

**ANALISIS KADAR C-REACTIVE PROTEIN (CRP) DAN
INTERLEUKIN-6 (IL-6) BERDASARKAN KOMORBID
DAN LAMA PERAWATAN PADA PASIEN COVID-19
YANG BERAKHIR DENGAN KEMATIAN**

*ANALYSIS OF C-REACTIVE PROTEIN (CRP) AND
INTERLEUKIN-6 (IL-6) LEVELS BASED ON COMORBIDITIES
AND LENGTH OF TREATMENT IN COVID-19 PATIENTS
WHO ENDED UP IN DEATH*



dr. INDRAYATY A.R.

C095182001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
ILMU KEDOKTERAN FORENSIK DAN MEDIKOLEGAL
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

KARYA AKHIR (TESIS)

**ANALISIS KADAR C-REACTIVE PROTEIN (CRP)
DAN INTERLEUKIN-6 (IL-6) BERDASARKAN
KOMORBID DAN LAMA PERAWATAN PADA PASIEN
COVID-19 YANG BERAKHIR DENGAN KEMATIAN**

*ANALYSIS OF C-REACTIVE PROTEIN (CRP) AND
INTERLEUKIN-6 (IL-6) LEVELS BASED ON COMORBIDITIES
AND LENGTH OF TREATMENT IN COVID-19 PATIENTS
WHO ENDED UP IN DEATH*

Sebagai Salah Satu Syarat Menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis
Dan Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi
Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal

Disusun dan diajukan oleh

dr. INDRAYATY A.R.
(C095182001)

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
ILMU KEDOKTERAN FORENSIK DAN MEDIKOLEGAL
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN (KARYA AKHIR)
ANALISIS KADAR C-REACTIVE PROTEIN (CRP) DAN
INTERLEUKIN-6 (IL-6) BERDASARKAN KOMORBID DAN
LAMA PERAWATAN PADA PASIEN COVID-19 YANG
BERAKHIR DENGAN KEMATIAN

Disusun dan diajukan oleh:

INDRAYATY A.R.

Nomor pokok : C095182001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Forensik
dan Medikolegal Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 23 Juni 2022

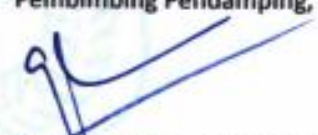
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

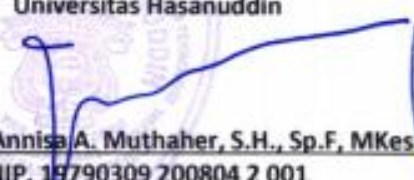
Pembimbing Pendamping,



dr. Gunawan Arsyadi, Sp.PA(K), Sp.F
NIP. 130359351


Dr.dr. Gator S. Lawrence, Sp.PA(K), Sp.F,
DFM, M.Sc, FESC
NIP. 19600411 199002 1 001

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Forensik
dan Medikolegal Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Hj. Annisa A. Muthaher, S.H., Sp.F, MKes.
NIP. 19790309 200804 2 001


Prof. Dr. Dr. Haerani Rasyid, Sp.PD, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Indrayaty A.R.
Nomor mahasiswa : C095182001
Program studi : Pendidikan Dokter Spesialis Forensik dan
Medikolegal

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis yang berjudul :

**“ANALISIS KADAR C-REACTIVE PROTEIN (CRP)
DAN INTERLEUKIN-6 (IL-6) BERDASARKAN KOMORBID
DAN LAMA PERAWATAN PADA PASIEN COVID-19 YANG
BERAKHIR DENGAN KEMATIAN”**

Adalah karya saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah Tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diterbitkan sebelumnya, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 23 Juni 2022

Yang menyatakan,

Indrayaty A.R.

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan limpahan kasih karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul :

” ANALISIS KADAR C-REACTIVE PROTEIN (CRP) DAN INTERLEUKIN-6 (IL-6) BERDASARKAN KOMORBID DAN LAMA PERAWATAN PADA PASIEN COVID-19 YANG BERAKHIR DENGAN KEMATIAN ” sebagai salah satu persyaratan yang harus dipenuhi dalam Pendidikan Dokter Spesialis Forensik dan Medikolegal.

Penulis menyadari bahwa Tesis ini masih belum sempurna dan masih memiliki banyak kekurangan. Oleh sebab itu, penulis dengan segala kerendahan hati sangat mengharapkan masukan dan koreksi dari berbagai pihak. Penulis juga menyadari bahwa Tesis ini dapat terselesaikan karena adanya bantuan dan partisipasi dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Gunawan Arsyadi, Sp.PA(K), Sp.F selaku Pembimbing Utama dan Dr. dr. Gatot S. Lawrence, Sp.PA(K), Sp.F, DFM, M.Sc., FESC sebagai Pembimbing Anggota, dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D sebagai Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA, DFM sebagai Anggota Tim Penilai, dr. Djumadi Achmad, Sp.PA(K), Sp.F sebagai Anggota Tim Penilai, dan Dr. dr. Berti J. Nelwan, MKes, Sp.PA(K), Sp.F, DFM sebagai Anggota Tim Penilai yang telah banyak memberikan saran dan bimbingan sejak masa penelitian hingga seminar akhir penelitian ini terlaksana.

Penulis juga hendak menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ketua Departemen Ilmu Forensik dan Medikolegal, dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA, DFM, dan Sekretaris Departemen dr. Hj. Afriani Early, Sp.FM, S.H., guru kami yang telah membimbing, mengajar, dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
2. Ketua Program Studi Ilmu Forensik dan Medikolegal, Dr. dr. Hj. Annisa A. Muthaher, S.H., Sp.F, M.Kes., guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat, dan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.
3. Penasehat Akademik penulis, dr. Gunawan Arsyadi, Sp.PA(K), Sp.F, guru yang senantiasa memberi ilmu, arahan, masukan, dan semangat kepada penulis dalam menjalani pendidikan dokter spesialis obsteri & ginekologi.
4. Staf pengajar di Departemen Forensik dan Medikolegal yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan Tesis ini.
5. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal yang telah banyak berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan, dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian Tesis ini, serta dr. Dzul Ikram (PPDS Patologi Anatomi) yang senantiasa membantu dalam penyusunan dan penyelesaian hasil penelitian ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang sangat berharga selama masa pendidikan penulis dan semoga rasa persaudaraan tersebut dapat terus terjaga.
6. Pegawai Administrasi Departemen dan Prodi Forensik & Medikolegal, Ibu Kartini dan Ibu Arinil Haq, S.Psi yang senantiasa memberikan bantuan dalam pengurusan administrasi dan berkas selama penulis menjalani Pendidikan sampai pada penyusunan Tesis ini.
7. Seluruh staf di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin dan Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo yang senantiasa memberikan bantuan selama penulis melakukan penelitian di rumah sakit.

8. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada orang tua saya tercinta, Ayahanda Abdul Rakib, A.Ma., dan Ibunda Almarhumah Nur Intan (semoga beliau mendapatkan tempat tertinggi di sisi Allah SWT) serta Ibunda Andi Kurniati atas kasih sayang, kesabaran, jerih payah, dan dukungan kepada penulis. Terima kasih kepada saudara-saudara saya, sahabat-sahabat saya yang telah banyak memberikan dukungan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan doa yang tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Khususnya kepada suami saya H. Darwis, S.E. dan anak-anak saya Muh. Dzaki Alfatih Mario dan Muh. Rifqi Alfarabi Mario, atas kasih sayang, pengorbanan, pengertian, dan kesabaran saat mendampingi selama masa pendidikan.

Akhir kata, tak lupa penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak terutama guru-guru kami dan teman-teman residen selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangsih bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal dimasa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian dan ketulusan kita. Amin.

Makassar, 23 Juni 2022

Indrayaty A.R.

ABSTRAK

Analisis Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) berdasarkan Komorbid dan Lama Perawatan pada Pasien Covid-19 yang Berakhir dengan Kematian

Indrayaty A.R., Gunawan Arsyadi, Gatot Susilo Lawrence, Joko Hendarto, Muhammad Husni Cangara, Djumadi Achmad, Berti Julian Nelwan, Annisa Anwar Muthaher, Afriani Early, Jerny Dase, Denny Mathius.

Pendahuluan : Covid -19 adalah β coronavirus baru yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2. Pada pasien Covid-19 yang parah dengan komplikasi mengungkapkan adanya pneumonia dengan karakteristik abnormal, sindrom distress pernapasan akut, kerusakan jantung akut, badai sitokin, bahkan kematian. Pasien dengan usia lanjut dan orang-orang yang sedari awal telah memiliki penyakit seperti hipertensi dan diabetes melitus, mempunyai resiko yang lebih tinggi terhadap tingkat keparahan dari Covid-19. **Tujuan** : Penelitian ini yaitu untuk menganalisis kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) berdasarkan komorbid dan lama perawatan pada pasien Covid-19 yang meninggal. **Metode** : Penelitian ini merupakan penelitian Observasional Analitik dengan rancangan penelitian Retrospektif dengan memakai data Rekam Medis pasien Covid-19 yang masuk ke Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin dan Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo pada bulan Januari sampai Desember 2021 yang meninggal dengan total sampel 33 data pasien. Data yang memenuhi kriteria akan dicatat dan dianalisis. Data dianalisis dengan uji Chi-Square/ Fisher's Exact dan uji Spearman Rho dengan menggunakan software SPSS 25. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. **Hasil** : Median Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) ditemukan lebih rendah pada pasien Covid-19 yang meninggal tanpa komorbid 36,1 (0,2-339) dan 81(15,92-714,6) dibandingkan pasien Covid-19 yang meninggal disertai komorbid 100,45 (2,5-348,6) dan 106,85 (10-5000). Perbedaan ini signifikan secara statistik ($p=0,022$) dan ($p=0,039$). Median Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) lebih rendah pada pasien dengan lama perawatan ≤ 14 hari 70,9 (0,2-348,6) dan 104,7 (15,92-2905) dibandingkan pasien dengan lama perawatan > 14 hari 101 (11,2-311,4) dan 67,89 (10-5000). Perbedaan ini signifikan secara statistik ($p=0,017$) dan ($p=0,049$). Terdapat hubungan signifikan antara kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) dengan komorbid ($p=0,05$). Terdapat hubungan signifikan antara kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) dengan lama perawatan ($p=0,04$). **Saran** : Perlu dilakukan pengambilan darah secara serial dan sistematis di semua pasien Covid-19 di rumah sakit. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan membandingkan pasien Covid-19 yang sembuh (hidup) dan yang meninggal, serta menggunakan sitokin lain sebagai pembanding.

Kata kunci : C-Reactive Protein, Badai Sitokin, Interleukin-6

ABSTRACT

Preface : Covid-19 is a new coronavirus caused by infection with SARS-CoV-2. In severe Covid-19 patients with complications revealing pneumonia with abnormal characteristics, acute respiratory distress syndrome, acute heart damage, cytokine storm, and even death. Elderly patients and people who have pre-existing diseases such as hypertension and diabetes mellitus have a higher risk for the severity of Covid-19. **Objective** : The purpose of this study was to analyze levels of C-Reactive Protein (CRP) and Interleukin-6 (IL-6) based on comorbidities and length of stay in Covid-19 patients who died. **Method** : This study is an Analytical Observational study with a retrospective research design using Medical Record data of Covid-19 patients who entered the Hasanuddin University Teaching Hospital and Wahidin Sudirohusodo Hospital from January to December 2021 who died with a total sample of 33 patient data. Data that meets the criteria will be recorded and analyzed. Data were analyzed by Chi-Square/Fisher's Exact test and Spearman Rho test using SPSS 25 software. P value <0.05 was considered statistically significant. **Results** : Median levels of C-Reactive Protein (CRP) and Interleukin-6 (IL-6) were found to be lower in Covid-19 patients who died without comorbidities 36.1 (0.2-339) and 81 (15.92-714.6) compared to Covid-19 patients who died with comorbidities of 100.45 (2.5-348.6) and 106.85 (10-5000). This difference was statistically significant ($p=0.022$) and ($p=0.039$). Median levels of C-Reactive Protein (CRP) and Interleukin-6 (IL-6) were lower in patients with length of stay 14 days 70.9 (0.2-348.6) and 104.7 (15.92-2905) compared to patients with length of stay > 14 days 101 (11,2-311.4) and 67,89 (10-5000). This difference was statistically significant ($p=0.017$) and ($p=0.049$). There was a significant relationship between levels of C-Reactive Protein (CRP) and Interleukin-6 (IL-6) with comorbidities ($p=0.05$). There was a significant relationship between levels of C-Reactive Protein (CRP) and Interleukin-6 (IL-6) and length of treatment ($p=0.04$). **Suggestion** : It is necessary to carry out serial and systematic blood draws in all Covid-19 patients in hospitals. Further research is needed to compare Covid-19 patients who recovered (living patient) and those who died, and using other cytokines as a comparison.

Keywords : *C-Reactive Protein, Cytokine Storm, Interleukin-6*

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	4
I.3 Tujuan Penelitian.....	4
I.3.1 Tujuan Umum.....	4
I.3.2 Tujuan Khusus.....	5
I.4 Manfaat Penelitian.....	6
I.5 Hipotesis Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
II.1 Tinjauan Pustaka.....	9
II.1 Coronavirus Disease 19 (Covid-19).....	9
II.1.1 C-Reactive Protein (CRP) pada Covid-19.....	12
II.1.2 Interleukin 6 (IL-6) pada Covid-19.....	20
II.1.3 Komorbid Hipertensi dan Diabetes Melitus pada Covid 19.....	23
II.1.4 Patofisiologi dan Badai Sitokin pada Covid-19.....	27

II.1.5	Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 1 (Il-1), TNF- α , Sitokin Yang di Sekresi Dalam Mekanisme Badai Sitokin Pada Covid-19.....	34
II.1.6	Aspek Forensik & Medikolegal di Era Covid-19.....	37
II.2	Kerangka Teori.....	40
BAB III KERANGKA KONSEP.....		41
BAB IV METODE PENELITIAN.....		42
IV.1	Rancangan Penelitian.....	42
IV.2	Waktu dan Lokasi Penelitian.....	42
IV.3	Materi Penelitian.....	42
V.3.1	Populasi Penelitian.....	42
IV.3.2	Sampel Penelitian.....	42
IV.3.3	Besar Sampel.....	43
IV.3.4	Cara Pengambilan Sampel.....	44
IV.4	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	44
IV.4.1	Variabel Bebas.....	44
IV.4.2	Variabel Tergantung.....	44
IV.5	Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	44
IV.5.1	Definisi Operasional.....	44
IV.5.2	Kriteria Obyektif.....	46
IV.6	Cara Kerja.....	47
IV.6.1	Alokasi Subyek.....	47
IV.6.2	Cara Penelitian.....	48
IV.7	Alur Penelitian.....	50
IV.8	Pengolahan dan Analisis Data.....	51
IV.9	Persetujuan Penelitian dan Kelayakan Etik.....	51
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....		52
V.1	Hasil Penelitian dan Analisis Data.....	52
V.1.1	Karakteristik Sampel Penelitian.....	52

V.1.2 Analisis Perbandingan C-Reactive Protein (CRP) berdasarkan Status Komorbid : Antara pasien Tanpa Komorbid dengan pasien Hipertensi pada Pasien Covid-19 yang meninggal.....	53
V.1.3 Analisis Perbandingan C-Reactive Protein (CRP) berdasarkan Status Komorbid : Antara pasien Tanpa Komorbid dengan pasien Hipertensi + Diabetes Melitus pada Pasien Covid-19 yang meninggal.....	54
V.1.4 Analisis Perbandingan C-Reactive Protein (CRP) berdasarkan Status Komorbid : Antara pasien Hipertensi dengan pasien Hipertensi + Diabetes Melitus pada Pasien Covid-19 yang meninggal.....	55
V.1.5 Analisis Perbandingan C-Reactive Protein (CRP) berdasarkan Ada/ Tidak Ada Komorbid : Antara pasien Tanpa Komorbid dengan pasien disertai Komorbid pada Pasien Covid-19 yang meninggal.....	56
V.1.6 Analisis Perbandingan C-Reactive Protein (CRP) berdasarkan Lama Perawatan : Antara pasien \leq 14 hari dengan pasien $>$ 14 hari pada Pasien Covid-19 yang meninggal.....	57
V.1.7 Analisis Perbandingan Interleukin-6 (IL-6) berdasarkan Status Komorbid : Antara pasien Tanpa Komorbid dengan pasien Hipertensi pada Pasien Covid-19 yang meninggal.....	58
V.1.8 Analisis Perbandingan Interleukin-6 (IL-6) berdasarkan Status Komorbid : Antara pasien Tanpa Komorbid dengan pasien Hipertensi + Diabetes Melitus pada Pasien Covid-19 yang meninggal.....	59
V.1.9 Analisis Perbandingan Interleukin-6 (IL-6) berdasarkan Status Komorbid : Antara pasien Hipertensi dengan pasien Hipertensi + Diabetes Melitus pada Pasien Covid-19 yang meninggal.....	60
V.1.10 Analisis Perbandingan Interleukin-6 (IL-6) berdasarkan Ada/ Tidak Ada Komorbid : Antara pasien Tanpa Komorbid dengan pasien disertai Komorbid pada Pasien Covid-19 yang meninggal.....	61
V.1.11 Analisis Perbandingan Interleukin-6 (IL-6) berdasarkan Lama Perawatan : Antara pasien \leq 14 hari dengan pasien $>$ 14 hari pada Pasien Covid-19 yang meninggal.....	62
V.1.12 Analisis Hubungan antara Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) dengan Status Komorbid (Tanpa Komorbid, Hipertensi, Hipertensi + Diabetes Melitus) pada Pasien Covid-19 yang meninggal.....	63
V.1.13 Analisis Hubungan antara Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) dengan Ada/ Tidak Ada Komorbid (Tanpa Komorbid, Disertai Komorbid) pada Pasien Covid-19 yang meninggal.....	65

V.1.14 Analisis Hubungan antara Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) dengan Lama Perawatan (≤ 14 hari, > 14 hari) pada Pasien Covid-19 yang meninggal.....	66
V.2 Pembahasan.....	66
V.3 Keterbatasan dan Kelemahan Penelitian.....	82
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	83
VI.1 Kesimpulan.....	83
VI.2 Saran.....	83
DAFTAR PUSTAKA.....	84
LAMPIRAN.....	90

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Karakteristik Sampel Penelitian.....	53
Tabel 2.	Perbandingan CRP berdasarkan Status Komorbid (Tanpa Komorbid, Hipertensi).....	54
Tabel 3.	Perbandingan CRP berdasarkan Status Komorbid (Tanpa Komorbid, Hipertensi + Diabetes Melitus).....	55
Tabel 4.	Perbandingan CRP berdasarkan Status Komorbid (Hipertensi, Hipertensi Diabetes Melitus).....	56
Tabel 5.	Perbandingan CRP berdasarkan Ada/ Tidak Ada Komorbid (Tanpa Komorbid, Disertai Komorbid).....	57
Tabel 6.	Perbandingan CRP berdasarkan Lama Perawatan (≤ 14 hari, > 14 hari)...	58
Tabel 7.	Perbandingan IL-6 berdasarkan Status Komorbid (Tanpa Komorbid, Hipertensi).....	59
Tabel 8.	Perbandingan IL-6 berdasarkan Status Komorbid (Tanpa Komorbid, Hipertensi + Diabetes Melitus).....	60
Tabel 9.	Perbandingan IL-6 berdasarkan Status Komorbid (Hipertensi, Hipertensi Diabetes Melitus).....	61
Tabel 10.	Perbandingan IL-6 berdasarkan Ada/ Tidak Ada Komorbid (Tanpa Komorbid, Disertai Komorbid).....	62
Tabel 11.	Perbandingan IL-6 berdasarkan Lama Perawatan (≤ 14 hari, > 14 hari)...	63
Tabel 12.	Hubungan antara Kadar CRP dan IL-6 dengan Status Komorbid.....	65
Tabel 13.	Hubungan antara Kadar CRP dan IL-6 dengan Ada/Tidak ada Komorbid..	65
Tabel 14.	Hubungan antara Kadar CRP dan IL-6 dengan Lama Perawatan.....	66

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Struktur Virus Covid-19.....	10
Gambar 2.	Proses pembentukan CRP.....	15
Gambar 3.	CRP pada Atherosklerosis.....	16
Gambar 4.	Mekanisme meningkatnya protein fase akut.....	17
Gambar 5.	Mekanisme peningkatan CRP pada infeksi virus.....	18
Gambar 6.	Mekanisme peningkatan CRP pada Covid-19.....	19
Gambar 7.	Fungsi Interleukin-6 dalam Sistem Imunitas.....	21
Gambar 8.	Mekanisme Cedera Paru yang diinduksi oleh Coronavirus pada pasien Hipertensi.....	25
Gambar 9.	Badai Sitokin.....	31
Diagram 1.	CRP pada Keparahan Covid-19.....	20
Diagram 2.	Distribusi data CRP.....	63
Diagram 3.	Distribusi data IL-6.....	64

DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: Angiotensin Coverting Enzyme 2
APTT	: Activated Partial Thromboplastin Time
ARB	: Angiotensin 2 Reseptor Blocker
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
CSS	: Cytokine Storm Syndrome
CFR	: Case Fatality Rate
Covid-19	: Coronavirus Disease 2019
CRP	: C-Reaktif Protein
CRS	: Cytokine Release Syndrome
HCoV	: Human Coronavirus
IL-1	: Interleukin-1
IL-2	: Interleukin-2
IL-6	: Interleukin-6
IL-8	: Interleukin-8
ISPA	: Infeksi Saluran Pernapasan Akut
LDH	: Laktat Dehidrogenase
LED	: Laju Endap Darah
MERS	: Middle East Respiratory Syndrome
MOF	: Multiple Organ Failure
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PRR	: Pattern Recognition Receptor
PT	: Prothrombin Time
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome 2
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor alpha
TNF-β	: Tumor Necrosis Factor beta
WHO	: Wolrd Health Organization

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	: Foto Kegiatan Penelitian.....	90
Lampiran 2	: Tabulasi Data.....	92
Lampiran 3	: Hasil SPSS Data Penelitian.....	94
Lampiran 4	: Rekomendasi Persetujuan Etik.....	112
Lampiran 5	: Biodata Peneliti Utama.....	113

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Virus corona adalah termasuk keluarga besar dari virus yang menyebabkan sindrom pernapasan Timur Tengah (MERS) dan severe acute respiratory syndrome (SARS) yang terdapat pada manusia. Sedangkan virus corona ini ada juga yang beredar pada hewan, termasuk unta, kucing, dan kelelawar. Wabah virus corona ini pertama kali muncul di Wuhan China pada tahun 2019 yang kemudian menyebabkan pandemi, yang juga merupakan virus corona strain baru yang sebelumnya tidak diidentifikasi menyebabkan penyakit pada manusia. WHO menetapkan penyakit ini sebagai Covid-19 dan virus yang menyebabkannya adalah SARS-Cov-2. Penularan Covid-19 dapat terjadi melalui pernapasan tetesan langsung (menghirup tetesan dari batuk atau bersin), atau tidak langsung melalui permukaan yang terkontaminasi. **(Parekh et al., 2020)** . Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organization*) pada tanggal 30 Januari 2020 mendeklarasikan adanya darurat kesehatan global yang diakibatkan oleh SARS-CoV2. Oleh karena progresivitas penyakit ini semakin cepat dan jumlah pasien yang terpapar semakin banyak, semenjak 11 Maret 2020 oleh WHO keadaan darurat kesehatan global ini ditetapkan menjadi sebuah pandemik. **(Qin C et al., 2020)**

Virus SARS-Cov-2 (Covid -19) memiliki kemampuan untuk berkembang dengan cepat. Dari infeksi yang tidak bergejala atau gejala ringan menjadi pneumonia yang fatal atau Sindrom Gangguan Pernapasan Akut. SARS-Cov-2 (Covid-19) terutama ditularkan melalui tetesan pernapasan, aerosol, dan kontak, oleh karena itu jika ada pasien di luar rumah sakit yang mengalami henti jantung yang terjangkit Covid-19, maka akan terjadi resiko infeksi kepada tenaga medis yang melakukan

resusitasi, juga kepada personel yang terlibat prosedur postmortem seperti polisi, pemeriksa kematian, petugas forensik, dan petugas keamanan. Saat ini gold standar diagnosis Covid-19 adalah PCR (Polymerase Chain Reaction) dari spesimen saluran pernapasan. Untuk mengurangi resiko terinfeksi Covid-19 pada petugas postmortem maka dilakukan uji PCR kepada mereka. **(Nakamura et al., 2021)**

Infeksi Covid-19 pada tubuh menimbulkan respon inflamasi yang agresif dengan pelepasan sejumlah besar sitokin proinflamasi yang dikenal sebagai “Badai Sitokin”. **(Ragab et al., 2020)** Sebuah studi dari Wuhan, Cina mengungkapkan penyelidikan beberapa sitokin dalam serum pada total 41 pasien dengan diagnosis Covid-19 yang dikonfirmasi, menghasilkan IL2 (Interleukin), IL-6, IL10, TNF α (Tumour Necrosis Factor alpha) yang menunjukkan bahwa badai sitokin ini terkait dengan tingkat keparahan penyakit. **(Parekh et al., 2020)**

Pada penelitian ini dilakukan analisis terhadap dinamika C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) dimana Interleukin-6 (IL-6) ini merupakan salah satu sitokin yang ditemukan terkait “Badai Sitokin” pada pasien Covid-19. Meluasnya prevalensi penyakit coronavirus-2019 (Covid-19) yang disebabkan oleh infeksi sindrom pernapasan coronavirus 2 (SARS-CoV-2), telah mengakibatkan keadaan darurat kesehatan masyarakat global. Namun, tidak ada biomarker yang sensitif untuk memprediksi prognosis penyakit pasien Covid-19. Di sini, kami meneliti C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) sebagai biomarker untuk memprediksi mortalitas dari pasien Covid-19.

Karena penularan SARS-CoV-2 yang cepat, peran pengujian diagnostik bergantung pada jenis pengujian yang tersedia, sumber daya yang diperlukan untuk pengujian, dan waktu untuk memperoleh hasil. Dengan kata lain, identifikasi cepat

kasus yang dicurigai tetap menjadi prioritas untuk mencegah penyebaran nosokomial dengan penularan komunitas berikutnya. **(Connor et al., 2020)** Penerapan uji diagnostik Covid-19 sangat bervariasi di seluruh dunia. Parameter laboratorium yang paling sering terganggu termasuk waktu protrombin (PT) yang memanjang dan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT). Ini diikuti oleh penurunan keduanya karena koagulopati, peningkatan fibrinogen, peningkatan jumlah trombosit, peningkatan kadar D-dimer, dan peningkatan Protein C-Reaktif Protein. **(Connor et al., 2020)**

Penelitian *Bin et al* terhadap risiko kematian yang dikaitkan dengan jumlah WBC saat masuk rumah sakit, menunjukkan bahwa pasien dengan jumlah WBC yang lebih tinggi memiliki kemungkinan kematian yang jauh lebih tinggi. Faktor risiko yang mempengaruhi kematian masih belum jelas hingga saat ini. Sistem kekebalan sangat penting untuk mengendalikan dan menghilangkan infeksi Corona-Virus. Namun demikian, berbagai penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan Covid-19 yang parah mungkin memiliki sindrom badai sitokin. Pasien Covid-19 dengan respons imun yang tidak sesuai, dapat mengakibatkan imunopatologi dan kematian. **(Zhu B et al., 2021)**

Interleukin 6 (IL-6) adalah sitokin pro-inflamasi yang kuat, yang menginduksi ekspresi gen faktor jaringan dalam sel endotel dan monosit, sintesis fibrinogen, dan produksi trombosit, tanpa mempengaruhi fibrinolisis. IL-6 berfungsi sebagai mediator untuk pemberitahuan terjadinya beberapa peristiwa yang muncul dan juga mengeluarkan sinyal peringatan jika terjadi kerusakan di jaringan. Pada penelitian Ranucci, semua pasien mengalami peningkatan nilai IL-6, dan ada hubungan yang jelas antara IL-6 dan kadar fibrinogen. Ini menunjukkan hubungan antara inflamasi dan perubahan prokoagulan. Analisis paralel mengungkapkan peningkatan IL-6 terkait dengan peningkatan mortalitas pada pasien Covid-19. **(Ranucci M et al., 2020)**

Hipertensi adalah komorbiditas yang paling umum (32,7%), disusul Diabetes Melitus dan Penyakit Kardiovaskuler. Corona Virus masuk ke dalam sel targetnya melalui interaksi dengan reseptor seluler fungsional yaitu ACE 2 (Angiotensin Converting Enzym 2). ACE 2 ini di ekspresikan pada epitel alveolar, sel endotel vaskuler, sel epitel usus, kardiomyosit dan sel tubulus proximal ginjal. Secara fungsional ACE 2 adalah keluarga dari ACE yang berfungsi mengnonaktifkan angiotensin dan menghasilkan angiotensin 1-7 dimana angiotensin 1-7 ini bersifat vasodilator kuat. (*Gao et al., 2021*)

Berdasarkan hal ini, maka peneliti menganalisa Bagaimana Analisis Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) berdasarkan Status Komorbid (Tanpa Komorbid, Hipertensi, Hipertensi + Diabetes Melitus) dan lama perawatan pada pasien Covid-19 yang meninggal.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada pendahuluan, dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana Analisis Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) berdasarkan Komorbid dan Lama Perawatan pada pasien Covid-19 yang meninggal ?
2. Bagaimana Hubungan antara Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) dengan Komorbid dan Lama Perawatan pada pasien Covid-19 yang meninggal ?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) berdasarkan Komorbid dan Lama Perawatan pada pasien Covid-19 yang meninggal.

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis hubungan antara kadar C-Reactive Protein (CRP) pada pasien Covid-19 yang meninggal Tanpa Komorbid dengan kadar C-Reactive Protein (CRP) pada pasien Covid-19 yang meninggal dengan Hipertensi.
2. Menganalisis hubungan antara kadar C-Reactive Protein (CRP) pada pasien Covid-19 yang meninggal Tanpa Komorbid dengan kadar C-Reactive Protein (CRP) pada pasien Covid-19 yang meninggal dengan Hipertensi + Diabetes Melitus.
3. Menganalisis hubungan antara kadar C-Reactive Protein (CRP) pada pasien Covid-19 yang meninggal dengan Hipertensi dengan kadar C-Reactive Protein (CRP) pada pasien Covid-19 yang meninggal dengan Hipertensi + Diabetes Melitus.
4. Menganalisis hubungan antara kadar C-Reactive Protein (CRP) pada pasien Covid-19 yang meninggal Tanpa Komorbid dengan kadar C-Reactive Protein (CRP) pada pasien Covid-19 yang meninggal dengan Komorbid.
5. Menganalisis hubungan antara kadar C-Reactive Protein (CRP) pada pasien Covid-19 yang meninggal dengan lama perawatan ≤ 14 hari dengan kadar C-Reactive Protein (CRP) pada pasien Covid-19 yang meninggal dengan lama perawatan > 14 hari.
6. Menganalisis hubungan antara kadar Interleukin-6 (IL-6) pada pasien Covid-19 yang meninggal Tanpa Komorbid dengan kadar Interleukin-6 (IL-6) pada pasien Covid-19 yang meninggal dengan Hipertensi.

7. Menganalisis hubungan antara kadar Interleukin-6 (IL-6) pada pasien Covid-19 yang meninggal Tanpa Komorbid dengan kadar Interleukin-6 (IL-6) pada pasien Covid-19 yang meninggal dengan Hipertensi + Diabetes Melitus.
8. Menganalisis hubungan antara kadar Interleukin-6 (IL-6) pada pasien Covid-19 yang meninggal dengan Hipertensi dengan kadar Interleukin-6 (IL-6) pada pasien Covid-19 yang meninggal dengan Hipertensi + Diabetes Melitus.
9. Menganalisis hubungan antara kadar Interleukin-6 (IL-6) pada pasien Covid-19 yang meninggal Tanpa Komorbid dengan kadar Interleukin-6 (IL-6) pada pasien Covid-19 yang meninggal dengan Komorbid.
10. Menganalisis hubungan antara kadar Interleukin-6 (IL-6) pada pasien Covid-19 yang meninggal dengan lama perawatan ≤ 14 hari dengan kadar Interleukin-6 (IL-6) pada pasien Covid-19 yang meninggal dengan lama perawatan > 14 hari.
11. Menganalisis hubungan antara kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) dengan status komorbid pada pasien Covid-19 yang meninggal.
12. Menganalisis hubungan antara kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) dengan ada/ tidak ada komorbid pada pasien Covid-19 yang meninggal.
13. Menganalisis hubungan antara kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) dengan lama perawatan pada pasien Covid-19 yang meninggal.

I.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Memberikan informasi ilmiah tentang Dinamika kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) berdasarkan status komorbid (Hipertensi, Tanpa Komorbid, Hipertensi + Diabetes Melitus) dan lama perawatan pada pasien Covid-19 yang meninggal.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama dalam bidang Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal.
3. Apabila C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) terbukti dapat mempengaruhi Mortalitas berdasarkan status komorbid dan lama perawatan pasien Covid-19, maka akan membantu dalam hal pengobatan dan penatalaksanaan pasien Covid-19 untuk mencegah agar penyakit tidak bertambah parah, sehingga angka kematian yang tinggi dapat diturunkan.

I.5 Hipotesis Penelitian

1. - H₀ : Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) pada pasien Covid-19 Tanpa Komorbid tidak berbeda dengan Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) pada pasien Covid-19 Disertai Komorbid.
- H₁ : Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) pada pasien Covid-19 Tanpa Komorbid lebih rendah daripada Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) pada pasien Covid-19 Disertai Komorbid.
2. - H₀ : Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) pada pasien Covid-19 dengan lama perawatan ≤ 14 hari tidak berbeda dengan Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) dengan lama perawatan > 14 hari.

- H1 : Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) pada pasien Covid-19 dengan lama perawatan ≤ 14 hari lebih rendah daripada Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) dengan lama perawatan > 14 hari.
3. - H0 : Tidak ada hubungan antara Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) dengan Komorbid pada pasien Covid-19 yang meninggal.
- H1 : Ada hubungan antara Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) dengan Komorbid pada pasien Covid-19 yang meninggal.
4. - H0 : Tidak ada hubungan antara Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) dengan Lama Perawatan pada pasien Covid-19 yang meninggal.
- H1 : Ada hubungan antara Kadar C-Reactive Protein (CRP) dan Interleukin-6 (IL-6) dengan Lama Perawatan pada pasien Covid-19 yang meninggal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

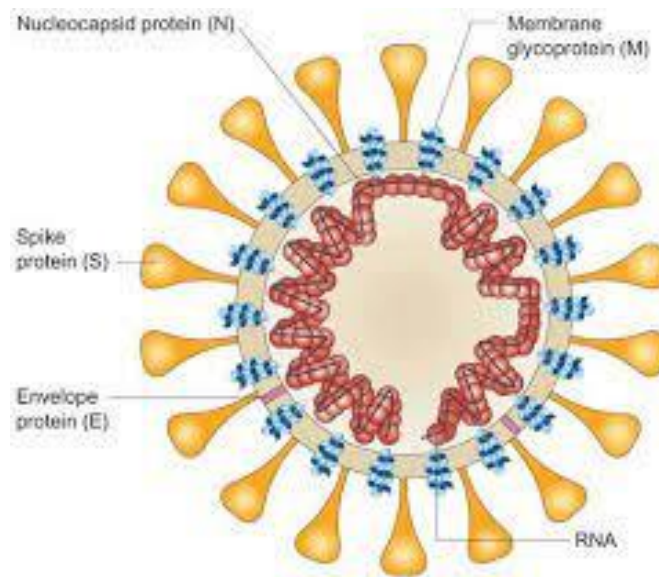
II.1 Coronavirus Disease 19 (Covid-19)

Desember 2019 kasus pneumonia dilaporkan terjadi di Wuhan China, yang berhubungan dengan pasar makanan di Huanan. Pada 7 Januari 2020 virus penyebab kasus pneumonia tersebut telah berhasil diidentifikasi yang merupakan virus baru dan selanjutnya disebut sebagai nCoV-2019. Kemudian virus ini menyebar dengan cepat ke seluruh China dan sejumlah negara lain dan kemudian menjadi wabah yang bersifat global di seluruh dunia. Selanjutnya pada 11 Februari 2020 WHO menamakan virus ini Covid-19 (Corona Virus Disease 2019). **(Ragab et al., 2020)**

Coronavirus merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. *Coronavirus* tergolong ordo *Nidovirales*, keluarga *Coronaviridae* yang dapat menyebabkan penyakit pada hewan dan manusia. Terdapat empat genus yaitu *alpha coronavirus*, *beta coronavirus*, *delta coronavirus* dan *gamma coronavirus*. *Coronavirus* memiliki kapsul, partikel berbentuk bulat atau elips, sering pleimorfik dengan diameter 50-200 nm. Semua virus ordo *Nidovirales* memiliki kapsul, tidak bersegmen, dan virus positif RNA serta memiliki genom RNA yang sangat panjang. **(Erlina B, 2020)**

Terdapat empat struktur utama coronavirus (Pada Gambar 1) yaitu protein *N* (nukleokapsid), glikoprotein *M* (membrane), glikoprotein spike *S* (spike), dan protein *E* (selubung). Struktur coronavirus membentuk struktur seperti kubus dengan protein *S* berlokasi di permukaan virus. Protein *S* atau *spike protein* adalah salah satu protein antigen utama virus dan merupakan struktur utama untuk penulisan gen. protein *S* ini

berperan dalam penempelan dan masuknya virus kedalam sel host. (Cevik M. et al., 2020)



Gambar 1 . Struktur Virus Covid-19 (Cevik M. et al., 2020)

Covid -19 adalah β coronavirus baru yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2. Manifestasi klinik Covid-19 muncul setelah masa inkubasi sekitar 5-6 hari, manifestasi klinis yang paling sering adalah demam, batuk, kelelahan, sakit kepala, diare, dispneu. Pada pasien Covid-19 yang parah dengan komplikasi mengungkapkan adanya pnemonia dengan karakteristik abnormal, dan terjadi RNAemia, sindrom distress pernapasan akut, kerusakan jantung akut, dan bukti adanya kerusakan paru-paru di daerah inferior. Pasien dengan usia lanjut dan orang-orang yang sedari awal telah memiliki penyakit seperti hipertensi, penyakit paru obstruktif, diabetes, penyakit kardiovaskuler, mempunyai resiko yang lebih tinggi terhadap tingkat keparahan dari Covid-19. (J et al., 2021). Pada awal wabah Covid-19 di Jepang, masyarakat dihimbau untuk tidak terburu-buru ke rumah sakit bila hanya terdapat gejala pilek yang ringan hal ini dimaksudkan untuk menghindari timbulnya infeksi nosokomial. Namun pada investigasi kematian terjadi beberapa kasus kematian dari gejala ringan tersebut yang

kemudian secara cepat menjadi Sindrom Pernapasan Akut yang parah dan setelah diperiksa pada pasien-pasien tersebut terbukti positif Covid-19 (SARS-Cov-2).

(Nakamura et al., 2021)

Gambaran pemeriksaan laboratorium pada pasien Covid-19 cenderung memiliki rasio netrofil terhadap limfosit (NLR) yang lebih tinggi. NLR dihitung dari gambaran darah rutin dengan membagi jumlah netrofil absolut oleh limfosit absolut yang akan menunjukkan status inflamasi keseluruhan pasien. Peningkatan NLR merupakan faktor resiko untuk terjadinya kematian tidak hanya pada penyakit infeksi tetapi juga pada keganasan, sindrom koroner akut, perdarahan intraserebral, polimiositis, dan dermatomyositis. Trombosit biasanya normal atau sedikit menurun. LED biasanya meningkat sementara kadar prokalsitonin normal, dan pada peningkatan prokalsitonin biasanya menunjukkan infeksi bakteri sekunder. Peningkatan laktat dehidrogenase, ferritin, D-dimer, dan kreatinin dikaitkan dengan penyakit parah. Peningkatan kreatinin atau tingkat enzim hati (ALT dan AST) terjadi pada kasus rumit yang dapat berkembang menjadi kegagalan multi organ. **(Ragab et al., 2020)**

Cytokine Storm Syndrome (CSS) adalah respon inflamasi sistemik yang dimediasi oleh sitokin yang disebabkan oleh berbagai faktor pemicu, menghasilkan presentasi klinis demam terus-menerus, limfadenopati, hepatosplenomegali, cytopenia, hiperferitinaemia dan kelainan sistem saraf pusat (SSP), dimana jika tidak diobati, perkembangan kegagalan organ multipel (MOF) hampir tak terelakkan. Ciri khas CSS adalah aktivasi feedforward yang tidak terkendali dan amplifikasi imun host, menyebabkan pelepasan besar-besaran berbagai sitokin, seperti interferon (IFN)- γ , faktor nekrosis tumor (TNF), interleukin (IL)-1, IL-6 dan IL-18, yang berkontribusi pada pembentukan badai sitokin. **(Behrens and Koretzky, 2017)**

Sampai saat ini, patogenesis CSS belum sepenuhnya dijelaskan. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa perkembangan CSS melibatkan ketidakseimbangan mekanisme proinflamasi dan antiinflamasi serta interaksi berbagai sel dan sitokin, yang mengakibatkan gangguan regulasi imun, menyebabkan serangkaian manifestasi klinis. **(Gao et al., 2021)**

Karena penularan SARS-CoV-2 yang cepat, maka peran pengujian diagnostik bergantung pada jenis pengujian yang tersedia, sumber daya yang diperlukan untuk pengujian, dan waktu untuk memperoleh hasil. Dengan kata lain, identifikasi cepat kasus yang dicurigai tetap menjadi prioritas untuk mencegah penyebaran nosokomial dengan penularan komunitas berikutnya. **(Connor et al., 2020)** Penerapan uji diagnostik Covid-19 sangat bervariasi di seluruh dunia. Parameter laboratorium yang paling sering terganggu termasuk waktu protrombin (PT) yang memanjang dan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT). Ini diikuti oleh penurunan keduanya karena konsumsi koagulopati, peningkatan fibrinogen, peningkatan jumlah trombosit, peningkatan kadar D-dimer, dan peningkatan Protein C-Reaktif Protein. **(Eljilani I et al., 2020; Connor et al., 2020)**

II.1.1 C-Reactive Protein (CRP) pada Covid-19

C-reactive protein (CRP) merupakan keluarga protein pentraxin. Pertama diidentifikasi pada plasma pasien dengan infeksi *Streptococcus pneumoniae*. CRP memiliki kemampuan mengendapkan fraksi-C somatik dinding sel pneumokokus, yang awalnya dianggap komponen non-protein. CRP disintesis di hepatosit hepar. Monomer CRP dirakit menjadi struktur homopentamerik siklik di dalam retikulum endoplasmik, sebelum disekresikan ke dalam plasma. Sintesis CRP diatur sebagai bagian dari respon fase akut, reaksi terhadap infeksi, inflamasi ataupun kerusakan

jaringan. Ekspresi CRP utamanya diinduksi oleh sitokin proinflamasi IL-6 dan pada tingkat yang lebih rendah oleh IL-1 β dan *tumor necrosis factor* (TNF), melalui transkripsi faktor C/EBP β dan NF κ B. **(Rhodes B. et al., 2011)**

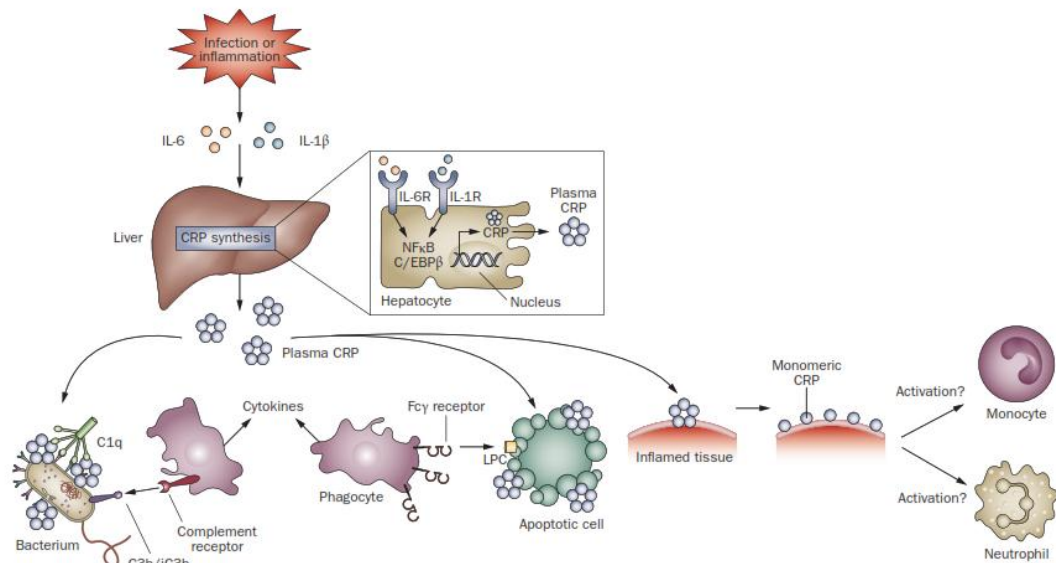
C-reactive protein (CRP) bertindak sebagai opsonin, dengan menyelimuti partikel kuman dan sel yang sudah sekarat untuk mendorong proses pembunuhan bakteri dan menginduksi fagositosis. Interaksi CRP dengan C1q merupakan kunci terjadinya hubungan opsonisasi CRP ke proses fagositosis, yang selanjutnya akan mengaktifkan tahap awal jalur komplemen klasik. Akibat opsonisasi, CRP mengaktifkan berbagai jalur imunologi, misalnya CRP dapat bertindak sebagai ligan atau reseptor Fc γ berafinitas rendah maupun yang berafinitas tinggi pada fagosit. Ikatan CRP pada Fc γ RI dan Fc γ RIIA biasanya akan menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi, sedangkan pengikatan CRP dengan Fc γ RIIB menyebabkan inhibisi aktivasi sel; sehingga dapat disimpulkan bahwa CRP memiliki efek sebagai anti-inflamasi maupun proinflamasi. **(Rhodes B. et al., 2011)**

Berbeda dengan jalur komplemen oleh immunoglobulin, aktivasi CRP disini hanya terbatas pada tahap awal jalur komplemen klasik dengan kegagalan dalam menghasilkan produk pembelahan proinflamasi C5 Jalur CRP fungsional. Akibat produksi sitokin seperti IL-6 dan IL-1 β , ekspresi CRP di hati meningkat secara dramatis. CRP yang bersirkulasi mengopsonisasi bakteri dan sel apoptosis, memfasilitasi pembersihan mereka melalui sistem komplemen dan fagositosis yang dimediasi Fc γ R. Ligasi CRP mungkin berkontribusi pada pelepasan oleh sel fagositik sitokin imunomodulator seperti IL-10. Bukti semakin meningkat bahwa CRP plasma yang disimpan ke jaringan yang meradang pecah menjadi subunit monomer yang aktif secara biologis, yang telah dikaitkan dengan berbagai efek proinflamasi. **(Rhodes B. et al., 2011)**

C-Reactive Protein (CRP) pertama kali dideskripsikan pada tahun 1930 oleh Tillet dan Francis, dinamai berdasarkan kemampuannya untuk mengendap dan berinteraksi dengan residu fosforilkolin dari polisakarida C yang berasal dari asam teikoat di dalam dinding sel *Streptococcus pneumoniae*, serta kemampuannya untuk mengendap dengan ion kalsium. Meskipun CRP secara klasik dianggap sebagai regulator penting dari sistem imun bawaan dan mediator terpenting dari respon fase akut, itu juga telah dikaitkan dengan berbagai proses inflamasi kronis, seperti kondisi rematik tertentu, kanker, dan CVD. (**Salazar et al., 2014**)

C-reactive protein (CRP) merupakan protein fase akut yang berfungsi sebagai penanda awal inflamasi atau infeksi (Pada Gambar 2). Protein disintesis di hati dan biasanya ditemukan pada konsentrasi kurang dari 10 mg/L dalam darah. Selama keadaan penyakit infeksi atau inflamasi, kadar CRP meningkat dengan cepat dalam 6 hingga 8 jam pertama dan mencapai puncaknya hingga 350-400 mg/L setelah 14 hari. CRP berikatan dengan fosfokolin yang diekspresikan pada permukaan sel yang rusak, serta polisakarida dan peptosakarida yang ada pada bakteri, parasit, dan jamur. (**WHO, 2014**)

Kadar CRP pasien dewasa berkisar 3-10mg/L, Kadar < 40 mg mg/L dapat menandakan terjadinya inflamasi ringan atau infeksi virus, kadar 40-200mg/L menandakan terjadinya inflamasi aktif atau infeksi bakteri, sedangkan bila kadar mencapai 500mg/L maka kemungkinan terjadi inflamasi berat yang dapat berupa infeksi bakteri invasif atau keganasan. (**Kermali M. et al., 2020; Karnen GB. et al., 2018; Qin C. et al. 2020**)



Gambar 2 . Proses pembentukan CRP. **(Rhodes B. et al., 2011)**

Pemeriksaan CRP pada pasien Covid-19 telah menjadi sorotan utama pada beberapa penelitian retrospektif di Wuhan, Tiongkok. Qin et al menemukan kadar CRP signifikan meningkat pada sebagian besar kasus berat dibandingkan dengan kasus ringan-sedang. (57.9 mg/L dibandingkan dengan 33.2 mg/L, $p < 0.001$). **(Qin C. et al. 2020)**. Penelitian kohort retrospektif lainnya dilakukan oleh Liu et al. menunjukkan adanya kemungkinan perkembangan penyakit menjadi lebih berat pada pasien dengan kadar CRP > 41.8 mg/L. **(Liu F. et al., 2020)** Kedua penelitian ini menunjukkan bahwa kadar CRP merupakan indikator kuat dalam merefleksikan adanya dan beratnya infeksi Covid-19. **(Karnen GB. et al., 2018)** Penelitian observasional yang tidak dipublikasikan oleh Ji et al. menunjukkan CRP merupakan salah satu biomarker yang pertama dalam plasma darah yang akan berubah untuk menggambarkan perubahan yang saat terjadi komplikasi fisiologis. Jika publikasi ini diterima CRP akan menjadi biomarker yang paling efektif untuk memprediksi progresifitas infeksi Covid-19. **(Ji W. et al., 2020)**

Secara Radiologis, pemeriksaan *computed tomography* (CT) scan dapat digunakan untuk mengidentifikasi lesi paru terkait Covid-19. Namun, penelitian yang

dilakukan Tan et al. di Tiongkok mengungkapkan skor CT scan tidak dapat membedakan kasus ringan dan kasus berat. Dibandingkan dengan pengukuran laju endap darah (LED), kadar CRP secara signifikan lebih tinggi didapatkan pada periode awal kasus berat dan terbukti menjadi biomarker yang lebih sensitif dalam menggambarkan perkembangan penyakit. **(Chan AS et al., 2020)**

Mekanisme inflamasi memainkan peran mendasar dalam semua fase aterosklerosis, dari perekrutan awal leukosit yang bersirkulasi hingga pecahnya plak yang tidak stabil (Pada Gambar 3). Di antara beberapa biomarker inflamasi, CRP menawarkan badan penelitian terbesar yang mendukung perannya sebagai faktor risiko independen dalam pengembangan CVD, karena secara aktif berpartisipasi dalam aterogenesis dengan secara langsung mempengaruhi proses seperti aktivasi sistem komplemen, apoptosis, aktivasi sel vaskular, perekrutan monosit, akumulasi lipid, dan trombosis. **(Salazar et al., 2014)**

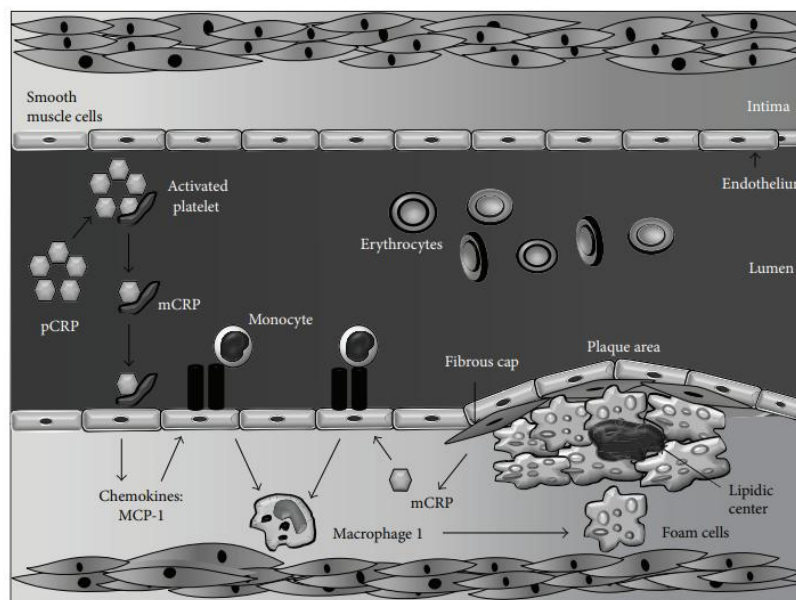
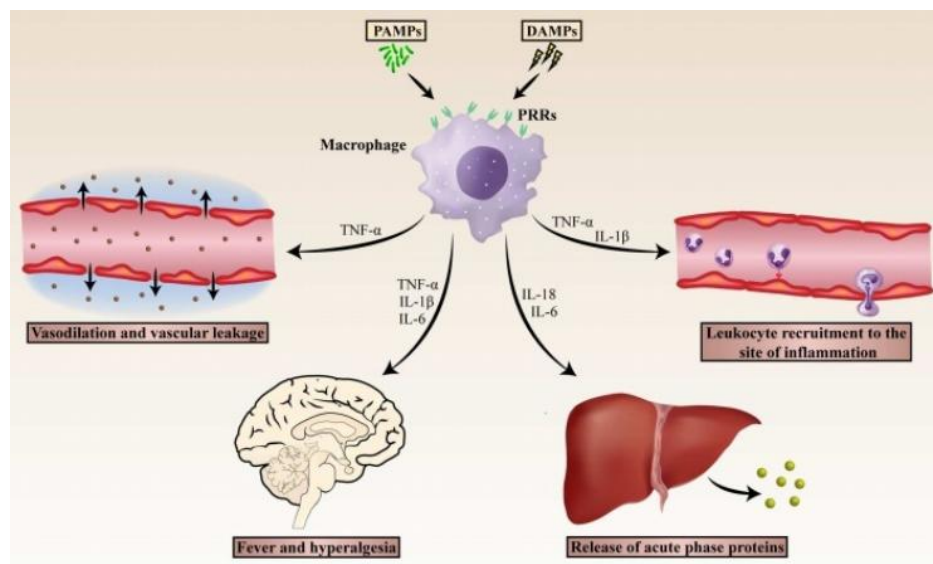


FIGURE 3: Role of C-reactive protein in the arterial intima during atherosclerosis. C-reactive protein is a cardiovascular risk factor that plays an important role in atherosclerotic events, found in unstable plaques in the vascular endothelium, along with other proatherogenic components. Binding of pCRP to activated platelets results in generation of mCRP, which can then enhance platelet adhesion to endothelial cells and stimulate formation of neutrophil-platelet aggregates, favoring thrombogenesis (see text for further details).

Gambar 3. CRP pada Atherosklerosis **(Salazar et al., 2014)**

Peningkatan CRP pada Infeksi Virus

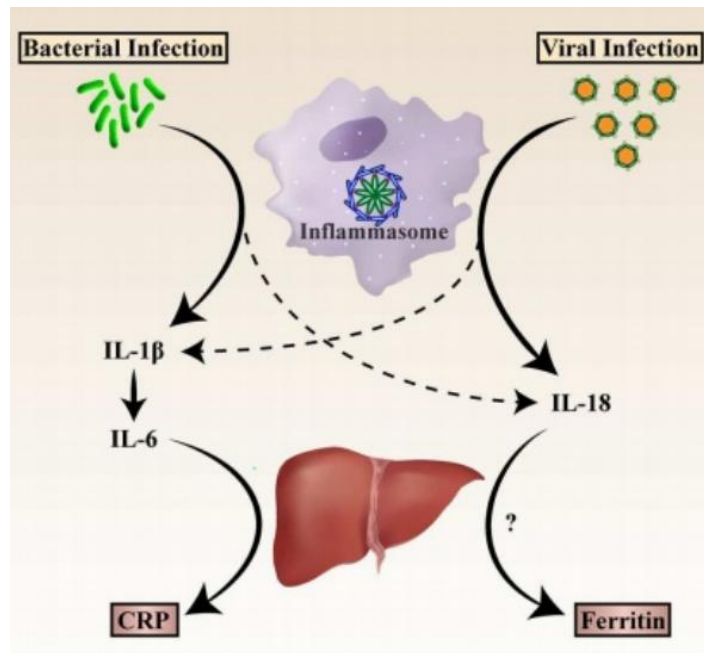
Infeksi virus mengakibatkan terjadinya reaksi inflamasi akibat infeksi melalui dua mekanisme yaitu pengenalan pathogen associated molecular pattern (PAMP) dan damage associated molecular pattern (DAMP) melalui pattern recognition receptor (PRR). Pengenalan ini dilakukan oleh baik sel imun maupun sel non imun. Kemudian sel memberikan sinyal berupa IL-6 ataupun IL-18 yang menginduksi terjadinya peningkatan sintesis protein fase akut pada hepar. **(Salazar et al. 2014)**



Gambar 4 . Mekanisme meningkatnya protein fase akut

(Salazar et al. 2014)

Peningkatan CRP pada keadaan terjadinya infeksi virus sendiri mengakibatkan peningkatan CRP yang tidak terlalu tinggi. Jalur lain peningkatan CRP pada infeksi virus adalah melalui induksi IL-1β. **(Salazar et al. 2014)**



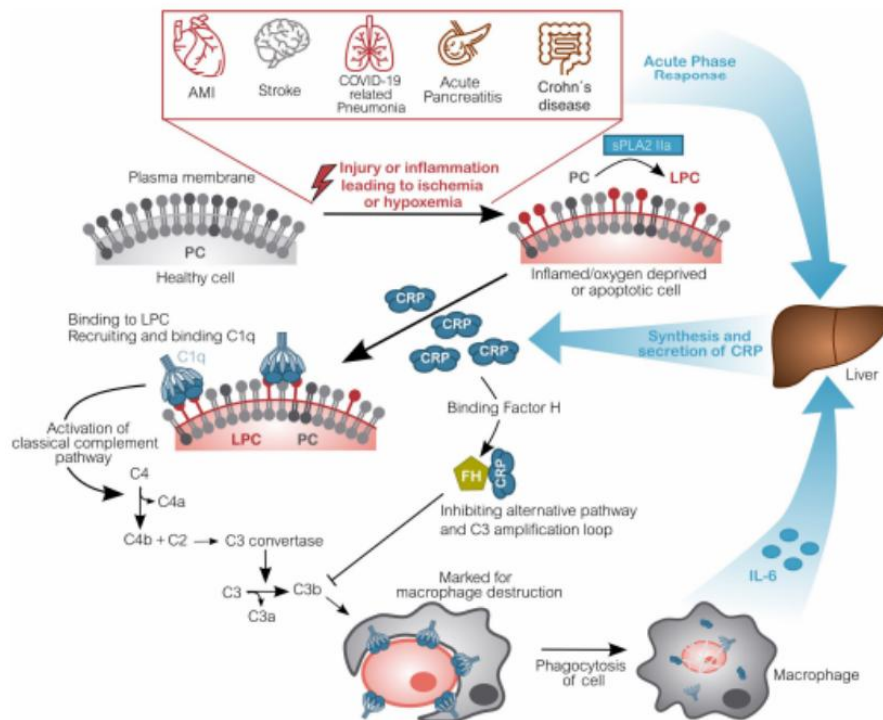
Gambar 5 . Mekanisme peningkatan CRP pada infeksi virus (*Salazar et al. 2014*)

Peningkatan CRP pada Infeksi SARS-CoV-2

Infeksi SARS-CoV-2 selain menyebabkan inflamasi akibat infeksi, terjadi pula akibat dari peningkatan aktivitas kerusakan sel langsung. Kerusakan sel langsung diakibatkan karena terjadinya iskemia jaringan terutama di alveolus. Hal ini diakibatkan fungsi tubuh untuk menjaga homeostasis agar jaringan yang rusak karena iskemik ataupun apoptotik dibersihkan. (*Qin C. et al., 2020*)

Proses peningkatan CRP pada kerusakan jaringan diperantarai 2 mekanisme yaitu kerusakan jaringan langsung melalui pengenalan DAMP (damage associated molecular pattern) oleh PRR (pattern recognition receptor) dan respon fagositosis oleh makrofag. Sel radang utama dalam proses ini adalah makrofag. Makrofag jaringan terutama di alveolus mengenali kerusakan jaringan akibat iskemia daerah jaringan sekitar yang terinfeksi SARS-CoV-2, sehingga makrofag menghasilkan sitokin seperti IL-6 dan dibawa oleh plasma ke hepar dan menginduksi terbentuknya CRP. CRP

kemudian berperan dalam kaskade komplemen yang mengakibatkan terjadinya respon opsonisasi. Sel yang teropsonisasi kemudian difagosit kembali oleh makrofag dan menghasilkan IL-6 yang kembali menginduksi peningkatan CRP. (Zhu Z. et al., 2020)



Gambar 6. Mekanisme peningkatan CRP pada Covid-19 (Zhu Z. et al., 2020)

Keparahan Covid-19 dan CRP

CRP berperan dalam opsonisasi dalam aktivasi kaskade komplemen yang mengakibatkan pembersihan jaringan yang rusak. Peningkatan kadar CRP bermakna peningkatan destruksi jaringan akibat proses opsonisasi dan pembersihan oleh makrofag. Selain itu, CRP juga menginduksi eksaserbasi kerusakan jaringan (Yang L. et al., 2020)

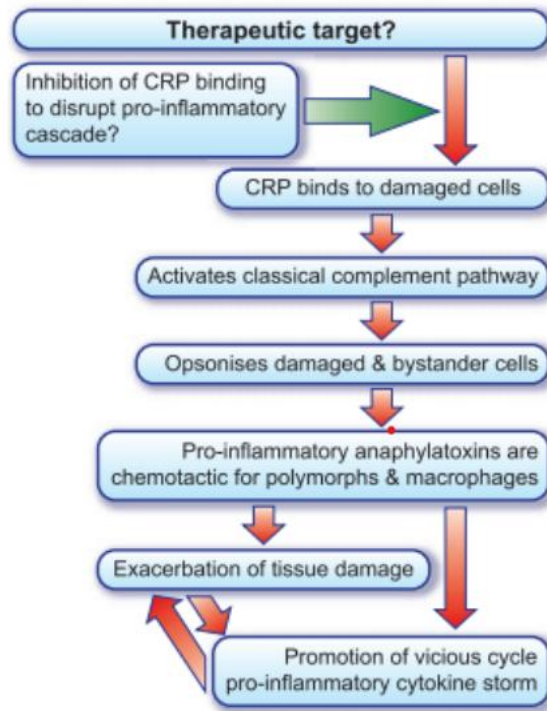
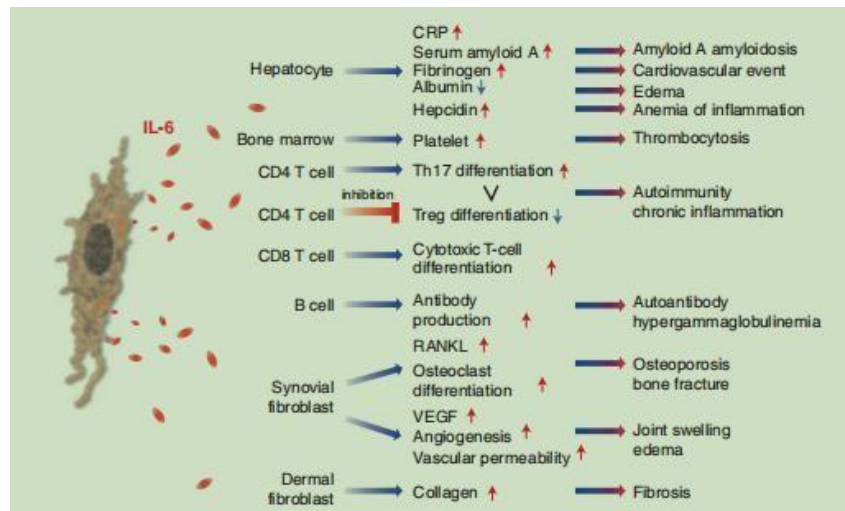


Diagram 1 . CRP pada keparahan Covid-19 *(Yang L. et al., 2020)*

II.1.2 Interleukin-6 pada Covid-19

Interleukin 6 (IL-6) adalah sitokin pro-inflamasi yang kuat, yang menginduksi ekspresi gen faktor jaringan dalam sel endotel dan monosit, sintesis fibrinogen, dan produksi trombosit, tanpa mempengaruhi fibrinolisis. IL-6 berfungsi sebagai mediator untuk pemberitahuan terjadinya beberapa peristiwa yang muncul dan juga mengeluarkan sinyal peringatan jika terjadi kerusakan di jaringan (Pada Gambar 7). Pada penelitian Ranucci, semua pasien mengalami peningkatan nilai IL-6, dan ada hubungan yang jelas antara IL-6 dan kadar fibrinogen. Ini menunjukkan hubungan antara inflamasi dan perubahan prokoagulan. Analisis paralel mengungkapkan peningkatan IL-6 terkait dengan peningkatan mortalitas pada pasien Covid-19. *(Ranucci M et al., 2020)*



Gambar 7. Fungsi Interleukin-6 dalam Sistem Imunitas. (Tanaka T. et al., 2014)

Interleukin-6 dapat dihasilkan oleh hampir semua sel stromal dan sel sistem imun seperti limfosit B, limfosit T, makrofag, monosit, sel dendritik, sel mast dan non-limfosit seperti fibroblast, sel endotelial, keratinosit, sel glomerulus mesangial dan sel tumor. Interleukin-6 merupakan sitokin yang mempunyai fungsi *pleiotrofik* mulai dari regulasi metabolik sampai inflamasi, autoimun dan respon fase akut. Aktivator utama ekspresi IL-6 adalah IL-1 β dan *tumor necrosis factor* (TNF- α). Mekanisme lain peningkatan sintesis IL-6, seperti *Toll-like receptors* (TLR), prostaglandin, adipokin, *stress response* dan sitokin lain. Stadium awal infeksi dan inflamasi, IL-6 dihasilkan oleh monosit, makrofag yang distimulasi TLR. (Zhang C. et al., 2020; Abbasifard M. et al., 2020; Gubernatorova EO. et al., 2020)

Interleukin-6 terlibat pada semua aspek respon imun mulai dari merekrut neutrofil ke tempat infeksi sampai terjadi respon sel T. Interleukin-6 merupakan sitokin multi fungsi mulai dari hematopoiesis, regulasi metabolik, inflamasi, autoimun dan respon fase akut. Interleukin-6 memodulasi imunitas inang melalui berbagai mekanisme seperti kontrol monosit dan diferensiasi menjadi makrofag, *modulation of antigen-dependent B cell differentiation*, peningkatan produksi IgG

oleh sel B dan promosi respon sel Th2. **(Tanaka T. et al., 2014; Gubernatorova EO. et al., 2020; Kim SJ. Et al., 2021)**

Interleukin-6 adalah sitokin pro-inflamasi yang berperan untuk pertahanan inang terhadap infeksi, tetapi sintesis IL-6 yang berlebihan dapat menyebabkan respon inflamasi sistemik berat yang dikenal sebagai badai sitokin. Badai sitokin berkaitan dengan tingkat keparahan dan kematian pasien terinfeksi SARS CoV-2 melalui peningkatan permeabilitas vaskular dan kegagalan multi organ. **(Liu B. et al., 2020; Cruz AZ. et al., 2020)**

Angka kematian lebih tinggi pada kelompok peningkatan IL-6 dibandingkan normal sehingga IL-6 merupakan faktor risiko *independent* untuk tingkat keparahan serta prediktor potensial gangguan paru pada pasien terinfeksi SARS C0V-2. Beberapa penyakit terkait dengan peningkatan IL-6 dan perburukan klinis diantaranya hipertensi, diabetes Melitus (DM), obesitas dan gangguan ginjal, dan penyakit hati. **(Yang L. et al., 2020; Liu H. et al., 2020; Sun H. Et al., 2020)**

Gubernatorova *et al.*, (2020) menyatakan peningkatan IL-6 >80 pg/mL sudah dapat memprediksi kemungkinan pasien Covid-19 mengalami gagal nafas. Sabaka *et al.*, (2021) mendapatkan kadar IL-6 >24 pg/ml pada awal penilaian, diprediksi berkembang untuk terjadi hipoksemia. **(Gubernatorova EO. et al., 2020; Sabaka P. Et al., 2021)**

IL-6 berfungsi sebagai mediator untuk pemberitahuan terjadinya beberapa peristiwa yang muncul dan juga mengeluarkan sinyal peringatan jika terjadi kerusakan di jaringan. **(Tanaka T. et al., 2014)**

II.1.3 Komorbid Hipertensi dan Diabetes Melitus pada pasien Covid-19

Spektrum klinis infeksi SARS-CoV-2 berkisar dari kasus ringan hingga sakit kritis, bermanifestasi sebagai infeksi tanpa gejala, penyakit saluran pernapasan atas ringan, dan pneumonia virus parah dengan kegagalan pernapasan dan bahkan Kematian. **(Z Wu et al., 2020)** Meskipun sebagian besar orang yang terinfeksi dianggap memiliki prognosis yang baik, penyakit kronis yang biasa terlihat pada orang tua, seperti hipertensi, diabetes mellitus, penyakit pembuluh darah otak, dan kondisi kerentanannya, dapat menyebabkan hasil klinis yang buruk. **(B. Li et al., 2020)**

Hipertensi adalah komorbiditas yang paling umum (32,7%) disusul Diabetes Melitus dan penyakit kardiovaskuler. Tekanan darah dipengaruhi oleh banyak molekul, seperti endotelin-1, AngII. Seperti AngII, ACE2 termasuk dalam sistem renin-angiotensin-aldosteron dan sistem kallikreinbradykinin dan juga merupakan protein pengatur tekanan darah yang dapat mendegradasi AngII menjadi Ang1-7 dan mendegradasi Des-Arg bradikinin (DABK) menjadi peptida aktif. Seperti yang kita semua tahu, AngII dan DABK dapat mengikat reseptor yang sesuai dan memainkan peran fisiologis seperti vasokonstriksi pembuluh darah, meningkatkan peradangan, infiltrasi neutrofil, dan fibrosis paru (Pada Gambar 8). Sedangkan Ang1-7 dapat mengikat reseptor Mas spesifik dan mengerahkan pembuluh darah diastolik, antiinflamasi, antiproliferatif, antifibrotik, dan apoptosis sel epitel antialveolar. Oleh karena itu, ACE2 secara tidak langsung memberikan efek antiinflamasi dan anti injury pada paru. **(Gao et al., 2021)**

Corona Virus masuk ke dalam sel targetnya melalui interaksi dengan reseptor seluler fungsional yaitu ACE 2 (Angiostensin Converting Enzym 2). ACE 2 ini di ekspresikan pada epitel alveolar, sel endotel vaskuler, sel epitel usus, kardiomyosit dan

sel tubulus proximal ginjal. Secara fungsional ACE 2 adalah keluarga dari ACE yang berfungsi mengnonaktifkan angiotensin dan menghasilkan angiotensin 1-7 dimana angiotensin 1-7 ini bersifat vasodilator kuat. Terjadinya lonjakan pengikat protein spike kepada ACE 2 pada infeksi SARS COV-2 menyebabkan penurunan regulasi ACE 2 sehingga terjadi pengaktifan angiotensin yang bersifat vasokonstriktor dan terjadi penurunan angiotensin 1-7 yang bersifat vasodilator. **(Gao et al., 2021)**

Pada penelitian yang dilakukan oleh Xian Zhou et al. 2020, pasien Covid-19 dengan riwayat hipertensi dikelompokkan berdasarkan apakah akan menggunakan ACEI atau ARB untuk pengobatan antihipertensi, dan menemukan bahwa tidak ada perbedaan hasil klinis antara kedua kelompok. Seperti yang dilaporkan oleh peneliti lain (Huang C et al. 2020), untuk sebagian besar pasien Covid-19, gejala umum adalah demam, batuk kering, dan kelelahan, tetapi kita harus waspada terhadap manifestasi klinis beberapa pasien tanpa demam pada saat konsultasi. Selain itu, kita juga harus mewaspadaai beberapa pasien tanpa manifestasi klinis saluran pernapasan, seperti anoreksia, mual, muntah, diare, dan manifestasi klinis lain pada sistem pencernaan, serta manifestasi klinis sistem saraf seperti pusing. dan sakit kepala, sekitar sepertiga pasien dengan Covid-19 dipersulit oleh hipertensi. Hasil ini konsisten dengan penelitian sebelumnya (Wang D et al. 2020) menunjukkan bahwa 31% dari 138 kasus Covid-19 memiliki hipertensi. Hingga saat ini, belum ada obat yang efektif untuk pengobatan Covid-19. Kami mengamati bahwa sebagian besar pasien menggunakan obat antivirus (Tablet Arbidol atau Lopinavir dan Ritonavir Tablet) dan antibiotik, dan beberapa pasien menggunakan hormon dosis rendah (methylprednisolone) dan immune globulin, dan beberapa pasien yang sakit kritis telah menggunakan terapi oksigen. Pada penelitian Xian Zhou et al. 2020, dapat dilihat bahwa tidak ada perbedaan angka kesembuhan antara kelompok hipertensi dan

kelompok nonhipertensi, sedangkan angka kematian pada kelompok hipertensi lebih tinggi, dan prognosis tampak lebih buruk. Namun, perlu dicatat bahwa pasien dalam kelompok hipertensi lebih tua dan memiliki proporsi komorbiditas mayor yang lebih tinggi, yang menunjukkan bahwa lansia dan komorbiditas bersama-sama merupakan faktor risiko untuk prognosis Covid-19 yang buruk. (Wang D et al., 2020; Huang C et al. 2020)

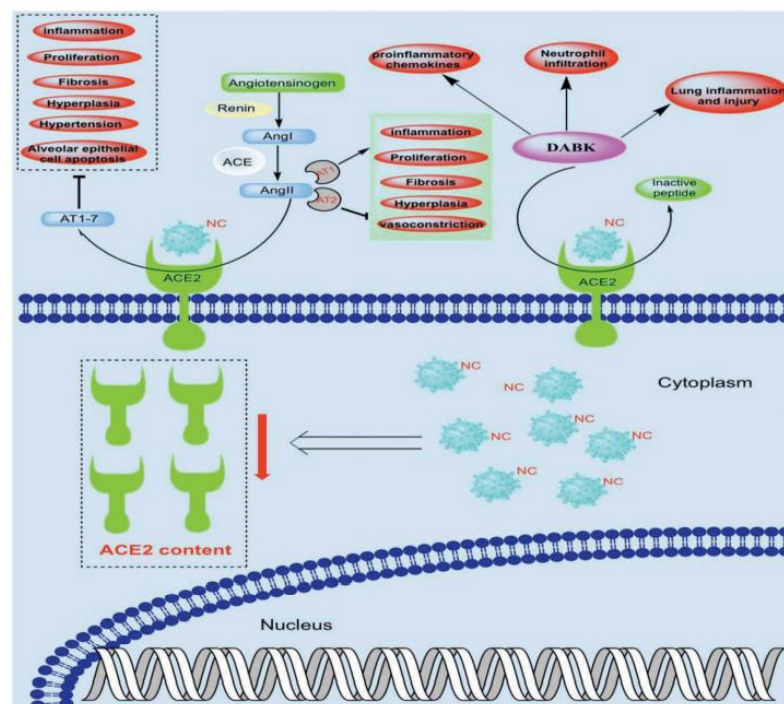


Figure 1. Possible mechanisms of ACE2-mediated coronavirus-induced lung injury. ACE: angiotensin-converting enzyme, Ang: angiotensin, NC: 2019 novel coronavirus, DABK: des-Arg (9) bradykinin. When entering alveolar cells, the novel coronavirus may reduce the expression of ACE2, resulting in reduced cleavage of AngII and DABK like SARS, leading to lung inflammation and injury, fibrosis, proinflammatory chemokine release, neutrophil infiltration, and lung inflammation.

Gambar 8. Mekanisme Cedera Paru yang diinduksi oleh Coronavirus pada pasien Hipertensi.

(Gao et al., 2021)

Metabolisme glukosa yang tidak teratur pada penyakit Diabetes Melitus dikaitkan dengan disfungsi sistem saraf otonom, yang menyebabkan ketidakseimbangan antara aktivitas simpatis dan parasimpatis. Kurangnya kontrol homeostatik ini terpengaruh keadaan proaterotrombotik dan prokoagulan. (Joy N G et al., 2016). Kondisi yang menyebabkan gangguan akut seperti Covid-19, bila

dikombinasikan dengan peradangan yang mendasarinya, dapat menyebabkan aktivasi yang berlebihan dari fungsi simpatis, dan dominasi simpatis ini dapat mengganggu keseimbangan dalam sistem saraf otonom. Perubahan ini mungkin tidak menguntungkan untuk kesehatan kardiometabolik, dan berpotensi menyebabkan hasil yang lebih buruk dan kematian. Dengan demikian, Covid-19 dapat menjadi faktor pemicu yang memulai perkembangan berbahaya dari gangguan kardiorespirasi dan, khususnya pada pasien yang ditandai dengan aktivitas simpatis yang berlebihan, dapat menyebabkan kegagalan multiorgan bahkan kematian. **(Leitzke M et al., 2020)**

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. Diabetes melitus dikaitkan dengan keadaan proinflamasi dan melemahnya respon imun bawaan. Gangguan metabolisme dapat mengganggu fungsi makrofag dan limfosit dan dengan demikian menyebabkan fungsi kekebalan yang rendah, yang mempengaruhi orang untuk komplikasi penyakit **(J Yang et al., 2020)**. Individu dengan diabetes telah dikaitkan dengan peningkatan kerentanan dan hasil yang merugikan terkait dengan infeksi, terutama Covid-19, influenza dan pneumonia. **(R Gupta et al., 2020)**

Diabetes terjadi sebagian karena resistensi insulin sistemik dan kerusakan sel beta yang disebabkan oleh akumulasi sel imun bawaan yang diaktifkan dalam jaringan metabolik, yang menghasilkan pelepasan mediator inflamasi, khususnya IL-1 β dan TNF α . **(J.I. Odegaard et al., 2012)**. Sitokin inflamasi berkumpul pada beberapa molekul sinyal penting seperti Jun kinase (JNK), dan inhibitor kappa B kinase β (IKK β) untuk secara langsung menekan kerja insulin dengan fosforilasi serin dari substrat reseptor insulin 1 dan 2 (IRS-1 dan IRS-2). Selanjutnya, sitokin mengaktifkan beberapa

supresor molekul pensinyalan sitokin, yang mengganggu pengaktifan fosforilasi tirosin dari IRS-1 dan IRS-2 dan menargetkan mereka untuk degradasi proteasomal. (*S.E. Shoelson, 2006*). Mediator inflamasi dapat berkontribusi pada timbulnya dan perkembangan resistensi insulin. Sejumlah penelitian telah melaporkan bahwa peningkatan kadar mediator inflamasi seperti CRP, IL-6, procalcitonin, dan serum feritin umumnya terlihat di antara pasien dengan Covid-19, terutama pada kasus kritis atau kematian. Respons inflamasi yang terlalu aktif pada orang yang terinfeksi SARS-CoV-2 dapat berkontribusi pada resistensi insulin dan peningkatan kadar glukosa darah. (*D. Wang et al., 2020; C. Wu et al., 2020; F. Zhou et al., 2020*)

II.1.4 Patofisiologi dan Badai Sitokin Pada Pasien Covid-19

Covid-19 disebabkan oleh SARS-CoV-2 yang termasuk dalam subfamili beta corona virus, yang memiliki enveloped dengan rantai tunggal besar RNA. Virus ini menularkan penyakit dari manusia ke manusia melalui tetesan pernapasan (droplets) atau kontak langsung. Pasien Covid-19 sebagian besar adalah orang dewasa yang berusia lebih dari 18 tahun dan didominasi oleh jenis kelamin laki-laki. Kematian lebih banyak terjadi pada kelompok dewasa di atas usia 65 tahun. Orang dewasa dengan komorbid penyakit kardiovaskuler, penyakit pernapasan, penyakit endokrin, penderita diabetes, atau orang dewasa dengan gangguan kekebalan tubuh adalah kelompok orang-orang yang rentan terhadap infeksi Covid-19 dengan komplikasi yang memiliki gejala yang lebih berat. (*Ragab et al., 2020*)

Berdasarkan pengamatan di AS, Spanyol, Italia, Prancis dan Inggris, dan dari keadaan postmortem paru-paru pada Covid -19, semuanya mengungkapkan bahwa terjadi trombosis paru yang khas. protein struktural virus Covid -19 melekat pada

heme menggantikan oksigen yang melepaskan ion bebas zat besi, yang mengarah ke toksisitas dan menyebabkan peradangan makrofag alveolar, Virus Covid-19 menyerang rantai beta, memisahkan heme, mengeluarkan zat besi dan mengubahnya menjadi porfirin. Virus ini dapat memisahkan oxy-Hb, carboxy-Hb, dan Hb yang terglisosilasi. Hal ini dapat mengakibatkan hipoksia yang berkepanjangan dan progresif oleh karena terjadi pengikatan heme dalam sel darah merah oleh protein struktural virus Covid-19, Orang mengalami desaturasi karena kegagalan darah untuk membawa oksigen, hal Ini akan menyebabkan kegagalan multi-organ dan mortalitas yang tinggi. Zat besi yang berkeliaran bebas dalam darah tanpa fungsi fisiologis akan berujung pada hal-hal berikut ; Tanpa ion besi, hemoglobin tidak dapat lagi mengikat oksigen. Setelah hemoglobin terganggu, sel darah merah pada dasarnya tidak berfungsi dalam membawa dan mengirimkan oksigen ke jaringan apa pun. Sel darah merah menjadi tidak berguna dan menjadi beban bagi pasien ketika mereka beredar dengan virus Covid-19 yang melekat pada porfirinnya. Hal ini menyebabkan penghancuran sel-sel darah merah dan tingkat saturasi oksigen pasien turun secara signifikan. Apa yang terjadi mirip dengan keracunan karbon monoksida, di mana karbon monoksida terikat pada hemoglobin dengan akibat kegagalan pertukaran gas. Kerusakan paru-paru yang terlihat pada CT scan disebabkan oleh besi oksidatif yang dilepaskan dari sel darah merah yang dihancurkan yang pada gilirannya membanjiri pertahanan alami terhadap stres oksidatif paru dan menyebabkan apa yang dikenal sebagai badai Sitokin. Pengobatan dan penatalaksanaan pada pasien Covid-19 dimana oksigen harus dijaga dalam keadaan maksimum dan memulai oksigen hiperbarik sedini mungkin. Pengobatan dengan antivirus berguna untuk menghambat pertumbuhan dan replikasi virus, Semakin sedikit viral load yang terjadi maka semakin sedikit hemoglobin kehilangan zat besinya dengan demikian semakin sedikit

tingkat keparahan dan kerusakan yang terjadi sehingga terjadinya badai sitokin dapat dicegah. Transfusi plasmapheresis dan transfusi darah akan memberikan bantuan untuk mengurangi gejala. Chloroquine juga telah di gunakan pada pengobatan pasien Covid-19 dimana mekanisme kerjanya adalah dengan menurunkan pH darah dan mengganggu replikasi virus. **(Sultan, 2020)** Sebuah penelitian di Prancis menyatakan bahwa pasien yang terkonfirmasi Covid-19 dirawat dengan pemberian 600 mg Hidroxychloroquin ditambah Azitromisin setiap hari dan di uji perkembangan virusnya dengan uji swab setiap harinya. Pasien yang tidak diobati dan kasus yang menolak protokol pengobatan dimasukkan sebagai kontrol. Hasilnya sebanyak 20 kasus yang dirawat dengan protokol pengobatan menunjukkan penurunan virus yang signifikan dibanding dengan kontrol. Asitromisin yang ditambahkan ke Hydroxychloroquin secara signifikan lebih efisien untuk eliminasi virus. **(Gautret et al., 2020)**

Infeksi Covid-19 pada tubuh menimbulkan respon inflamasi yang agresif dengan pelepasan sejumlah besar sitokin proinflamasi yang dikenal sebagai “ Badai Sitokin “ (Pada Gambar 9). Beberapa penelitian menganalisis profil sitokin dari pasien Covid-19 menunjukkan bahwa badai sitokin berkorelasi langsung dengan kerusakan paru, kegagalan multi organ, dan prognosis yang buruk. Sitokin adalah bagian penting dari suatu proses inflamasi. Reaksi inflamasi ini melibatkan sistem kekebalan tubuh oleh karena inflamasi adalah merupakan respon pertahanan tubuh yang difasilitasi oleh perangkat sistem kekebalan tubuh. Namun apabila respon kekebalan tubuh ini berlebihan dan tidak terkendali seperti yang terjadi pada keadaan badai sitokin maka akan dapat menimbulkan penyakit yang parah. Sitokin diproduksi oleh beberapa sel kekebalan termasuk makrofag, sel dendritik, Natural Cell Killer (NK cell), serta limfosit T dan limfosit B. Tiga sitokin proinflamasi terpenting pada

respon imun bawaan (Innate Immune) adalah IL-1, IL-6, dan TNF- α . Makrofag jaringan, sel mast, endotel, dan sel epitel adalah sumber utama ke tiga sitokin tersebut di atas selama respon imun bawaan berlangsung. Badai sitokin disebabkan oleh karena peningkatan sitokin proinflamasi (IL-6, IL-1, Interferon, TNF- α) secara tiba-tiba di dalam sirkulasi yang kemudian akan menyebabkan migrasi makrofag, neutrofil, dan sel T dari sirkulasi menuju tempat infeksi yang mempunyai dampak kerusakan jaringan akibat ketidak stabilan interaksi di antara sel endotel, kerusakan permeabilitas kapiler, kerusakan alveolar yang menyeluruh, kegagalan multi organ, dan berakhir dengan kematian. Kerusakan paru-paru merupakan salah satu konsekuensi dari badai sitokin yang dapat berkembang menjadi kerusakan paru-paru yang bersifat akut atau bentuk ARDS yang lebih parah. ARDS yang menyebabkan tingkat saturasi oksigen rendah adalah penyebab utama kematian pada Covid-19. Meskipun mekanisme yang tepat dari ARDS pada pasien Covid-19 belum sepenuhnya dipahami, produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan (badai sitokin) dianggap sebagai salah satu faktor yang berkontribusi terhadap penyebab kematian dari pasien Covid-19. Badai sitokin telah dilaporkan terjadi pada beberapa infeksi virus termasuk virus influenza H5N1, virus influenza H1N1, dan dua virus korona yang terkait erat dengan Covid-19 yaitu SARS-CoV dan MERS-CoV. **(Ragab et al., 2020)**

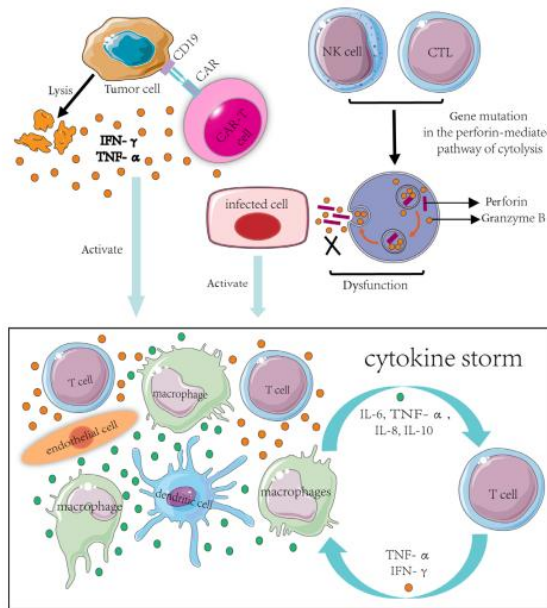


Fig. 1 Proposed pathogenesis of CSS. In the setting of CAR T-cell therapy, CAR T cells can recognize target cells (tumour cells) and induce the lysis of target cells, along with the activation of CAR T cells and T cell, causing a consecutive release of cytokines including IFN- γ or TNF- α . These cytokines trigger a cascade reaction by activation of innate immune cells including macrophages, DCs and endothelial cells with further cytokine releasing, which finally leads to a cytokine storm. In the setting of HLH, mutations in perforin coding gene or genes essential for perforin transport will cause a failure of normal cytolytic function and inability to clear the antigenic stimulus, leading to the persistent activation of macrophages and T cells by the infected cells, accompanied by excessive secretion of proinflammatory cytokines, which finally leads to a cytokine storm. Abbreviations: CSS: cytokine storm syndrome; CAR: chimeric antigen receptor; IFN- γ : interferon-gamma; TNF- α : tumour necrosis factor-alpha; IL: interleukin; CTL: cytotoxic T lymphocytes; NK cell: natural killer cell; and DC: dendritic cell.

Gambar 9. Badai Sitokin. (Ragab et al., 2020)

Antagonis reseptor IL-1, anakinra, yang digunakan dalam pengobatan rematik artritis terbukti membantu penderita panniculitis histiositik sitofagik dengan limfohistiositosis hemofagositik sekunder, yang merupakan penyakit dengan badai sitokin yang parah. Tocilizumab adalah rekombinan antagonis reseptor IL-6 yang mengganggu IL-6 untuk mengikat reseptornya dan memblokir sistem signal. Tocilizumab digunakan dalam pengobatan rematik artritis, artritis idiopatik juvenil, giant sel artritis, telah terbukti bermanfaat dalam pengobatan keganasan hematologi yang menyebabkan badai sitokin. Karena IL-6 adalah sitokin yang paling sering dilaporkan meningkat kadarnya pada pasien Covid-19 dan juga peningkatan IL-6 ini dikaitkan dengan angka kematian yang lebih tinggi, maka tocilizumab adalah merupakan obat pilihan yang digunakan untuk penatalaksanaan badai sitokin yang menyertai Covid-19. Data klinis menunjukkan bahwa setelah pasien Covid-19

mendapat pengobatan dengan tocilizumab menunjukkan adanya perbaikan dari gejala klinis pasien Covid-19 yang disertai dengan badai sitokin. Oleh karena itu tocilizumab direkomendasikan untuk digunakan pada pengobatan badai sitokin yang terjadi pada pasien Covid-19. Badai sitokin tampaknya merupakan salah satu penyebab kematian yang tersering di pandemi Covid-19. Pendekatan terapeutik untuk mengelola badai sitokin pada pasien Covid-19 mungkin akan memberikan jalan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas dan akan menjadi fokus pada studi yang akan datang. **(Ragab et al., 2020)**

Pengobatan terhadap Covid-19 dilakukan hanya untuk mengurangi gejala klinis terutama yang mempengaruhi sistem pernapasan dengan pemberian oksigen. Pengobatan dengan plasma hiperimun dan imunoglobulin G diberikan pada pasien yang kritis, pemberian antivirus dan kortikosteroid adalah kontraindikasi. Remdesivir, analog adenosin nukleotida telah terbukti efektif dalam penelitian invitro pada hewan dan pada satu pasien di Amerika Serikat. Anti retroviral digunakan untuk melawan HIV seperti liponavir, ritonavir juga telah terbukti dapat mengurangi viral load (perkembangan virus) SARS-CoV-2 pada Covid-19. Chloroquine juga telah diusulkan sebagai pengobatan Covid-19 berdasarkan sifat imuno modulator dan kapasitasnya untuk menekan faktor nekrosis tumor α (TNF- α) dan interleukin-6 (IL-6), serta autophagy. Secara umum dan terutama pada pasien yang menderita badai sitokin, dokter harus fokus untuk mengontrol terjadinya hiperinflamasi dengan memblokir IL-6 dan TNF- α atau mengeliminasi sitokin melalui hemoperfusi. Hiperproduksi sitokin sering diikuti edema, disfungsi pertukaran gas, sindrom pernapasan akut, kerusakan jantung akut, dan infeksi sekunder. Berkenaan dengan mekanisme patofisiologi virus terkait masuknya virus ke tubuh adalah melalui angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2) terutama melalui Toll-like receptor-7 (TLR-7) yang berada di endosom.

Aktivasi TLR-7 membutuhkan produksi TNF- α , IL-12, dan IL-6 untuk mengaktifkan CD8 + T cells yang merupakan substansi sitotoksik yang bersifat spesifik. Hal ini membantu pembentukan sel B antigen spesifik dan produksi antibodi melalui CD4 + sel T helper. Mayoritas pasien yang terinfeksi Covid-19 memiliki lekosit yang normal atau kurang dan terjadi limfositopenia, dan pada gejala penyakit yang parah didapatkan peningkatan yang signifikan terhadap netrofil, D-dimer, dan urea dalam darah. Terjadi peningkatan sitokin dan kemokin tertentu seperti IL-6, IL-10 dan TNF- α juga telah diamati pada pasien Covid-19 yang parah. (*J et al., 2021*)

Pada pasien yang dirawat di ICU terjadi peningkatan kadar serum terkait IL-2, IL-7, IL-10, macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), 10 kD interferon-gamma-induced protein (IP-10), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein 1- α (MIP 1- α), dan TNF- α . Respon inflamasi sebenarnya adalah merupakan respon pertahanan tubuh atau respon kekebalan langsung terhadap infeksi virus, bakteri, atau mikroorganisme lain yang melibatkan mobilitas sel dan molekul yang memanfaatkan sumber daya energi, enzimatik, dan biosintetik melalui metabolisme tubuh. Disfungsi metabolik yang disebabkan oleh infeksi virus memerlukan program ulang dari metabolisme tubuh untuk menghasilkan tanggapan terhadap pertahanan tubuh akibat invasi virus ke dalam tubuh. Sitokin merupakan molekul polipeptida yang bertanggung jawab terhadap respon imun bawaan terhadap infeksi virus yang juga bertanggung jawab untuk mengatur sejumlah besar proses biologi melalui reseptor sel permukaan. Sitokin yang terlibat dalam kekebalan adaptif adalah IL-2, IL-4. Sitokin yang terlibat dalam proinflamasi dan interleukin adalah interferon-1 (IFN-I), IFN-II, dan IFN-III ; IL-1, IL-6, dan IL-17 ; dan TNF- α . Sitokin anti inflamasi adalah IL-10. Sitokin-sitokin ini

mempunyai fungsi sebagai respon pertahanan akibat proses internal yang menyebabkan stres/trauma, seperti penyakit keganasan atau infeksi mikroba. Sel tubuh akan mengeluarkan sitokin terkait stres yang telah disebutkan di atas, yang selanjutnya sitokin ini berperan penting dalam metabolisme sel untuk memprogram ulang respon pertahanan tubuh. Point terpenting dalam infeksi SARS-CoV-2 adalah dapat menurunkan sistem pertahanan tubuh (imunitas) dan dapat meningkatkan produksi sitokin. *(J et al., 2021)*

II.1.5 Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 1 (IL-1), TNF- α , Sitokin Yang di Sekresi Dalam Mekanisme Badai Sitokin Pada Covid-19

TNF- α diproduksi oleh berbagai tipe sel, seperti monosit, makrofag, dan sel T. TNF- α ini terlibat dengan respon proinflamasi yang dimediasi oleh IL-1 β dan IL-6. Bersama dengan sitokin lainnya TNF- α terlibat dalam regulasi proses inflamasi, penyakit menular, dan tumor ganas. Telah diamati bahwa kadar TNF- α serum meningkat pada pasien dengan Covid-19 dan kadarnya lebih tinggi seiring dengan tingkat keparahan penyakit. TNF- α adalah salah satu sitokin yang dapat memprediksi tingkat keparahan atau prognosis pada pasien dengan SARS-CoV dan MERS, artinya semakin tinggi kadar TNF- α serum pada pasien SARS-CoV dan MERS maka prognosinya semakin buruk. *(J et al., 2021)*

Ketika SARS-CoV-2 masuk ke tubuh akan ditangkap dan diproses oleh makrofag, sel dendritik, dan monosit di epitel pernapasan dan usus. Sel-sel ini kemudian memproses dan menyajikan antigen ke naif limfosit T CD4⁺ yang akan menghasilkan sejumlah besar IL-1 β , IL-6, MCP-1 dan TNF- α , sehingga akan mengaktifkan lebih banyak lagi limfosit Th17. Hal ini menjelaskan mengapa pasien dengan ARDS dari Covid-19 memiliki jumlah limfosit yang lebih banyak di darah perifer demikian pula dengan konsentrasi IL-17A dan TNF- α . Jadi ada umpan balik

positif antara inflamasi obesitas dan imunologi Covid-19, yang pada akhirnya semua kejadian imunologi ini berujung dengan meningkatnya konsentrasi IL-17A dan TNF- α yang mengakibatkan kerusakan paru-paru yang lebih besar sehingga dapat menyebabkan kematian. TNF- α menyebabkan hiperaktifitas bronkial, penurunan kaliber jalan nafas, dan terjadi netrofilia yang signifikan di epitel pernapasan. Selain itu TNF- α secara langsung merusak epitel pernapasan dengan cara memproduksi musin dan melepaskan sitokin inflamasi seperti IL-8, GM-CSF, RANTES dan molekul adhesi antar sel (ICAM). Selain itu pula TNF- α menginduksi pelepasan matriks metaloproteinase (MMP-9) oleh netrofil dan sebagai hasilnya akan merangsang produksi glikosaminoglikan oleh fibroblas paru, TNF- α juga secara langsung ,merangsang sintesis kolagen oleh myofibroblast dan fibroblast, yang pada akhirnya semua kejadian ini akan menyebabkan paru-paru mengalami fibrosis secara permanen. Pada obesitas sumber IL-17A adalah limfosit Th17 dan Innate Lymphoid Cells-3 (ILC3), dan sumber utama IL-1 β , IL-6, IL-15, dan TNF- α pada obesitas adalah makrofag tipe 1 (M1) yang terletak di jaringan adiposa visceral. IL-17A merangsang M1 untuk meningkatkan sintesis IL-1 β , IL-6, IL-15, dan TNF- α , yang mana selanjutnya akan mengaktifkan lebih banyak limfosit Th17. Dengan demikian hal ini berarti bahwa ada umpan balik imunologis positif antara M1 dan limfosit Th17. Oleh karena itu mengapa profil Th1-Th17 mendominasi pada obesitas dengan peningkatan konsentrasi serum IL-17A dan TNF- α . **(J et al., 2020)**

Aspek radiologis keterlibatan paru-paru pada Covid-19 mirip dengan pnemonia pada penyakit autoimun seperti rematik arthritis, sklerosis sistemik, dan granulomatosis eosinofilik dengan poliangiitis. Secara keseluruhan keberadaan auto antibodi mengisyaratkan peningkatan resiko penyakit gangguan autoimun pada beberapa pasien Covid-19. ACE 2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) adalah

reseptor fungsional glikoprotein yang memungkinkan masuknya SARS-CoV-2 ke dalam tubuh hingga terjadi lonjakan jumlah virus, dimana pada pasien dengan SLE terjadi peningkatan ACE 2, hal ini mengisyaratkan bahwa pasien dengan penyakit autoimun dalam hal ini SLE rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2. TNF- α Converting Enzyme (TACE) memfasilitasi masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel melalui induksi ACE 2 ectodomain shedding dan prosesnya terkait erat dengan produksi TNF- α . Jadi dengan demikian TNF- α mungkin bisa menjadi penanda untuk efisiensi masuknya virus. Telah dilaporkan bahwa terjadi peningkatan level serum TNF- α pada pasien SLE yang menunjukkan bahwa TACE aktif pada SLE, dan mengisyaratkan kerentanan terhadap infeksi SARS-CoV-2. **(Gao et al., 2020)** Perlu diketahui juga bahwa Penggunaan antagonis TNF- α pada pasien rematik arthritis harus berdasarkan indikasi, diagnosis yang tepat, tingkat keparahan penyakit & mempertimbangkan kontraindikasinya. **(Fautrel et al., 2007)**

Data yang diperoleh dalam penelitian *Zhao Y et al (2020)* memperlihatkan jika penderita Covid-19 yang dikonfirmasi pada peningkatan jumlah leukosit menunjukkan peningkatan konsentrasi CRP dan IL-6 dalam serum. Dengan demikian, hasil tersebut menunjukkan bahwa pasien Covid-19 yang dikonfirmasi dengan jumlah CRP dan IL-6 yang meningkat memiliki tingkat respons peradangan sistemik yang jauh lebih tinggi, yang sebagian berkaitan dengan perkembangan penyakit kritis, dan membutuhkan perawatan di ICU dan juga menyebabkan tingkat kematian yang tinggi. Konsentrasi serum CRP dan IL-6 meningkat secara signifikan pada pasien yang memiliki penyakit kronis bawaan (komorbid), dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki penyakit kronis bawaan (komorbid). **(Zhao Y et al., 2020)**

Oleh karena itu, respons peradangan sistemik pada pasien Covid-19 yang dikonfirmasi yang memiliki komorbiditas lebih tinggi dibanding orang sakit yang tak

memiliki komorbiditas. Peradangan sistemik yang kronis ditemukan pada orang sakit dengan penyakit kronis, seperti diabetes, kanker dan hipertensi. *(Zhao Y et al., 2020)*

II.1.6 Aspek Forensik dan Medikolegal di Era Pandemi Covid-19

Laporan otopsi kematian akibat terinfeksi Covid-19 jumlahnya sangat sedikit, hal ini diakibatkan karena kurang pemahaman tentang cara penularan virus pada komunitas postmortem, ahli patologi forensik, sehingga mereka enggan untuk melakukan pemeriksaan postmortem terhadap jenazah dengan dugaan terinfeksi SARS-Cov-2, terkait untuk melindungi para personil kamar mayat dari terinfeksi virus. Royal college of pathologists (RCP) di Inggris telah mengeluarkan kebijakan bahwa dilakukan otopsi terbatas untuk kematian akibat Covid-19. Rekomendasi ini beralasan oleh karena jika kematian adalah akibat Covid-19 yang terkonfirmasi maka otopsi tidak diperlukan. Tetapi bila otopsi dilakukan dengan menggunakan APD sesuai standar operasional dan adanya fasilitas otopsi yang memadai maka hal ini memungkinkan untuk dilakukannya pemeriksaan postmortem secara menyeluruh, termasuk pengambilan sampel jaringan tanpa menimbulkan resiko penularan bagi petugas. Otopsi memungkinkan pengambilan organ secara sistematis yang tidak bisa diperoleh dari orang yang masih hidup. Kemudian sampel-sampel ini diperiksa dengan metode molekuler yang canggih, imunohistokimia, dan teknologi laboratorium yang canggih lainnya, sehingga patogenesis SARS-Cov-2 dapat diketahui yang kelak akan berkontribusi terhadap pengobatan, penatalaksanaan terhadap pasien yang terkonfirmasi Covid-19. *(Parekh et al., 2020)* Di Jepang skrining SARS-Cov-2 (Covid-19) untuk semua mayat akan dipertimbangkan dan akan memperhatikan kemungkinan resiko terinfeksi para petugas yang terlibat prosedur postmortem. Yang perlu diperhatikan bahwa hasil positif dari Covid-19 tidak boleh menjadi alasan untuk menghindari otopsi oleh karena itu para personil wajib

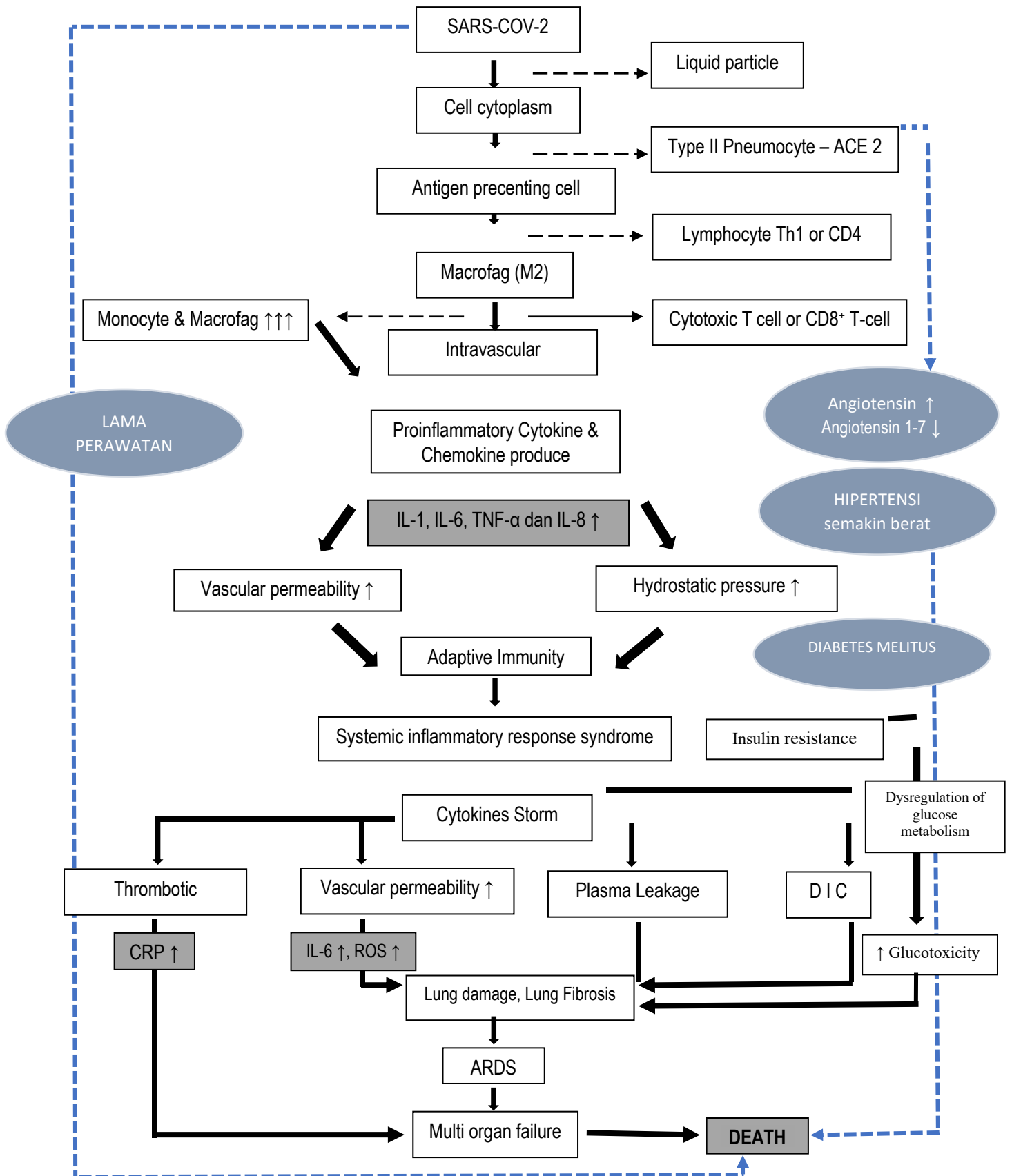
menggunakan APD yang standar dan memadai, sebab otopsi adalah satu-satunya metode untuk mengungkapkan penyebab dan patofisiologi dari kematian akibat virus SARS-Cov-2 (Covid-19). **(Nakamura et al., 2021)**

Usaha yang dilakukan untuk mencegah terjadinya infeksi terhadap ahli forensik dan petugas kamar jenazah adalah dengan membatasi jumlah ahli forensik yang berada di kamar jenazah. Seluruh team harus menggunakan Alat Pelindung Diri (APD) yang lengkap. Saat menangani jaringan paru, harus menggunakan teknik yang tepat untuk mengurangi terjadinya aerosol. Jenis spesimen untuk diagnosis Covid-19 dalam otopsi adalah sama seperti yang digunakan dalam kasus yang dicurigai pada pasien hidup yaitu usap nasofaring dan orofaringeal. Setelah autopsi dilakukan jenazah dimasukkan ke dalam kantung jenazah kemudian dilakukan dekontaminasi dengan larutan sodium hipoklorit 1%, demikian pula dengan kendaraan yang akan digunakan sebagai alat transportasi ke tempat penguburan, hal ini dilakukan untuk mencegah resiko bagi petugas yang mengangkat jenazah agar tidak terinfeksi oleh virus. **(Parekh et al., 2020)** Sebuah kasus di Italia mengungkapkan bahwa SARS COV-2 masih terdeteksi setelah kematian 35 hari. Maka penting untuk tetap menggunakan APD pada tenaga medis yang menangani pemulasaran jenazah pada pasien yang terkonfirmasi Covid-19, untuk mencegah tingginya tingkat kematian pada tenaga medis akibat terinfeksi Covid-19. **(Beltempo et al., 2021)**

Menurut organisasi yang bergerak di bidang kejahatan (crime) melaporkan bahwa tingkat kejahatan di Pakistan mengalami peningkatan saat pandemi Covid-19, hal ini disebabkan oleh karena masalah ekonomi dan psikologis. Diantaranya kasus penculikan, pemerkosaan, pemerasan, kekerasan dalam rumah tangga (KDRT), perdagangan manusia, juga kasus teroris dan perdagangan narkoba mengalami

peningkatan. Ahli kriminologi juga mengklarifikasi bahwa pandemi ini menciptakan kesempatan bagi mafia dan penjahat untuk melakukan kejahatan yang terorganisir. Seiring dengan meningkatnya kasus kejahatan saat pandemi menyebabkan kerja ekstra bagi petugas keamanan dan forensik, dan banyak dari mereka tidak memakai APD yang lengkap saat melaksanakan tugas oleh karena keterbatasan jumlah APD yang tersedia, sehingga banyak dari para petugas ini berpotensi tertular Covid-19. Aparat keamanan menghadapi beban kerja dua kali lipat dari beban kerja sebelumnya di saat pandemi Covid-19. Begitu pula dengan ahli forensik yang juga rutin mengadakan skrining untuk mendeteksi keberadaan Covid-19 dan beban kerja ini juga akan memperpanjang proses untuk menyelesaikan kasus-kasus yang terjadi. Kesimpulannya adalah peningkatan angka kejahatan dan peningkatan prevalensi Covid-19 sudah membatasi jumlah tenaga kerja, sehingga dapat menimbulkan keterlambatan dalam analisis pekerjaan forensik sehingga akan menimbulkan tantangan yang lebih besar dalam proses hukum. **(Wahid, 2020)**

KERANGKA TEORI



BAB III
KERANGKA KONSEP

KERANGKA KONSEP

