous organizing pneumonia (AFOP), dengan variasi kombinasi pada tiap pasien.

## PENDAHULUAN

Pada bulan Desember 2019, sebuah penyakit yang menyebabkan gangguan pernafasan akut parah pada manusia ditemukan di kota Wuhan, Cina. Penyakit ini diketahui disebabkan oleh *coronavirus* yang secara resmi dinamakan *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) oleh *The International Committee on Taxonomy of Viruses*. (Zhang et al., 2020) Penyakit yang disebabkan oleh virus tersebut kemudian dinamakan *coronavirus infected disease 2019* (COVID-19) oleh WHO pada 12 Februari 2020 yang kemudian dinyatakan sebagai peristiwa pandemi pada 11 Maret 2020 dan menjadi tantangan untuk tenaga medis seluruh dunia. (Kosanović et al., 2021)

Tatalaksana yang diberikan terhadap pasien COVID-19 hanyalah berupa terapi gejala dan pencegahan gagal nafas. (Pascarella et al., 2020) Kemudian, untuk tercapainya tatalaksana yang komprehensif, diperlukan pemahaman patofisiologi SARS-CoV-2. (Deshmukh, Motwani, Kumar, Kumari, & Raza, 2021) Tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengumpulkan temuan-temuan histologi patologis parenkim paru guna memahami lebih lanjut perjalanan penyakit COVID-19 agar dapat membantu tercapainya terapi komprehensif terhadap gejala pernafasan akibat COVID-19.

## METODE PENELITIAN

Pencarian literatur dilakukan pada *database* PubMed menggunakan sebuah susunan kata kunci. Ketentuan artikel terseleksi berupa rentang waktu publikasi atikel sejak Maret 2020 hingga April 2022, didapatkan full text berbahasa Inggris, dan merupakan *case report*, *case series*, atau artikel deskriptif lainnya. Dalam artikel pasien

mesti dinyatakan terkonfirmasi COVID-19 serta disajikan temuan mikroskopis paru pasien tersebut; penyakit dapat disertai dengan atau tanpa tatalaksana terhadap pasien..

Kriteria eksklusi adalah artikel data sekunder, penelitian yang berfokus meneliti dalam cakupan proteomik atau *molecular testing*, serta penelitian memakai metode in vitro dan memakai subjek hewan. Kemudian faktor-faktor yang ditemukan pada sampel penelitian dalam artikel yang diskriminasi seperti pasien sedang mengalami penyakit lain yang dapat mengubah karakteristik histologi sampel seperti kanker paru atau kanker yang bermetastasis ke paru, pasien memiliki riwayat menjalani prosedur operasi yang dapat mengubah struktur paru juga menjadi kriteria eksklusi.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 34 artikel ditelusuri dan diambil datanya. Ekstraksi data adalah berupa distribusi asal penelitian, distribusi pasien, distribusi komorbid pasien, dan temuan histologi patologis pada paru pasien.

**Tabel 1. Distribusi Asal Penelitian**

<b>Benua</b>	<b>Frekuensi (n=34)</b>
Eropa	16
Amerika	8
Asia	8
Afrika	2
<b>Negara</b>	<b>Frekuensi (n=34)</b>
Amerika Serikat	7
Cina	5
Switzerland	4
Jerman	3
Iran	2
Italia	2
Spanyol	2
Belanda	1
Belgia	1
Ghana	1
Jepang	1

Kanada	1
Maroko	1
Perancis	1
Polandia	1
Rumania	1
Amerika Serikat	7
Cina	5
Switzerland	4
Jerman	3
Iran	2
Italia	2
Spain	2
Belanda	1
Belgia	1
Ghana	1
Jepang	1
Kanada	1
Maroko	1
Perancis	1
Polandia	1
Rumania	1

---

Tabel 2. Distribusi Jenis Kelamin dan Umur Pasien

JK* (n)			x̄umur (tahun)
L**	P***	Total	
186	78	264	64

\*JK: jenis kelamin; \*\*L: laki-laki; \*\*\*P: perempuan

Tabel 3. Distribusi Komorbid Pasien

Komorbid	Frekuensi	Persentase (%)
Hipertensi	103	39
Gangguan kardiovaskular	80	31
Diabetes	59	23
Obesitas	22	8
Penyakit ginjal	20	8
PPOK	16	6
Keganasan	11	5

\*Keterangan: tiap pasien dapat menderita lebih dari satu buah komorbid.

Temuan histologi patologis parenkim paru utama yang berhubungan dengan infeksi COVID-19 yang dilaporkan pada tiap artikel yang ditinjau adalah keberadaan membran hialin, keberadaan gangguan endotel, keterlibatan sel intersisial, keberadaan gangguan pada sel alveolar, keberadaan perdarahan, keberadaan mikrotrombus/trombus, keberadaan sel inflamasi, keberadaan deposit fibrin, dan keberadaan edema.

Tabel 4. Temuan Membran Hialin

Temuan Membran Hialin	Frekuensi Terlaporkan Dalam Artikel
Teramati	32
Tidak teramati	1
Tidak diteliti	1

Tabel 5. Temuan Keterlibatan Sel Intersisial

Temuan Keterlibatan Sel Intersisial	Frekuensi Terlaporkan Dalam Artikel
Proliferasi fibroblas	14
Tidak spesifik	6

Tabel 6. Temuan Gangguan Endotel

Temuan Gangguan Endotel	Frekuensi Terlaporkan Dalam Artikel
Kongesti vaskular	9
Tromboembolisme	3
Nekrosis fibrinoid pembuluh darah kecil	2
Vaskulitis	2
Endotelitis	1
Mikroangiopati	1
Stasis vaskular	1

Tabel 7. Temuan Gangguan Sel Alveolar

Temuan Gangguan Sel Alveolar	Frekuensi Terlaporkan Dalam Artikel
<b>Terkait DAD</b>	
Hiperplasia pneumosit tipe II dengan deskuamasi sel berproliferasi	31
Hiperplasia pneumosit tipe II dengan formasi sel syncitial raksasa berinti banyak	7
Pneumosit atipikal	8
Metaplasia skuamosa	7
Deskuamasi pneumosit (tanpa kepastian DAD)	1
Tidak diteliti	1

\*DAD: *difused alveolar damage*

Tabel 8. Temuan Perdarahan

Temuan Perdarahan	Frekuensi Terlaporkan Dalam Artikel
Perdarahan intraalveolar	9
Perdarahan (tidak spesifik)	5

Tabel 9. Temuan Sel Inflamasi

Temuan Sel Inflamasi	Frekuensi Terlaporkan Dalam Artikel
Limfosit	22
Makrofag	22
Netrofil	17
Sel mononuklear (tidak spesifik)	7
Sel plasma	4
<i>Multinucleated giant cells</i>	4
Megakariosit	2
Granulosit (tidak spesifik)	1

Beberapa melaporkan analisis sel inflamasi lebih mendalam. Aguiar *et al.* melaporkan dominan keterlibatan limfosit T CD3+. (Aguiar, Lobrinus, Schibler, Fracasso, & Lardi, 2020) Barton *et al.* melaporkan keterlibatan dominan limfosit T CD3+ dengan limfosit B CD20+ jarang ditemukan, limfosit T CD8+, makrofag, serta neutrofil eosinofilik juga ditemukan. (Barton, Duval, Stroberg, Ghosh, & Mukhopadhyay, 2020) Beigmohammadi *et al.* melaporkan dominan limfosit T CD3+ dan makrofag CD68+ dengan *polymorphonuclear neutrophils* (PMN) jarang ditemukan. (Beigmohammadi *et al.*, 2021)

Tabel 10. Temuan Fibrin

Temuan Fibrin	Frekuensi Terlaporkan Dalam Artikel
Fibrin	22

Tabel 11. Temuan Edema

Temuan Edema	Frekuensi Terlaporkan Dalam Artikel
Edema alveolar	10
Edema intersisial	4
Edema secara umum	8

Dari temuan tinjauan literatur, gambaran histologi pada pasien COVID-19 adalah cedera paru yang ditunjukkan dengan perubahan alveolar dan intersisial. Perubahan secara umum menunjukkan pola *diffused alveolar damage* (DAD) dengan temuan seperti pembentukan membran hialin, hiperplasia pneumosit tipe II dengan perubahan sel atipikal, edema paru, inflamasi, dan proliferasi fibroblas. Temuan DAD diketahui sebagai penanda histologis dari *acute respiratory distress syndrom* (ARDS). (Batah & Fabro, 2021; Cardinal-Fernandez, Lorente, Ballen-Barragan, & Matute-Bello, 2017; Lorente, Ballén-Barragán, Herrero, & Esteban, 2015)

Respon imun bawaan memainkan peran penting dalam patofisiologi ARDS. Berbagai proses imunologis yang melibatkan neutrofil, makrofag, dan sel dendritik ikut berperan dalam memediasi cedera jaringan. Proses inflamasi mempengaruhi epitel bronkial, makrofag alveolar, dan endotelium vaskular, menyebabkan akumulasi cairan edema yang kaya protein ke dalam alveoli dan, selanjutnya, hipoksemia karena gangguan pertukaran gas. Makrofag terstimulasi merekrut neutrofil dan bersirkulasi ke tempat cedera di paru. Sel-sel tersebut berperan dalam pengembangan beragam mediator bioaktif termasuk protease, spesies oksigen reaktif, eikosanoid, fosfolipid, dan sitokin yang menyebabkan respons inflamasi berkelanjutan. Salah satu efek utama dari mediator tersebut adalah kerusakan atau penginduksian kematian sel khususnya pneumosit tipe II yang berperan untuk mensintesis dan mengeluarkan surfaktan paru, serta ikut berperan dalam transpor ion untuk mengontrol cairan paru-paru. Kejadian inflamasi tersebut berujung pada perubahan histologis yang menyebabkan kerusakan dalam mekanisme paru dan pertukaran gas. (Han & Mallampalli, 2015)

Proses patologis yang diakibatkan SARS-CoV-2 adalah menimbulkan cedera langsung kepada sel epitel alveolus dengan replikasi virus pada sitoplasma sel yang menyebabkan respon imun berlebihan. (Aguiar et al., 2020; Ducloyer et al., n.d.) Peplomer virus tersebut, protein S, berikatan dengan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) pada membran sel dan memicu fusi membran antar virus dengan sel *host*, kemudian bereplikasi di dalam sitoplasma sebelum dieksositosis. (Hu, Huang, & Yin, 2021; Menter et al., 2020) Tombilini *et al.* melaporkan bahwa serangan virus terhadap pneumosit tipe II ditunjukkan dengan keadaan sel hiperplasia yang atipikal: pneumosit tampak membesar dengan rasio nukleus terhadap sitoplasma yang besar, inklusi nukleus eosinofilik yang tidak wajar, kecenderungan untuk membentuk agregat seluler atau fusi *syncytial*, dan efek sitopatik virus. (Tombilini & Scendoni, n.d.) Bradley *et al.* menyatakan kerusakan sitopatik pertama ditemukan pada tahap awal penyakit. (Bradley et al., 2020)

Cedera yang terjadi pada pneumosit tipe II memicu sekresi *damage associated molecular patterns* (DAMPs) terhadap sel-sel epitel yang berdekatan, makrofag alveolus, dan sel-sel endotel. (Bhardwaj et al., 2022) Hal tersebut kemudian menstimuli sekresi faktor-faktor inflamasi berupa IL-1, IL-6, dan IL-10. Virus akan dengan cepat dan terus-menerus mengaktifasi makrofag untuk menyekresi *macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) dan IL-6. GM-CSF lalu akan ikut terus-menerus memicu pengeluaran IL-6, *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), dan faktor-faktor inflamasi lainnya. Sekresi sitokin-sitokin tersebut memicu perekrutan makrofag, limfosit T, dan limfosit B ke dalam sel alveolar dan mensekresi sitokin lebih lanjut. Peristiwa ini merupakan fenomena *cytokine storm* yang menyebabkan hiperinflamasi. (Hu et al., 2021; Rabaan et al., 2021) *Cytokine storm* mengakibatkan overproduksi IL-6 dan TNF- $\alpha$  yang dapat menghambat aktivasi dan proliferasi limfosit T sehingga memperlemah respon imun dan berperan dalam hasil klinis. (Pelaia, Tinello, Vatrella, de Sarro, & Pelaia, 2020)

Kelainan terhadap endotel dilaporkan dalam beberapa artikel, temuan tersebut merupakan salah satu penanda ARDS. (Maniatis & Orfanos, n.d.) Varga *et al.* melaporkan temuan keberadaan partikel virus serta akumulasi sel inflamasi di dalam sel endotel, dengan bukti kematian sel endotel dan sel inflamasi. Infeksi SARS-CoV-2 memfasilitasi

kemunculan endotelitis sebagai konsekuensi langsung keterlibatan virus dan respon inflamasi *host*. Temuan tersebut menyimpulkan bahwa cedera endotel disebabkan oleh dua hal: (1) SARS-CoV-2 secara langsung menginfeksi sel endotel kapiler, yang diketahui mengekspresikan ACE2; (2) faktor-faktor inflamasi yang sebelumnya sudah diekskresikan. (Varga et al., 2020)

Saat virus memasuki sel inang melalui reseptor membran ACE2, secara fungsional regulasi ACE2 menurun, sehingga melemahkan sumbu ACE-ACE2-Ang II-Ang (1-7)-Mas dan memperkuat sumbu ACE-Ang II-AT1R. Biasanya ACE2 mengurangi efek angiotensin II dengan menurunkannya serta menangkal efeknya dengan menghasilkan Ang 1-7. Pada COVID-19, aktivitas berlebihan dari angiotensin II, yang tidak dilawan oleh Ang 1-7, menyebabkan peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, TNF alfa, dan TGF beta; mengerahkan efek pro-trombotik dengan mengurangi oksida nitrat (NO) dan pelepasan prostasiklin. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor kuat dan pelepas aksi aldosteron, selain itu angiotensin II berhubungan dengan stres oksidatif, disfungsi endotel, hipertrofi miokard & fibrosis interstisial. Angiotensin II dapat menginduksi pelepasan matriks metaloproteinase-2 dan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) di endotel. (Otifi & Adiga, 2022)

NO memiliki peran yang berlawanan dengan angiotensin II, berfungsi mengurangi permeabilitas membran sel, agregrasi trombosit, molekul adhesi leukosit, oksidasi jaringan, peradangan, aktivasi faktor trombogenik, dan mendukung fibrinolisis; pada konsentrasi fisiologis ROS berfungsi sebagai molekul pensinyalan yang mengatur pertumbuhan sel, diferensiasi, penuaan, apoptosis, dan autofagi. Kadar ROS yang meningkat dan NO yang berkurang secara berkelanjutan dapat menginduksi penuaan sel endotel, apoptosis, gangguan perbaikan endotel, dan penurunan mobilisasi sel progenitor endotel sehingga berujung pada kegagalan seluruh organ. (Incalza et al., 2018; Otifi & Adiga, 2022)

Secara singkat, replikasi virus awal yang cepat dengan kerusakan epitel dan endotel memicu pelepasan sitokin proinflamasi yang berlebihan dan peningkatan inflamasi lebih lanjut yang dimediasi oleh kegagalan sistem renin-angiotensin (RAS) dengan hilangnya fungsi ACE2. Perjalanan penyakit ini menjelaskan alasan mengapa pada orang usia tua (lebih banyak pada laki-laki) dan pada pasien dengan diabetes, hipertensi, hipertrofi jantung, dan gagal jantung, infeksi SARS-CoV-2 cenderung bermanifestasi lebih parah karena sebelum pasien terinfeksi, sudah ada defisiensi reseptor ACE2 terlebih dahulu. Regulasi ACE2 yang diinduksi oleh virus dapat memperkuat ketidakseimbangan antara sumbu ACE-Angiotensin II-AT1 dan sumbu ACE2-Angiotensin 1-7-Mas. Pada tingkat paru, disregulasi tersebut akan memfasilitasi perkembangan proses inflamasi dan hiperkoagulasi yang mana perjalanan penyakit tergantung dengan hiperaktivitas angiotensin II lokal yang tidak dapat dilawan oleh Angiotensin 1-7. Rantai kejadian tersebut dapat juga diikutsertai mekanisme lain seperti gangguan respon imun terhadap invasi virus awal, atau kerentanan genetik terhadap hiper-inflamasi dan trombosis. (Otifi & Adiga, 2022; Verdecchia, Cavallini, Spanevello, & Angeli, 2020)

Selanjutnya, kerusakan pada sel endotel dan epitel paru mengganggu integritas barier darah/udara. Permeabilitas dinding kapiler meningkat dan cairan plasma akan keluar menuju ruang intersisial (edema intersisial) dan menekan alveolus, cairan tersebut kemudian dapat masuk ke dalam alveolus menyebabkan edema alveolar. Edema alveolar akan menyebabkan penebalan membran pernafasan yang mengganggu proses pertukaran gas.(Nugent, Dobbe, Rahman, Elmassry, & Paz, 2019; Pelaia et al., 2020)

Megakariosit dilaporkan oleh Suess *et al.* dan Tombolini *et al.*(Suess & Hausmann, 2020; Tombolini & Scendoni, n.d.) Infeksi virus COVID-19 merangsang produksi sitokin, termasuk IL-6. Hal ini menyebabkan sintesis *thrombopoietin* (TPO) oleh hati, sehingga merangsang peningkatan produksi megakariosit di sumsum tulang. Megakariosit kemudian melakukan perjalanan ke seluruh aliran darah, menyebabkan terdapatnya megakariosit pada paru dan menghasilkan trombosit.(Battina, Alentado, Srour, Moliterno, & Kacena, 2021) Sitokin juga akan merangsang kemotaksis dan aktivasi netrofil. Netrofil kemudian dapat melepas oksidan, protease, leukotrien, dan molekul-molekul proinflamasi lain seperti *platelet-activating factor* (PAF). Sitokin IL-1 akan menstimuli produksi matriks ekstraseluler oleh fibroblas. Ketidakseimbangan prokoagulan dan aktivitas fibrinolitik dengan adanya cedera endotel dapat mengakibatkan mikrotrombus intravaskuler.(Dhont, Derom, van Braeckel, Depuydt, & Lambrecht, 2020; Warltier, Duggan, & Kavanagh, 2005) Selain itu, vaskulitis dapat memperlemah dan mempernipiskan dinding pembuluh darah sehingga mudah ruptur, hal tersebut menyebabkan perdarahan.(Habeib & A, 2021)

Berdasarkan patofisiologi yang dijelaskan, fase DAD dapat dibedakan menjadi dua fase. Fase pertama, atau eksudatif, ditandai dengan pembentukan membran hialin yang terbentuk dari polimerisasi fibrin yang terkandung dalam cairan plasma yang bocor ke ruang interstitial/alveolar; cedera barier alveolar-kapiler dengan ekstraseluler sel darah merah; infiltrasi sel inflamasi. Fase kedua, atau fase proliferasi, ditunjukkan dengan proliferasi fibroblas dengan deposit matriks ekstraseluler berupa fibrin, hal tersebut membuahkan hasil berupa *remodelling* parenkim dan fibrosis paru; begitu juga dengan metaplasia pneumosit skuamosa dan proliferasi sel raksasa berinti banyak. Peristiwa trombotik juga dapat terjadi pada fase tersebut. (Batah & Fabro, 2021)

Tahapan-tahapan tersebut bisa tidak terjadi berurutan, biasanya terjadi secara bersamaan pada seluruh jaringan paru. Hal tersebut dapat dijelaskan dengan saat sistem kekebalan tubuh mencoba menahan mikroorganisme (fase eksudatif) di satu wilayah histopatologis, area jaringan paru-paru lain mulai memasuki fase proliferasi untuk memperbaiki diri (fase proliferasi).(Batah & Fabro, 2021) Sebagai contoh, *Adachi et al.*(Adachi et al., 2020) melaporkan DAD fase eksudasi dan proliferasi pada seorang pasien wanita berusia 84 tahun, begitu pula dengan Conde *et al.*(Navarro Conde et al., 2020) yang melaporkan temuan kedua tahap DAD pada seorang pasien laki-laki 69 tahun; penelitian kohort yang dilakukan terhadap 21 pasien oleh Menter *et al.*(Menter et al., 2020) menunjukkan temuan DAD eksudatif sebanyak 16 kasus dan DAD proliferasi sebanyak 8 kasus.

Walaupun begitu, temuan berupa pembentukan membran hialin tidak didapatkan pada beberapa pasien dan lesi dilaporkan sebagai *organizing pneumonia* (OP)

(Elsoukkary et al., 2021; Flikweert et al., 2020) atau *acute fibrinous and organizing pneumonia* (AFOP) (Flikweert et al., 2020; Sadegh Beigee et al., 2020).

Pada kasus OP dan AFOP, cedera epitel alveolar menyebabkan kebocoran protein koagulatif, aktivitas fibrinolitik yang berkurang mengakibatkan pengumpulan fibrin. Pada OP, proses tersebut dilanjutkan aktivasi dan proliferasi fibroblas sehingga menimbulkan matriks jaringan ikat di dalam duktus alveolus dan alveolus. Pada AFOP, proses yang sama terjadi namun terdapat akumulasi “bola fibrin” intraalveolar yang tinggi sebagai penanda histologi. Kemudian sama seperti lesi DAD, OP dan AFOP dapat selesai dengan sendirinya atau menyebabkan fibrosis permanen. (Kory & Kanne, 2020) Pada penelitian yang dilakukan oleh Flikweert *et al.* terhadap 7 pasien, sebanyak 4 pasien diantaranya dilaporkan diagnosis gambaran histopatologi OP, dengan sisanya masing-masing didiagnosis DAD, AFOP, dan fibrosis. (Flikweert et al., 2020) Lalu, penelitian oleh Elsoukkary *et al.* terhadap 32 pasien yang mana semua dilaporkan memiliki DAD, dengan 23 pasien memiliki campuran fase eksudasi dan proliferasi, temuan lesi OP ditemukan pada 14 pasien. (Elsoukkary et al., 2021) Beigee *et al.* melaporkan 3 pasien ditemukan memiliki gambaran “bola fibrin” intraalveolar, sebanyak 2 pasien diantaranya memiliki temuan membran hialin yang minimal. (Sadegh Beigee et al., 2020)

Gambaran pola DAD, OP, dan AFOP diperkirakan berhubungan dengan lama masa penyakit saat sampel paru diambil. Temuan OP kemungkinan merupakan respon inisial cedera dengan pola DAD terbentuk setelahnya, pola DAD kemudian berkembang menjadi pola AFOP seiring dengan bertambahnya lama masa penyakit. (Flikweert et al., 2020; Kory & Kanne, 2020)

Selain temuan-temuan yang baru dijabarkan, fibrosis pada paru juga dilaporkan pada beberapa artikel (Attoh et al., 2020; Ducloyer et al., n.d.; Falasca et al., 2020; Flikweert et al., 2020; Jackson et al., 2021; Schaller et al., 2020; Zhao et al., 2021). Penyebab fibrosis paru pada COVID-19 sampai saat ini diduga karena penyembuhan parenkim paru yang abnormal. (Hama Amin et al., 2022) Fibrosis dilaporkan bermanifestasi sebagai proliferasi fibroblas dan hiperplasia pneumosit tipe II pada tahap awal penyakit. (Zhao et al., 2021) Pada tahap akhir COVID-19, fibrosis didapatkan luas dengan kehancuran struktur alveolar, mengarah kepada kehancuran total parenkim paru. (Flikweert et al., 2020; Schaller et al., 2020; Zhao et al., 2021)

Semua temuan histologi mirip dengan temuan yang ditemukan pada kasus SARS, MERS, serta penyakit ARDS dengan penyebab selain COVID-19, hal tersebut menandakan bahwa tidak ada temuan yang spesifik pada kasus COVID-19 bila dilihat pada sisi histopatologi. (Alsaad et al., 2018; Batah & Fabro, 2021; Hwang et al., 2005)

## KESIMPULAN

Temuan histologi parenkim paru pasien COVID-19 secara umum adalah membran hialin, perubahan pada sel alveolar, gangguan endotel, keterlibatan sel intersisial berupa proliferasi fibroblas, mikrotrombus atau trombus, deposit fibrin, sel inflamasi, edema, dan perdarahan dengan tiap pasien dapat tidak menunjukkan semua temuan tersebut. Temuan-temuan tersebut mencerminkan patologi terjadi akibat

replikasi virus awal yang cepat dengan kerusakan epitel dan endotel dan berujung pada fenomena *cytokine storm*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adachi, T., Chong, J. M., Nakajima, N., Sano, M., Yamazaki, J., Miyamoto, I., ... Suzuki, T. (2020). Clinicopathologic and immunohistochemical findings from autopsy of patient with COVID-19, Japan. *Emerging Infectious Diseases*, 26(9), 2157–2161. <https://doi.org/10.3201/eid2609.201353>
- Aguiar, D., Lobrinus, J. A., Schibler, M., Fracasso, T., & Lardi, C. (2020). Inside the lungs of COVID-19 disease. *International Journal of Legal Medicine*, 134(4), 1271–1274. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02318-9>
- Alsaad, K. O., Hajeer, A. H., al Balwi, M., al Moaiqel, M., al Oudah, N., al Ajlan, A., ... Arabi, Y. M. (2018). Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection – clinicopathological and ultrastructural study. *Histopathology*, 72(3), 516–524. <https://doi.org/10.1111/his.13379>
- Attoh, S., Segborwotso, R. P., Akoriyea, S. K., Teddy, G., Edusei, L., Hobenu, F., ... Akakpo, P. K. (2020). COVID-19 autopsy reports from the ga-east municipal and the 37 military hospitals in Accra, Ghana. *Ghana Medical Journal*, 54(4), 52–61. <https://doi.org/10.4314/GMJ.V54I4S.9>
- Barton, L. M., Duval, E. J., Stroberg, E., Ghosh, S., & Mukhopadhyay, S. (2020). COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *American Journal of Clinical Pathology*, 153(6), 725–733. <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQAA062>
- Batah, S. S., & Fabro, A. T. (2021, January 1). Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respiratory Medicine*, Vol. 176. W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106239>
- Battina, H. L., Alentado, V. J., Srouf, E. F., Moliterno, A. R., & Kacena, M. A. (2021, December 1). Interaction of the inflammatory response and megakaryocytes in COVID-19 infection. *Experimental Hematology*, Vol. 104, pp. 32–39. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2021.09.005>
- Beigmohammadi, M. T., Jahanbin, B., Safaei, M., Amoozadeh, L., Khoshavi, M., Mehrtash, V., ... Abdollahi, A. (2021). Pathological Findings of Postmortem Biopsies From Lung, Heart, and Liver of 7 Deceased COVID-19 Patients. *International Journal of Surgical Pathology*, 29(2), 135–145. <https://doi.org/10.1177/1066896920935195>
- Bhardwaj, A., Sapra, L., Saini, C., Azam, Z., Mishra, P. K., Verma, B., ... Srivastava, R. K. (2022). COVID-19: immunology, immunopathogenesis and potential therapies. *International Reviews of Immunology*, 41(2), 171–206. <https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1883600>
- Bradley, B. T., Maioli, H., Johnston, R., Chaudhry, I., Fink, S. L., Xu, H., ... Marshall, D. A. (2020). Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *The Lancet*, 396(10247), 320–332. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31305-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2)
- Cardinal-Fernandez, P., Lorente, J. A., Ballen-Barragan, A., & Matute-Bello, G. (2017, June 1). Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage new insights on a complex relationship. *Annals of the American Thoracic Society*, Vol. 14, pp. 844–850. American Thoracic Society. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201609-728PS>

- Deshmukh, V., Motwani, R., Kumar, A., Kumari, C., & Raza, K. (2021, February 1). Histopathological observations in COVID-19: A systematic review. *Journal of Clinical Pathology*, Vol. 74, pp. 76–83. BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206995>
- Dhont, S., Derom, E., van Braeckel, E., Depuydt, P., & Lambrecht, B. N. (2020, July 28). The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. *Respiratory Research*, Vol. 21. BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5>
- Ducloyer, M., Gaborit, B., Toquet, C., Castain, L., Bal, A., Arrigoni, P. P., ... Sagan, C. (n.d.). *Complete post-mortem data in a fatal case of COVID-19: clinical, radiological and pathological correlations*. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02390-1/Published>
- Elsoukkary, S. S., Mostyka, M., Dillard, A., Berman, D. R., Ma, L. X., Chadburn, A., ... Salvatore, S. P. (2021). Autopsy Findings in 32 Patients with COVID-19: A Single-Institution Experience. *Pathobiology*, 88(1), 56–68. <https://doi.org/10.1159/000511325>
- Falasca, L., Nardacci, R., Colombo, D., Lalle, E., di Caro, A., Nicastri, E., ... del Nonno, F. (2020). Postmortem Findings in Italian Patients with COVID-19: A Descriptive Full Autopsy Study of Cases with and without Comorbidities. *Journal of Infectious Diseases*, 222(11), 1807–1815. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa578>
- Flikweert, A. W., Grootenboers, M. J. J. H., Yick, D. C. Y., du Mée, A. W. F., van der Meer, N. J. M., Rettig, T. C. D., & Kant, M. K. M. (2020). Late histopathologic characteristics of critically ill COVID-19 patients: Different phenotypes without evidence of invasive aspergillosis, a case series. *Journal of Critical Care*, 59, 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.07.002>
- Habeb, M., & A, I. (2021). Alveolar Hemorrhage and (ANCA) C Vasculitis as a Presentation of COVID-19. *Journal of Infectious Diseases and Epidemiology*, 7(9). <https://doi.org/10.23937/2474-3658/1510226>
- Hama Amin, B. J., Kakamad, F. H., Ahmed, G. S., Ahmed, S. F., Abdulla, B. A., mohammed, S. H., ... Hussein, D. A. (2022, May 1). Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Annals of Medicine and Surgery*, Vol. 77. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103590>
- Han, S., & Mallampalli, R. K. (2015). The Acute Respiratory Distress Syndrome: From Mechanism to Translation. *The Journal of Immunology*, 194(3), 855–860. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402513>
- Hu, B., Huang, S., & Yin, L. (2021, January 1). The cytokine storm and COVID-19. *Journal of Medical Virology*, Vol. 93, pp. 250–256. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>
- Hwang, D. M., Chamberlain, D. W., Poutanen, S. M., Low, D. E., Asa, S. L., & Butany, J. (2005). Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Modern Pathology*, 18(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800247>
- Incalza, M. A., D’Oria, R., Natalicchio, A., Perrini, S., Laviola, L., & Giorgino, F. (2018, April 30). Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular Pharmacology*, Vol. 100, pp. 1–19. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
- Jackson, N. R., Zeigler, K., Torrez, M., Makino, Y., Adolphi, N. L., Lathrop, S., ... Jarrell, H. (2021). New Mexico’s COVID-19 Experience. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 42(1), 1–8. <https://doi.org/10.1097/PAF.0000000000000664>

- Kory, P., & Kanne, J. P. (2020, September 22). SARS-CoV-2 organising pneumonia: Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19? *BMJ Open Respiratory Research*, Vol. 7. BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000724>
- Kosanović, T., Mišović, M., Djukić, V., Lalošević, M., Djordjević, M., & Rančić, N. (2021). CT appearance in the 330 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Serbia. *Vojnosanitetski Pregled*, 78(6), 642–650. <https://doi.org/10.2298/VSP200725125K>
- Lorente, J. A., Ballén-Barragán, A., Herrero, R., & Esteban, A. (2015, September 15). Acute respiratory distress syndrome: Does histology matter? *Critical Care*, Vol. 19. BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1022-6>
- Maniatis, N. A., & Orfanos, S. E. (n.d.). *The endothelium in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome*.
- Menter, T., Haslbauer, J. D., Nienhold, R., Savic, S., Hopfer, H., Deigendes, N., ... Tzankov, A. (2020). Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*, 77(2), 198–209. <https://doi.org/10.1111/his.14134>
- Navarro Conde, P., Alemany Monraval, P., Medina Medina, C., Jiménez Sánchez, A., Andrés Teruel, J. C., Ferrando Marco, J., ... Mayordomo Aranda, E. (2020). Autopsy findings from the first known death from Severe Acute Respiratory Syndrome SARS-CoV-2 in Spain. *Revista Espanola de Patologia*, 53(3), 188–192. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2020.04.002>
- Nugent, K., Dobbe, L., Rahman, R., Elmassry, M., & Paz, P. (2019, September 1). Lung morphology and surfactant function in cardiogenic pulmonary edema: A narrative review. *Journal of Thoracic Disease*, Vol. 11, pp. 4031–4038. AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.09.02>
- Otifi, H. M., & Adiga, B. K. (2022). Endothelial Dysfunction in Covid-19 Infection. In *Am J Med Sci* (Vol. 363). Retrieved from [www.amjmedsci.com](http://www.amjmedsci.com)
- Pascarella, G., Strumia, A., Piliago, C., Bruno, F., del Buono, R., Costa, F., ... Agrò, F. E. (2020, August 1). COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of Internal Medicine*, Vol. 288, pp. 192–206. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/joim.13091>
- Pelaia, C., Tinello, C., Vatrella, A., de Sarro, G., & Pelaia, G. (2020). Lung under attack by COVID-19-induced cytokine storm: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, Vol. 14. SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/1753466620933508>
- Rabaan, A. A., Al-Ahmed, S. H., Muhammad, J., Khan, A., Sule, A. A., Tirupathi, R., ... Dhama, K. (2021). Role of inflammatory cytokines in covid-19 patients: A review on molecular mechanisms, immune functions, immunopathology and immunomodulatory drugs to counter cytokine storm. *Vaccines*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/vaccines9050436>
- Sadeh Beigee, F., Pourabdollah Toutkaboni, M., Khalili, N., Nadji, S. A., Dorudinia, A., Rezaei, M., ... Rafieezadeh, A. (2020). Diffuse alveolar damage and thrombotic microangiopathy are the main histopathological findings in lung tissue biopsy samples of COVID-19 patients. *Pathology Research and Practice*, 216(10). <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153228>
- Schaller, T., Hirschbühl, K., Burkhardt, K., Braun, G., Trepel, M., Märkl, B., & Claus, R. (2020, June 23). Postmortem Examination of Patients with COVID-19. *JAMA - Journal of the American*

- Medical Association*, Vol. 323, pp. 2518–2520. American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8907>
- Suess, C., & Hausmann, R. (2020). Gross and histopathological pulmonary findings in a COVID-19 associated death during self-isolation. *International Journal of Legal Medicine*, 134(4), 1285–1290. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02319-8>
- Tombolini, A., & Scendon, R. (n.d.). *SARS-CoV-2-related deaths in routine forensic autopsy practice: histopathological patterns*. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02354-5/Published>
- Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., ... Moch, H. (2020, May 2). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, Vol. 395, pp. 1417–1418. Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A., & Angeli, F. (2020, June 1). The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Internal Medicine*, Vol. 76, pp. 14–20. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>
- Wartier, D. C., Duggan, M., & Kavanagh, B. P. (2005). Pulmonary Atelectasis A Pathogenic Perioperative Entity Etiology and Pathogenesis of Atelectasis. *Anesthesiology*, 102, 838–854.
- Zhang, X., Cai, H., Hu, J., Lian, J., Gu, J., Zhang, S., ... Yang, Y. (2020). Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.040>
- Zhao, L., Wang, X., Xiong, Y., Fan, Y., Zhou, Y., & Zhu, W. (2021). Correlation of autopsy pathological findings and imaging features from 9 fatal cases of COVID-19 pneumonia. *Medicine*, 100(12), e25232. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025232>