

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*^{1,2}. Epidemi COVID-19 pertama kali terjadi di Wuhan, China pada Desember 2019³. Kasus ini menyebar dengan cepat ke seluruh dunia. Pada tanggal 11 Maret 2020 akhirnya *World Health Organization (WHO)* menetapkan COVID-19 sebagai kasus pandemi⁴. Penyebab utama kematian pada infeksi SARS CoV-2 berhubungan dengan *cytokine storm* yang dimediasi oleh peningkatan sitokin proinflamasi yang berlebihan⁴⁻⁶. IL-6 yang merupakan kunci mediator dalam perkembangan *cytokine storm* pada kasus COVID-19⁷. Peningkatan kadar *C-reactive protein (CRP)* dan *Interleukin – 6 (IL-6)* merupakan faktor risiko *independent* untuk menilai tingkat keparahan COVID-19⁸. Sejauh ini kedua marker tersebut baru dikorelasikan dengan tingkat keparahan penyakit dan belum digunakan sebagai penentu prognostik pada pasien COVID-19.

Data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 22 Oktober 2020 menunjukkan bahwa kasus terkonfirmasi secara global sebanyak 41.104.946 dengan kasus meninggal 1.128.325 (2,7%). Angka kasus terkonfirmasi di Indonesia mencapai angka 377.541 pasien (14,26%) dari 2.647.094 orang yang diperiksa, kasus meninggal sebanyak 12.959 pasien (3,4%), kasus sembuh sebanyak 301.006 pasien (79,7%)⁹. Usia terbanyak pada kasus terkonfirmasi

adalah 31 - 45 tahun¹⁰. Biaya perawatan pada pasien COVID-19 mencapai Rp 184 juta per pasien hingga Rp 446 juta per pasien sesuai dengan tingkat keparahan penyakit. Rata – rata lama rawat inap pada pasien COVID-19 adalah 15,4 hari. Penyakit COVID-19 memberikan dampak yang besar bagi negara diantaranya sektor perekonomian, sosial, pariwisata, serta pendidikan¹¹. Individu yang terkena infeksi juga tidak dapat menghasilkan pendapatan, kecemasan, depresi dan kekhawatiran selama dirawat¹².

Setiap individu yang terinfeksi virus SARS-CoV-2 dapat menularkan 3.8 individu yang lain¹³. Transmisi penularan utama dari SARS-CoV-2 adalah lewat droplet dan kontak¹⁴. Beberapa cara pencegahan transmisi penularan diantaranya melakukan kebersihan tangan sesering mungkin, memakai masker dan melakukan *physical distancing*¹⁵. Manifestasi klinis infeksi virus SARS-CoV-2 bervariasi mulai dari gejala ringan (81%), pneumonia berat (14%), dan sebanyak 15 % berkembang menjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis, *Multi Organ Failure* (MOF) dan kematian⁵. Pasien dengan usia lanjut, laki – laki, merokok serta adanya riwayat komorbid (diabetes mellitus, hipertensi dan gagal jantung) memiliki risiko infeksi lebih tinggi menjadi kasus *severe* dibandingkan pada kasus yang *mild*^{6,16-18}.

SARS-CoV memasuki sel target melalui interaksi dengan reseptor ACE 2 sehingga memicu respon imun kompleks yang ditandai dengan aktivasi sel Th1 patogenik, CD14+, CD16+, monosit, makrofag, alveolar dan limfosit Th17. Sel sel tersebut melepaskan sejumlah besar sitokin dan kemokin yang menyebabkan *cytokine storm*^{19,20}. Peningkatan IL-6 menstimulasi respon imun

dan menginduksi *Cytokine Release Syndrome* (CRS), yang akhirnya terjadi ARDS dan MOF²¹. IL-6 yang diekspresikan berlebihan pada infeksi SARS-CoV-2 akibat disregulasi respon imun memicu badai sitokin sehingga menyebabkan kerusakan jaringan paru – paru dan menyebabkan progresifitas infeksi^{22,23}.

Penelitian meta-analisis terhadap 1426 pasien di China menunjukkan bahwa pasien dengan kadar IL-6 > 55 pg/mL memiliki risiko untuk terjadi *severe*, dan IL-6 > 80 pg/mL merupakan risiko tinggi untuk terjadi kematian²⁴. Penelitian meta-analisis Huang et al. 2020 terhadap 5350 pasien dari 25 studi menunjukkan bahwa peningkatan *C-reactive protein* (CRP) berhubungan dengan infeksi *severe* dan *outcome* yang buruk ($P < 0.001$)^{25,26}. Studi di USA juga menunjukkan bahwa nilai marker IL-6 > 60 pg/mL dan CRP > 90 mg/l secara statistik signifikan dan independent terkait kemungkinan lebih tinggi terjadi perburukan klinis dan kematian²⁷. Sejalan dengan penelitian Herold et al pada 89 pasien COVID-19 di Munich, Jerman juga menunjukkan bahwa CRP > 97 mg/L dan kadar IL-6 > 80 pg/mL, keduanya berhubungan dengan risiko tinggi terjadi gagal nafas serta merupakan faktor prediktif kuat kebutuhan ventilasi mekanik²⁸.

Proliferasi sel *innate* dan adaptif sangat dipengaruhi oleh IL-6, dimana IL-6 mengaktivasi jalur *Janus kinase/signal transducers and activators of transcription* (JAK/STAT3) dan memicu transkripsi gen yang berhubungan dengan sinyal seluler termasuk sitokin, reseptor, adaptor protein dan protein kinase³. Peningkatan kadar IL-6 berkorelasi positif dengan peningkatan

replikasi virus dan persistensi infeksi virus²⁹. IL-6 juga menstimulasi produksi CRP pada liver melalui aktivasi JAK¹³. CRP adalah protein reaktif fase akut yang meningkat sebagai respon inflamasi serta mempunyai peran penting perlindungan terhadap infeksi^{8,30}. CRP mengaktifkan komplemen dan meningkatkan fagositosis yang dapat digunakan untuk diagnosis dini pneumonia pada pasien dengan infeksi paru berat²⁶. Biomarker inflamasi yang sudah dilaporkan pada laporan kasus COVID-19 di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR), ferritin, *Lactate Dehydrogenase* (LDH), *erythrocyte sedimentation rate* (ESR), *Procalcitonin*, *C-reactive protein* (CRP) serta penurunan *Absolute Lymphocyte Count* (ALC)³¹⁻³³. Beberapa tatalaksana pada pasien COVID-19 mulai dari isolasi, terapi non farmakologi, terapi farmakologi dan terapi tambahan seperti anti IL-6, anti IL-1, *Plasma Konvalescent*, dan *Mesenchymal Stem Cell*^{34,35}. Pasien *severe* COVID-19 dinyatakan selesai isolasi setelah menjalani perawatan di ruang isolasi selama 10 hari sejak onset ditambah minimal 3 hari tanpa menunjukkan gejala demam serta gangguan pernapasan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis apakah IL-6 dan CRP saat pertama masuk rumah sakit dapat digunakan sebagai faktor prognostik pasien *severe* COVID-19, sehingga dapat menentukan *outcome* pasien pada saat selesai masa perawatan.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah IL-6 dan CRP saat pertama masuk rumah sakit dapat digunakan sebagai faktor prognostik terhadap *outcome* pasien *severe* COVID-19 pada saat selesai masa perawatan ?

1.3 Tujuan Penelitian

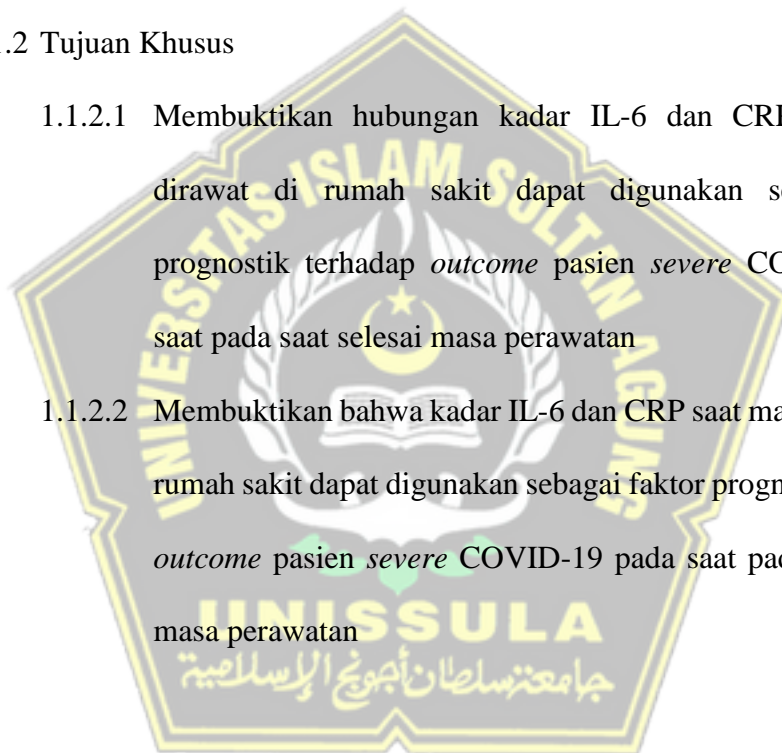
1.1.1 Tujuan Umum

Mengetahui bahwa kadar IL-6 dan CRP saat masuk dirawat di rumah sakit dapat digunakan sebagai faktor prognostik terhadap *outcome* pasien *severe* COVID-19 pada saat pada saat selesai masa perawatan.

1.1.2 Tujuan Khusus

1.1.2.1 Membuktikan hubungan kadar IL-6 dan CRP saat masuk dirawat di rumah sakit dapat digunakan sebagai faktor prognostik terhadap *outcome* pasien *severe* COVID-19 pada saat pada saat selesai masa perawatan

1.1.2.2 Membuktikan bahwa kadar IL-6 dan CRP saat masuk dirawat di rumah sakit dapat digunakan sebagai faktor prognostik terhadap *outcome* pasien *severe* COVID-19 pada saat pada saat selesai masa perawatan



1.4 Originalitas Penelitian

No	Peneliti	Penelitian	Hasil
1	Herold, Tobias., et al. 2020	<i>Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19</i> <i>Journal American Academy of Allergy, Asthma & Immunology</i> Tempat Penelitian : Jerman Desain penelitian : Cohort Jumlah sampel : 89 pasien	Kadar IL-6 > 80 pg/mL dan Kadar CRP > 97 mg/L keduanya merupakan faktor prediktif terjadinya gagal nafas dan kebutuhan ventilasi mekanik Saran penelitian : IL-6 atau CRP dapat digunakan sebagai <i>guidance</i> eskalasi terapi pada pasien COVID-19
2	Liu, Fang., et al. 2020	<i>Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19</i> <i>Journal of Clinical Virology</i> Tempat Penelitian : China Desain penelitian :retrospektif Jumlah Sampel : 140 pasien	Kadar IL-6, CRP, PCT signifikan lebih tinggi pada kelompok severe dibandingkan pada kelompok mild. Model hazard proporsional Cox menunjukkan jika IL-6 dan CRP merupakan factor independent untuk memprediksi keparahan pasien COVID-19. Pasien dengan IL-6 > 32.1 pg/mL atau CRP > 41.8 mg/L lebih mungkin mengalami komplikasi yang parah.
3	Zhu, Z.,et al. 2020	<i>Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019</i> <i>International Journal of Infectious Diseases</i> Tempat Penelitian : China Desain Penelitian : retrospektif Jumlah Sampel : 127 pasien	Penelitian menunjukkan bahwa tingginya kadar IL-6, CRP dan hipertensi merupakan faktor risiko <i>independent</i> untuk menilai tingkat keparahan pasien COVID-19. IL-6 juga mempunyai peranan untuk memonitoring kasus yang <i>severe</i> COVID-19. Keterbatasan penelitian : sampel terlalu sedikit terutama pada kelompok yang <i>severe, single-center</i>

No	Peneliti	Penelitian	Hasil
4	Jurado, Aurora., et al. 2020	<i>COVID-19: age, Interleukin-6, C-reactive protein, and lymphocytes as key clues from a multicentre retrospective study</i> <i>Journal Immunity & Ageing</i> Tempat Penelitian : <i>Spanish</i> Desain penelitian : <i>Cohort</i> Jumlah sampel : 584 pasien, multi-center	Umur adalah penentu utama untuk semua komorbid risiko COVID-19 seperti hipertensi, diabetes atau dislipidemia. Tingginya keparahan COVID-19 secara signifikan berhubungan dengan tingginya kadar IL-6, CRP, Ferritin, D-dimer, LDH, Leukosit, dan <i>neutrofil count</i> tetapi berbanding terbalik dengan persentase dan jumlah limfosit
5	Chen., et al. 2020	<i>Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China</i> <i>Journal Allergy Clinical Immunology</i> Desain penelitian : <i>Cohort</i> Jumlah sampel : 548 pasien	Kadar IL-6, PCT, D-dimer, protein amiloid A dan CRP menunjukkan tren yang stabil atau menurun saat perawatan pada kelompok <i>survivor</i> dibandingkan <i>non survivor</i> . Peningkatan IL-6 berhubungan dengan <i>outcome</i> yang fatal.
6	Ayanian., et al. 2020	<i>The association between biomarker and clinical outcomes in novel coronavirus pneumonia in a US cohort</i> <i>Journal Biomarker in Medicine</i> Tempat Penelitian : <i>USA</i> Desain penelitian : <i>retrospektif</i> Jumlah sampel : 299 pasien	Nilai marker inflamasi dan koagulopati (IL-6 > 60 pg/mL, ferritin > 450 ng/ml, CRP > 90 mg/l, dan LDH 1200 unit/l) secara statistik signifikan dan independent terkait kemungkinan lebih tinggi terjadi perburukan klinis dan kematian

Perbedaan dengan penelitian sebelumnya adalah populasi yang digunakan adalah sampel pasien COVID-19 dengan derajat *severe, single center* di RS Islam Sultan Agung, pasien dilakukan perawatan dan terapi yang sesuai *clinical pathway* untuk pasien COVID-19 derajat *severe*.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

- a. Sebagai informasi tambahan tentang peranan biomarker inflamasi dalam patogenesis infeksi SARS-CoV-2
- b. Sebagai informasi untuk *approach treatment* pada pasien COVID-19

1.5.2 Manfaat Praktis

Upaya untuk menentukan prognosis pasien COVID-19 dengan menggunakan marker IL-6 dan CRP

