

## **KARYA AKHIR**

### **EFEK TERAPI IL-6 *INHIBITOR* TOCILIZUMAB PADA PASIEN KRITIS COVID 19 : TINJAUAN TERHADAP PERUBAHAN SKOR SOFA, CRP, PROKALSTONIN, DAN FERRITIN**

*Therapeutic Effects of IL-6 Inhibitor Tocilizumab in Critically Covid 19  
Patients : Overview of Changes in SOFA Score, CRP, Procalcitonin, And  
Ferritin*

**ANDI WIJA INDRAWAN PANGERANG**

**C113216103**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1  
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**EFEK TERAPI IL-6 *INHIBITOR* TOCILIZUMAB PADA PASIEN KRITIS  
COVID 19 : TINJAUAN TERHADAP PERUBAHAN SKOR SOFA, CRP,  
PROKALSITONIN, DAN FERRITIN**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi  
Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan Oleh:

**ANDI WIJA INDRAWAN PANGERANG**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1  
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)**  
**EFEK TERAPI IL-6 INHIBITOR TOCILIZUMAB PADA PASIEN KRITIS**  
**COVID 19 : TINJAUAN TERHADAP PERUBAHAN SKOR SOFA, CRP,**  
**PROKALSITONIN, DAN FERRITIN**

Disusun dan diajukan oleh :

**dr. Andi Wija Indrawan P**

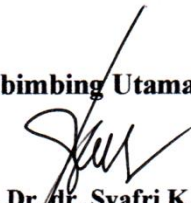
Nomor Pokok : C113216103

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin


Pada tanggal 14 JUNI 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pembimbing Utama,

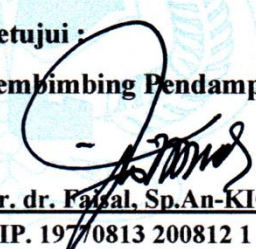
  
Prof. Dr. dr. Syafri K. Arif, Sp.An-KIC-KAKV  
NIP. 19670524 199503 1 001

Ketua Program Studi  
Anestesiologi dan Terapi Intensif  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin


  
Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An-KMN  
NIP. 19741031 200801 1 009

Menyetujui :

Pembimbing Pendamping,

  
Dr. dr. Faisal, Sp.An-KIC  
NIP. 19770813 200812 1 002

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

  
Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 19680530 199603 2 001



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : **Andi Wija Indrawan Pangerang**

No. Pokok : **C113216103**

Program Studi : **Anestesiologi dan Terapi Intensif**

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul “Efek Terapi IL-6 *Inhibitor* Tocilizumab Pada Pasien Kritis Covid 19 : Tinjauan Terhadap Perubahan Skor SOFA, CRP, Prokalsitonin, dan Ferritin” adalah karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Juni 2022

Yang menyatakan,



Andi Wija Indrawan Pangerang

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul “Efek Terapi IL-6 Inhibitor ( Tocilizumab ) pada Pasien Kritis Covid 19 : Tinjauan Terhadap Perubahan Skor SOFA, CRP, Prokalsitonin, dan Ferritin”.

Selama melaksanakan penelitian ini, banyak kendala yang peneliti hadapi, maupun kekurangan dan keterbatasan yang datangnya dari peneliti sebagai mahasiswa yang berada pada tahap belajar, namun semua kendala tersebut dapat teratasi berkat ijin Allah SWT tentunya, dan dukungan doa serta bimbingan dari semua pihak yang mungkin tidak dapat peneliti sebutkan namanya secara keseluruhan. Adapun pihak – pihak tersebut antara lain adalah :

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Prof. Dr. dr. Khaerani Rasyid, Sp.PD-KGH, Sp.GK, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. dr. Agussalim Bukhari, M.Clin, Med, Sp.GK., Ph.D, selaku Wakil Dekan bidang akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Prof. Dr. dr. Syafri K Arif, Sp.An-KIC-KAKV selaku pembimbing I, Dr. dr. Faisal, Sp.An-KIC selaku pembimbing II, dan dr. Firdaus Hamid, Ph.D., Sp.MK selaku pembimbing statistik atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.

5. Dr. dr. Hisbullah, Sp.An, KIC, KAKV, dr. Haizah Nurdin, M.Kes.,Sp.An, KIC, dr. Ari Santri P, M.Kes., Sp.An, KIC selaku tim penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bersifat membangun untuk penyempurnaan penulisan.
6. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur Rumah Sakit afiliasi dan satelit yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan proses pendidikan dan pelayanan.
7. Seluruh keluarga; orang tua, yang telah memberikan dorongan dan dukungan baik moral, materil, serta doa yang tulus.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam rangka penyelesaian penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Peneliti menyadari bahwa tulisan ini jauh dari sempurna, untuk itu kritik dan saran yang sifatnya membangun sangat peneliti harapkan untuk penyempurnaan penulisan selanjutnya. Di samping itu peneliti juga berharap semoga penelitian ini bermanfaat bagi peneliti dan bagi nusa dan bangsa.

Makassar, Juni 2022

Peneliti

## ABSTRAK

**ANDI WIJA INDRAWAN PANGERANG.** *Efek Terapi IL-6 Inhibitor Tocilizumab Pada Pasien Kritis Covid 19 : Tinjauan Terhadap Perubahan Skor Sofa, CRP, Prokalsitonin, dan Ferritin ( dibimbing oleh Syafri Kamsul Arif dan Faisal Muchtar )*

Badai sitokin menyebabkan perburukan pasien COVID-19, terapi efektif dibutuhkan untuk mengatasi hiperinflamasi. Tocilizumab adalah terapi imunomodulator yang menunjukkan efektivitas terhadap badai sitokin yang berat pada penelitian sebelumnya. Penelitian ini bertujuan membandingkan skor SOFA, CRP, Prokalsitonin, dan Ferritin sebelum dan setelah pemberian Tocilizumab pada pasien kritis COVID-19. Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional* yang dilaksanakan di RSUP Wahidin Sudirohusodo periode pasien Maret 2020 - November 2021. Pemilihan sampel dengan total sampling yang memenuhi kriteria inklusi. Semua sampel akan diambil data rekam medis berupa skor SOFA, CRP, Prokalsitonin, dan Ferritin sebelum dan setelah pemberian Tocilizumab sampai hari ke-7 pemberian. Terdapat perbedaan bermakna skor SOFA sebelum dan setelah pemberian Tocilizumab sampai hari ke-7 ( $p < 0.001$ ) pada 23 sampel yang diuji dengan Friedman. Terdapat perbedaan bermakna kadar CRP sebelum dan setelah pemberian Tocilizumab mulai hari ke-2 ( $p < 0.001$ ) pada 42 sampel yang diuji Wilcoxon. Ditemukan perbedaan bermakna kadar CRP sebelum dan setelah pemberian hari ke 2,4, hingga hari ke-7 ( $p < 0.001$ ) pada 28 sampel yang diuji dengan Friedman. Ada perbedaan bermakna kadar prokalsitonin sebelum dan setelah pemberian Tocilizumab mulai hari ke-2 ( $p < 0.001$ ) pada 42 sampel yang diuji Wilcoxon. Selanjutnya ditemukan perbedaan bermakna kadar prokalsitonin sebelum dan setelah pemberian pada hari ke 2,4, hingga hari ke-7 ( $p < 0.001$ ) pada 20 sampel yang diuji dengan Friedman. Ditemukan perbedaan bermakna kadar ferritin sebelum dan setelah pemberian Tocilizumab mulai hari ke-2 ( $p < 0.001$ ) pada 42 sampel yang diuji Wilcoxon. Terdapat perbedaan bermakna kadar ferritin sebelum dan setelah pemberian pada hari ke 2,4, hingga hari ke-7 ( $p < 0.001$ ) pada 20 sampel yang diuji dengan Friedman. Kesimpulan penelitian ini adalah Tocilizumab menghasilkan penurunan skor SOFA, kadar CRP, Prokalsitonin, dan Ferritin pada pasien kritis COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, Tocilizumab, Skor SOFA, CRP, Ferritin



## ABSTRACT

**ANDI WIJA INDRAWAN PANGERANG.** *Therapeutic Effects of IL-6 Inhibitor Tocilizumab in Critically COVID-19 Patients : Overview of Changes in SOFA Score, CRP, Procalcitonin, and Ferritin* (Supervised by **Syafri Kamsul Arif** and **Faisal Muchtar**)

Cytokine storms leads to worsening of condition in COVID-19 patients. Effective therapy is needed to treat hyperinflammation. Tocilizumab is an immunomodulatory therapy which is effective against severe cytokine storms in previous studies. This study aims to compare SOFA score, CRP, Procalcitonin, and Ferritin level before and after administration of Tocilizumab in critically ill COVID-19 patients. This analytical observation study with cross sectional design were performed at Wahidin Sudirohusodo Hospital. Samples included the patients who met inclusion criteria in March 2020-November 2021. All samples were taken from medical records in the form of SOFA Score, CRP, Procalcitonin and Ferritin level before and after Tocilizumab administration until 7<sup>th</sup> day of administration. There are significant differences of SOFA scores before and after the 2<sup>nd</sup>, 4<sup>nd</sup>, and 7<sup>th</sup> day ( $p < 0.001$ ) in 23 samples by Friedman test. There are significant differences of CRP levels before starting from day 2 after administration of Tocilizumab ( $p < 0.001$ ) in 42 samples by Wilcoxon test. There are significant differences of CRP levels before and after administration on day 2, 4, and 7 ( $p < 0.001$ ) in 28 samples by Friedman test. There are significant differences of procalcitonin levels starting from day 2 after administration of Tocilizumab ( $p < 0.001$ ) in 42 samples by Wilcoxon test. There are significant differences of procalcitonin levels before and after administration on day 2, 4, and 7 ( $p < 0.001$ ) in 20 samples by Friedman test. There is a significant difference in ferritin levels starting from day 2 after administration of Tocilizumab ( $p < 0.001$ ) in 42 samples by Wilcoxon test. There are significant differences in ferritin levels before and after administration on day 2, 4, and 7 ( $p < 0.001$ ) in 20 samples by Friedman test. The conclusion is Tocilizumab is resulted a decrease in SOFA score, CRP, Procalcitonin, and Ferritin level in critically ill COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, Tocilizumab, SOFA Score, CRP, Ferritin





## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
ABSTRAK .....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR DIAGRAM.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum .....	3
1.3.2. Tujuan Khusus .....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1. COVID-19 .....	4
2.1.1. Definisi.....	4
2.1.2. Etiologi.....	4
2.1.3. Epidemiologi.....	5
2.1.4. Virologi .....	5
2.1.5. Perjalanan Penyakit.....	6
2.2. SARS-CoV-2, Badai Sitokin dan Sindrom Hiperinflamatorik.....	7
2.2.1. Patofisiologi Badai Sitokin .....	8
2.2.2. Gejala Klinis dan Laboratorium.....	11
2.2.3. ARDS pada Covid-19 .....	12
2.2.4. Sel yang Terlibat dalam Badai Sitokin.....	13
2.3. Karakteristik Pasien Kritis Covid 19.....	16
2.4. Imunomodulator dalam Penanganan COVID-19 .....	16
2.5. Interleukin-6 <i>Inhibitor</i> .....	17

2.6. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) .....	22
BAB III KERANGKA TEORI PENELITIAN .....	24
BAB IV KERANGKA KONSEP PENELITIAN .....	25
BAB V METODOLOGI PENELITIAN.....	26
5.1. Desain Penelitian .....	26
5.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	26
5.3. Populasi dan Sampel Penelitian .....	26
5.4. Kriteria Sampel.....	26
5.5. Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik.....	27
5.6. Variabel Penelitian .....	27
5.7. Definisi Operasional.....	28
5.8. Pengolahan dan Analisis Data .....	28
5.9. Personalia Penelitian .....	29
5.10. Alur Penelitian .....	30
BAB VI HASIL PENELITIAN .....	31
6.1. Karakteristik Sampel .....	31
6.2. Skor SOFA .....	33
6.3. Kadar CRP.....	35
6.4. Kadar Prokalsitonin.....	36
6.5. Kadar Ferritin .....	37
BAB VII PEMBAHASAN .....	39
7.1. Skor SOFA .....	39
7.2. Kadar CRP.....	40
7.3. Kadar Prokalsitonin.....	41
7.4. Kadar Ferritin .....	41
BAB VIII PENUTUP.....	42
8.1. Kesimpulan.....	42
8.2. Saran.....	42

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Perjalanan Penyakit COVID-19 .....	7
Gambar 2. Patogenesis COVID-19 dan Badai Sitokin .....	9
Gambar 3. Patomekanisme Badai Sitokin.....	11
Gambar 4. Manifestasi Klinis Badai Sitokin.....	13
Gambar 5. Peran IL-6 dalam patogenesis COVID-19 .....	15
Gambar 6. IL-6 pada viral pneumonia, peran pneumosit tipe II pada COVID-19 .....	15
Gambar 7. Imunitas dan immunomodulator pada COVID-1 .....	17
Gambar 8. Mekanisme kerja Tocilizumab. ....	19
Gambar 9. Kerangka Teori.....	24
Gambar 10. Kerangka Konsep .....	25
Gambar 11. Alur Penelitian.....	30

## DAFTAR DIAGRAM

Diagram 1. Perbandingan Skor SOF .....	34
Diagram 2. Perbandingan Kadar CRP .....	36
Diagram 3. Perbandingan Kadar Prokalsitonin.....	37
Diagram 4. Perbandingan Kadar Ferritin.....	38

## **DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Karakteristik sampel .....	31
Tabel 2. Perbandingan Skor SOFA.....	33
Tabel 3. Perbandingan Kadar CRP .....	35
Tabel 4. Perbandingan Kadar Prokalsitonin.....	36

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1.Latar Belakang

Sejak munculnya pandemi COVID-19 tahun 2019, sebanyak 209 juta orang telah terinfeksi, dan lebih dari 4 juta orang meninggal.<sup>1</sup> Di Indonesia, hampir 4 juta orang terinfeksi, dan angka kematian mencapai 120 ribu jiwa.<sup>2</sup> Virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*) yang menyebabkan penyakit COVID-19 menginfeksi terutama melalui pneumosit tipe II dan sel lain yang mengekspresikan protein *angiotensin-converting enzyme-2* (ACE-2), yang merupakan reseptor dan titik masuk virus ke dalam tubuh. Replikasi SARS-CoV-2 menghasilkan efek sitopatik pada sel target, menyebabkan pyroptosis (bentuk pro-inflamasi dari programmed cell death – apoptosis), sehingga menginduksi sintesis interleukin-1 (IL-1) dan sitokin proinflamasi lainnya termasuk IL-6.<sup>3,4</sup> Asal patogenetik CSS (*cytokine storm syndrome*) / Badai sitokin dikaitkan dengan disregulasi dan sintesis dari berbagai sitokin (pro-inflamasi, imunoregulasi, dan anti-inflamasi) dan kemokin, yang mencerminkan aktivasi patologis imunitas bawaan dan didapat (Th1 dan Th17).<sup>5</sup>

Badai sitokin menyebabkan terjadinya perburukan penyakit yang terjadi secara cepat dengan angka mortalitas yang tinggi. Bukti yang ada menunjukkan bahwa progresivitas penyakit berkaitan erat dengan adanya peningkatan sitokin pada pasien pneumonia akibat SARS-CoV2. Terapi yang efektif dan aman dibutuhkan untuk mengatasi hiperinflamasi sehingga diharapkan dapat mencegah terjadinya kematian. Studi sebelumnya telah memperlihatkan bahwa terapi dengan imunomodulator dan terapi immunosupresif dapat dipertimbangkan sebagai terapi pilihan pada infeksi COVID-19 yang berat.<sup>6</sup>

Terdapat beberapa pilihan terapi imunomodulator dan terapi immunosupresif pada kondisi covid berat, diantaranya adalah Interleukin-6 *Inhibitor* Tocilizumab. Tocilizumab adalah antibodi anti-IL-6 monoklonal humanized rekombinan. Tocilizumab berikatan dengan IL-6R untuk menghambat pensinyalan cis dan trans yang

dimediasi sIL-6R dan mLIL-6R.<sup>6,7</sup> Terapi anti IL-6 dapat menstabilisasi membran kapiler alveolar, menurunkan edema dinding alveolar, dan mencegah/memperbaiki ARDS.<sup>8,9</sup>

Anti interleukin-6 (IL-6) Tocilizumab merupakan obat kelompok anti IL-6 yang tersedia di Indonesia. Tocilizumab diberikan dengan dosis 8 mg/kgBB *single dose* atau dapat diberikan 1 kali lagi dosis tambahan apabila gejala memburuk atau tidak ada perbaikan dengan dosis yang sama. Jarak pemberian dosis pertama dan kedua minimal 12 jam. Maksimal pemberian 800 mg per dosis.<sup>10</sup>

Tocilizumab menunjukkan efektivitas yang menjanjikan pada badai sitokin yang parah. Setelah satu atau dua dosis tocilizumab, 69% pasien merespon dalam 14 hari, dimana demam dan hipotensi teratasi dalam beberapa jam, dan vasopresor dapat dihentikan dalam beberapa hari.<sup>5</sup> Sebuah studi retrospektif di Anhui, Cina menunjukkan bahwa 75,0% pasien yang dirawat mengalami penurunan kebutuhan oksigen dan jumlah limfosit yang diturunkan kembali normal pada 52,6% pasien pada hari kelima setelah perawatan. Perbaikan radiologis juga ditunjukkan pada manifestasi CT scan kekeruhan paru yang membaik pada 90,5% pasien.<sup>11</sup> Pasien yang diterapi menggunakan tocilizumab menunjukkan peningkatan ekspresi perforin dan granzyme A pada sel NK dan penurunan CRP. Sebagian besar pasien juga mengalami peningkatan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.<sup>12</sup>

Pada penelitian-penelitian lainnya, terapi tocilizumab pada pasien badai sitokin Covid-19 juga memberikan hasil yang cukup menjanjikan. Sebuah studi retrospektif dari Alattar et al menunjukkan pada 25 pasien dengan COVID-19 pengobatan dengan tocilizumab dikaitkan dengan normalisasi suhu tubuh, penurunan kadar CRP ( $p = 0,0001$ ), perbaikan pada CT sebesar 44% dan 68% pada pasien hari ke 7 dan hari ke 14. Jumlah pasien yang membutuhkan ventilasi mekanik berkurang dari 84% menjadi 60% pada hari ke 7 dan menjadi 28% pada hari ke 16 ( $p = 0,001$ ). Selama masa tindak lanjut, 9 (36%) pasien dipulangkan dari rumah sakit; 3 pasien meninggal.<sup>13</sup> Uysal et al melaporkan perbaikan pada 10 dari 12 pasien COVID-19 setelah infus dengan tocilizumab. Perbaikan tersebut meliputi normalisasi kadar saturasi oksigen (dari  $87,58 \pm 3,12\%$  menjadi  $94,42 \pm 1\%$ ), suhu tubuh, dan kadar CRP. Semua pasien dipulangkan dari rumah sakit dalam waktu 18 hari.<sup>14</sup> Berdasarkan latar belakang yang sudah dijabarkan di atas, peneliti tertarik untuk meneliti mengenai efek terapi IL-6 *inhibitor*

Tocilizumab pada pasien kritis Covid 19 Tinjauan terhadap perubahan Skor SOFA, CRP, Prokalsitonin, dan Ferritin

## **1.2.Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas, maka disusunlah rumusan masalah sebagai berikut “Apakah terdapat pengaruh pemberian IL-6 *Inhibitor* Tocilizumab pada pasien kritis Covid-19 terhadap perubahan skor SOFA, CRP, Prokalsitonin, dan Ferritin ?”

## **1.3.Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Membandingkan skor SOFA, nilai CRP, Prokalsitonin, dan Ferritin sebelum dan setelah pemberian *IL-6 Inhibitor* Tocilizumab pada pasien kritis Covid-19

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- a. Membandingkan skor SOFA pada pasien kritis Covid-19 sebelum dan setelah pemberian *IL-6 Inhibitor* Tocilizumab.
- b. Membandingkan nilai CRP pada pasien kritis Covid-19 sebelum dan setelah pemberian *IL-6 Inhibitor* Tocilizumab.
- c. Membandingkan nilai Prokalsitonin pada pasien kritis Covid-19 sebelum dan setelah pemberian *IL-6 Inhibitor* Tocilizumab.
- d. Membandingkan nilai Ferritin pada pasien kritis Covid-19 sebelum dan setelah pemberian *IL-6 Inhibitor* Tocilizumab.

## **1.4.Manfaat Penelitian**

- a. Hasil penelitian ini diharapkan memberikan tambahan pengetahuan yang dapat diaplikasikan secara klinis dalam tatalaksana COVID-19.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutama bidang ilmu *critical care*.



- c. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan referensi bagi peneliti lain yang akan melakukan penelitian pada topik serupa.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1.COVID-19**

Pada akhir Desember 2019, virus yang tidak teridentifikasi sebelumnya muncul dari Wuhan, Cina, dan mengakibatkan wabah di seluruh dunia. Penyakit ini secara resmi dinamai Coronavirus Disease-2019 (COVID-19, oleh WHO pada 11 Februari 2020). COVID-19 merupakan penyakit zoonosis potensial dengan tingkat kematian rendah hingga sedang (diperkirakan 2% –5%). Penularan dari orang ke orang dapat terjadi melalui droplet atau penularan kontak dan jika tidak ada pengendalian infeksi yang ketat atau jika tidak tersedia alat pelindung diri yang memadai, hal itu dapat membahayakan petugas kesehatan lini pertama.<sup>15</sup>

##### **2.1.1. Definisi**

Menurut WHO (2021), penyakit coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus corona yang baru ditemukan. Kebanyakan orang yang terinfeksi virus COVID-19 akan mengalami penyakit pernapasan ringan hingga sedang dan sembuh tanpa memerlukan perawatan khusus. Orang tua dan orang-orang yang memiliki komorbid seperti penyakit kardiovaskular, diabetes, penyakit pernapasan kronis, dan kanker mungkin tertular COVID-19. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh turunan coronavirus baru. ‘CO’ diambil dari corona, ‘VI’ virus, dan ‘D’ disease (penyakit). Sebelumnya, penyakit ini disebut ‘2019 novel coronavirus’ atau ‘2019-nCoV.’ Virus COVID-19 adalah virus baru yang terkait dengan keluarga virus yang sama dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan beberapa jenis virus flu biasa<sup>1</sup>

##### **2.1.2. Etiologi**

Kasus pertama COVID-19 dilaporkan pada 8 Desember 2019 ketika sekelompok pasien yang dirawat di rumah sakit di Wuhan, ibukota provinsi Hubei di Cina,

dengan diagnosis awal pneumonia dari etiologi yang tidak diketahui. Pada 7 Januari, hasil swab tenggorokan pasien menunjukkan etiologi coronavirus baru, awalnya disebut 2019-nCoV oleh WHO, kemudian berganti nama menjadi Coronavirus Disease (COVID-19) yang disebabkan oleh virus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). WHO menyatakan pneumonia virus ini sebagai wabah pada 30 Januari 2020. Pada 11 Maret 2020 karena logaritmik global perluasan kasus, COVID-19 dinyatakan sebagai pandemi oleh WHO<sup>1</sup>

### **2.1.3. Epidemiologi**

Sejak kasus pertama di Wuhan, terjadi peningkatan kasus COVID-19 di China setiap hari dan memuncak di antara akhir Januari hingga awal Februari 2020. Awalnya kebanyakan laporan datang dari Hubei dan provinsi di sekitar, kemudian bertambah hingga ke provinsi-provinsi lain dan seluruh China. Tanggal 30 Januari 2020, telah terdapat 7.736 kasus terkonfirmasi COVID-19 di China, dan 86 kasus lain dilaporkan dari berbagai negara seperti Taiwan, Thailand, Vietnam, Malaysia, Nepal, Sri Lanka, Kamboja, Jepang, Singapura, Arab Saudi, Korea Selatan, Filipina, India, Australia, Kanada, Finlandia, Prancis, dan Jerman<sup>1</sup>

COVID-19 pertama dilaporkan di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020 sejumlah dua kasus. Data 31 Maret 2020 menunjukkan kasus yang terkonfirmasi berjumlah 1.528 kasus dan 136 kasus kematian.<sup>10</sup> Tingkat mortalitas COVID-19 di Indonesia sebesar 8,9%, angka ini merupakan yang tertinggi di Asia Tenggara<sup>2</sup>

Per 30 Maret 2020, terdapat 693.224 kasus dan 33.106 kematian di seluruh dunia. Eropa dan Amerika Utara telah menjadi pusat pandemi COVID-19, dengan kasus dan kematian sudah melampaui China. Amerika Serikat menduduki peringkat pertama dengan kasus COVID-19 terbanyak dengan penambahan kasus baru sebanyak 19.332 kasus pada tanggal 30 Maret 2020 disusul oleh Spanyol dengan 6.549 kasus baru. Italia memiliki tingkat mortalitas paling tinggi di dunia, yaitu 11,3%<sup>1</sup>

### **2.1.4. Virologi**

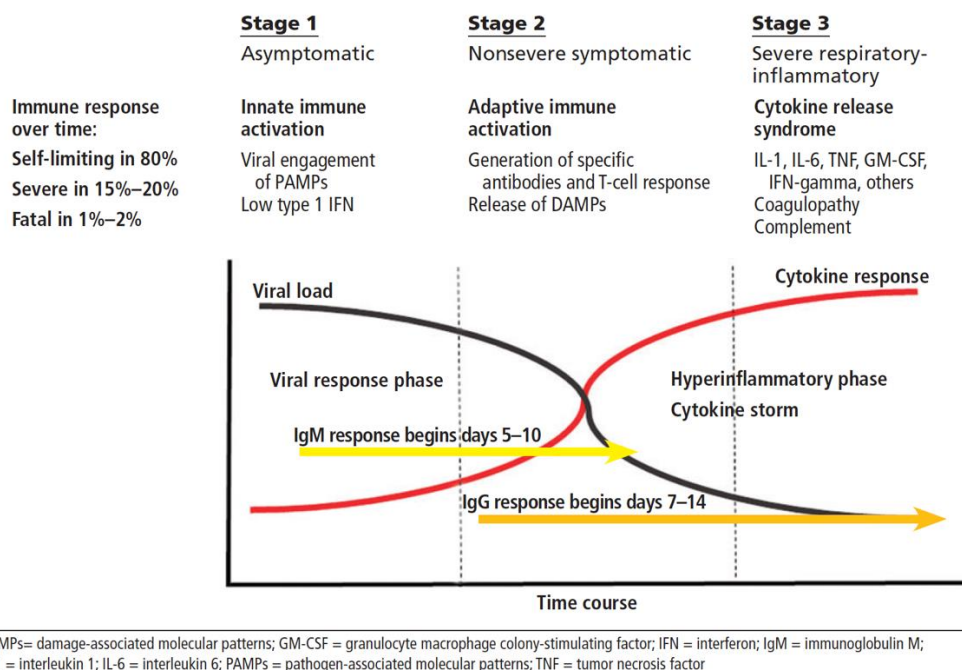
Mekanisme virulensi virus corona berhubungan dengan protein struktural dan protein non struktural. Virus Corona menyediakan messenger RNA (mRNA) yang

dapat membantu proses translasi dari proses replikasi/transkripsi. Gen yang berperan dalam proses replikasi/transkripsi ini mencakup 2/3 dari rangkaian RNA 5'-end dan dua Open Reading Frame (ORF) yang tumpang tindih, yaitu ORF1a dan ORF1b. Dalam tubuh inang, virus Corona melakukan sintesis poliprotein 1a/1ab (pp1a/pp1ab). Proses transkripsi pada sintesis pp1a/pp1ab berlangsung melalui kompleks replikasi-transkripsi di vesikel membran ganda dan juga berlangsung melalui sintesis rangkaian RNA subgenomik. Terdapat 16 protein non-struktural yang dikode oleh ORF. Bagian 1/3 lainnya dari rangkaian RNA virus, yang tidak berperan dalam proses replikasi/transkripsi, berperan dalam mengkode 4 protein struktural, yaitu protein S (spike), protein E (envelope), protein M (membrane), dan protein N (nucleocapsid)<sup>1</sup>

#### **2.1.5. Perjalanan Penyakit**

Tahap pertama adalah masa inkubasi asimtomatik atau pausi-simtomatik di mana terjadi pelepasan virus yang tinggi pada saluran pernapasan bagian atas. Tahap ini menandai keterlibatan sistem kekebalan *innate* sebagai mode awal pertahanan pejamu. Tahap kedua adalah periode penyakit dengan gejala ringan. *Viral load* mencapai puncaknya sekitar 5 hari setelah timbulnya gejala. Pada tahap ini kekebalan adaptif terlibat, memungkinkan pengembangan respons sel T dan B spesifik yang diperlukan untuk mengakhiri proses infeksi. Penyakit berakhir pada stadium 2 pada sekitar 80% individu yang terinfeksi. Tahap terakhir ditandai dengan penyakit pernapasan parah dengan pneumonitis progresif yang mungkin menyebabkan gagal napas, karena kerusakan alveolar difus. Tahap ini juga sering disertai demam progresif, disfungsi multiorgan, hiperkoagulabilitas, dan syok.<sup>16,17</sup>

Pasien dengan usia lanjut, obesitas, diabetes, hipertensi dan penyakit jantung memiliki prognosis lebih buruk.<sup>18</sup> Pasien yang meninggal mengalami ARDS (93%), shock (70%), koagulopati (50%), peningkatan D-dimer (81%), LDH (98%), ferritin (96%), CRP (81%), trombositopenia (20%) dan limfopenia (40%).<sup>19</sup>



Gambar 1. Perjalanan Penyakit COVID-19<sup>16</sup>

## 2.2.SARS-CoV-2, Badai Sitokin dan Sindrom Hiperinflamatorik.

Penyebab keparahan penyakit COVID-19 adalah sindrom hemofagositik (HPS) atau *hemophagocytic lymphohistiocytosis*(HLH), dan *macrophage activation syndrome* (MAS), subtype HPS yang terjadi pada penyakit autoimun. HPS ditunjukkan dengan aktivasi limfosit T sitotoksik, sel natural killer (NK) dan makrofag, menyebabkan hipersitokinemia dan kerusakan pada organ.<sup>13,20</sup>

Badai sitokin adalah istilah umum yang digunakan ketika produksi sitokin yang sangat tinggi yang memicu reaksi imunopatologis, mencakup beberapa gangguan disregulasi imun yang mengancam nyawa,ditandai dengan gejala konstitusional, peradangan sistemik, dan disfungsi multiorgan yang dapat menyebabkan kegagalan multiorgan jika tidak ditangani dengan baik.<sup>21,22</sup>

Karena HPS dan MAS merupakan sindrom hiperinflamatorik, peningkatan sitokin pro-inflamasi dan reaktan fase akut meningkat, seperti: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, G-CSF1, IP-10, MCP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , and sIL2R.<sup>13</sup>

### 2.2.1. Patofisiologi Badai Sitokin

Hipotesis patofisiologi badai sitokin pada infeksi COVID-19:

1. SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE2 pada nasofaring dan epitel sel pernafasan.
2. Respon imun oleh sel T, sel B, makrofag menghasilkan sitokin pro inflamasi.
3. Peningkatan sitokin proinflamasi berhubungan dengan tingkat kerusakan paru, kejadian ARDS, dan kematian.
4. Peningkatan sitokin pro-inflamasi semakin tinggi pada pasien usia lanjut dan komorbid.
5. Gejala lebih ringan pada kelompok umur muda disebabkan oleh imaturitas sistem imun, predominansi Th2 dibandingkan Th1.
6. Komorbiditas mungkin menyebabkan inflamasi ringan, ditunjukkan dengan peningkatan *high sensitivity CRP* (hsCRP)
7. Peningkatan hebat sitokin pro-inflamasi terjadi karena hiperaktivasi berbagai macam sel imun terhadap N-protein dari COVID-19, menyebabkan badai sitokin.
8. Badai sitokin menyebabkan kerusakan paru, ARDS dan kegagalan multiorgan.
9. Badai sitokin dapat dimulai dari awal penyakit hingga lanjut, tergantung dari aktivitas imun pasien.
10. Pasien dapat asimtomatik atau bergejala ringan, namun kondisinya memburuk.<sup>23</sup>

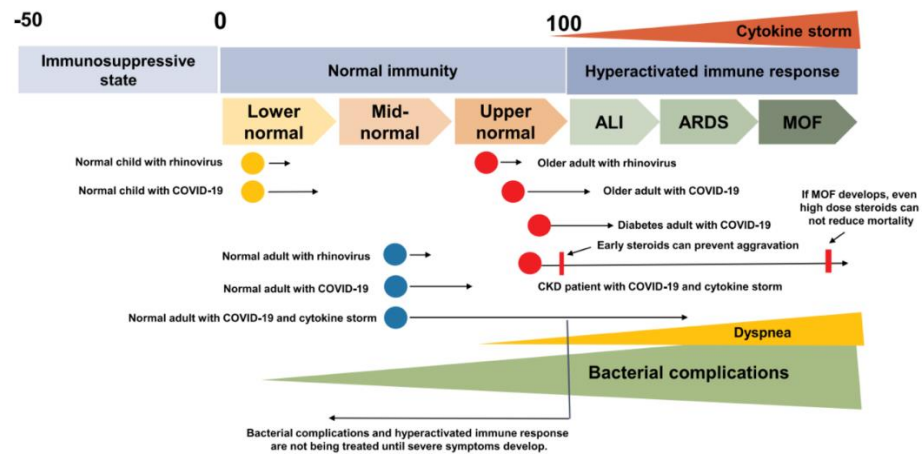


Fig. 1. The pathogenesis of COVID-19 infection and cytokine storm. ALI: acute lung injury; ARDS: acute respiratory distress syndrome; MOF: multiorgan failure; CKD: chronic kidney disease.

Gambar 2. Patogenesis COVID-19 dan Badai Sitokin<sup>23</sup>

Sejauh ini, ada beberapa patofisiologi utama badai sitokin. Adapun mekanismenya dijelaskan sebagai berikut:

1. Gangguan pembersihan virus

Masalah utama dalam infeksi COVID-19 adalah gangguan pembersihan virus. SARS-CoV dan MERS-CoV dapat menghasilkan dan bereplikasi dalam vesikel yang memiliki membran ganda tanpa *pattern recognition receptor* (PRR). Hal ini menyebabkan gangguan respon imun antivirus dan pembersihan virus. Meskipun tes PCR negatif, keberadaan badan inklusi virus di sel alveolar paru dan makrofag setidaknya selama 2 minggu masih mendukung kemungkinan kegagalan pembersihan virus.<sup>23</sup>

2. Kadar Interferon tipe I rendah

Interferon akan merangsang terbentuknya protein seluler untuk mengenali DNA virus. Defisiensi MDA5 menyebabkan kerentanan terhadap infeksi virus. Protein aksesori MERS-CoV yang disebut 4a, mengikat RNA untai ganda, sehingga menghalangi aktivasi MDA5 dan induksi IFN.<sup>23</sup>

3. Peningkatan *neutrophil extracellular traps* (NET)

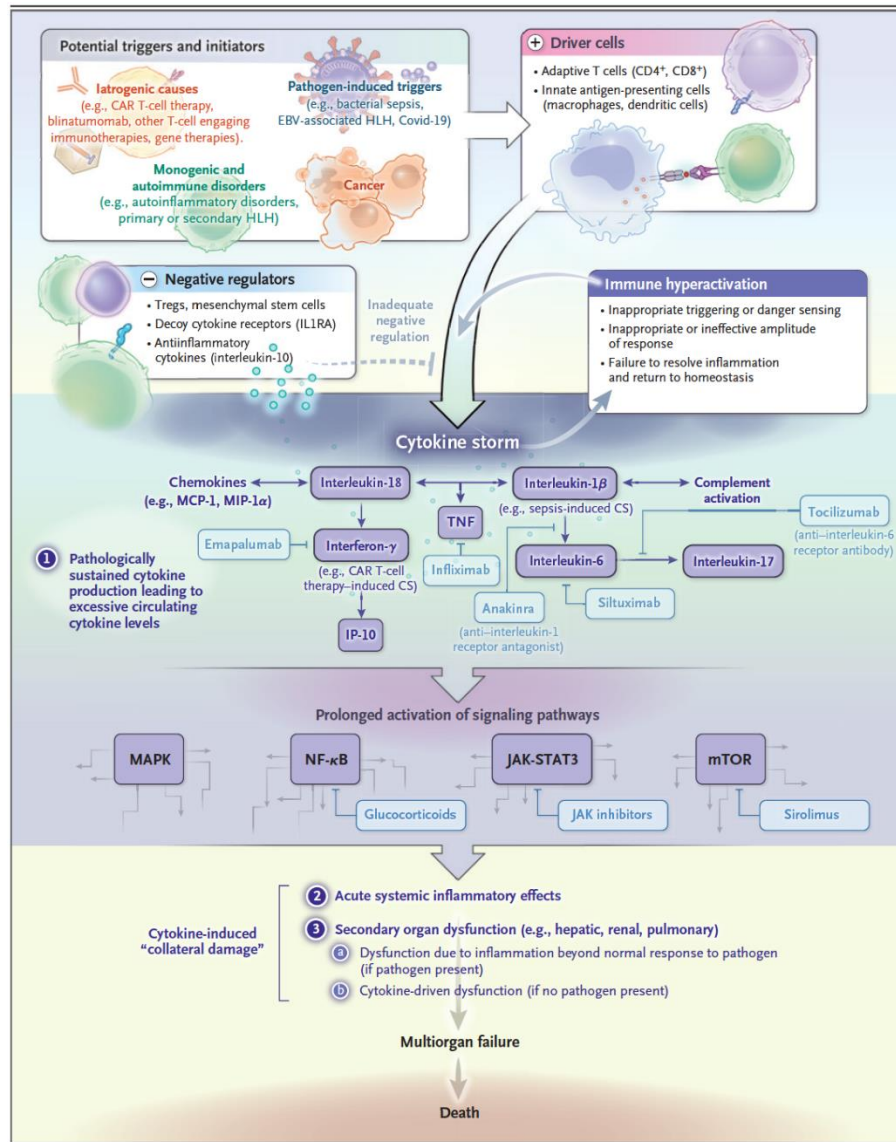
NETs adalah struktur jaring ekstraseluler yang dikeluarkan oleh netrofil, terdiri dari kromatin, histone, dan protein granul (myeloperoxidase). NET berfungsi untuk menangkap patogen atau sel yang terinfeksi. NETosis adalah jenis kematian sel terprogram yang berbeda dari apoptosis dan

nekrosis. RNA virus dan sitokin proinflamasi dapat merangsang pembentukan NET dan NETosis. NET dapat meningkatkan sekresi IL1 $\beta$ , menyebabkan trombosis mikrovaskular, merusak paru, jantung dan ginjal, serta koagulopati.<sup>10,23</sup>

#### 4. Mekanisme lain

Replikasi virus yang cepat yang menyebabkan peningkatan piroptosis dapat menyebabkan pelepasan mediator inflamasi yang masif. Golonka et al. menyatakan bahwa protein glikoprotein S pada coronavirus dapat mengalami perubahan konformasi dan memasuki sel inang melalui bagian Fc dari IgG. Selain itu, kerusakan metabolisme heme menyebabkan kadar besi bebas serum yang tinggi dan dapat menyebabkan peradangan, dan kematian sel (ferroptosis).<sup>10</sup>

Aktivasi makrofag, leukosit, sel mast, sel endotel dalam efek autokrin dan parakrin yang terkait dengan sejumlah besar sitokin proinflamasi dan pelepasan kemokin pada COVID-19. Mediator imun yang dilepaskan ini termasuk IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , CCL2, CCL5, IL-17, IL-18, IL-33, CXCL-10, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-12, dan GM-CSF dari sel efektor imun.<sup>24</sup> Infeksi SARS-Cov-2 dapat mengaktifkan sel mast di saluran pernapasan dan dapat berkontribusi pada badai sitokin. Monosit, makrofag, dan sel dendritik yang diaktifkan melepaskan IL-6 pada pasien COVID-19. Produksi berlebihan mediator inflamasi yang tidak terkontrol dan respons inflamasi sistemik yang berkelanjutan menyebabkan ARDS, kegagalan organ multipel, dan kematian pasien COVID-19.<sup>11,25</sup>



Gambar 3. Patomekanisme Badai Sitokin<sup>20</sup>

### 2.2.2. Gejala Klinis dan Laboratorium

Onset dan durasi badai sitokin bervariasi, tergantung pada penyebab dan pengobatan yang diberikan. Hampir semua pasien dengan badai sitokin mengalami demam, pasien mungkin mengalami kelelahan, anoreksia, sakit kepala, ruam, diare, artralgia, mialgia, dan gejala neuropsikiatri. Kasus dapat berkembang dengan cepat menjadi koagulasi intravaskular diseminata (DIC) dengan oklusi vaskular atau perdarahan katastropik, dispnea, hipoksemia, hipotensi, ketidakseimbangan hemostatik, syok vasodilatasi, dan kematian. Gejala pernapasan dapat berkembang



menjadi sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), dengan hipoksemia yang mungkin memerlukan ventilasi mekanis. Kombinasi hiperinflamasi, koagulopati, dan jumlah trombosit yang rendah menempatkan pasien dengan badai sitokin pada risiko tinggi untuk perdarahan spontan.

Pada kasus badai sitokin yang parah, gagal ginjal, cedera hati akut atau kolestasis, dan kardiomiopati yang berhubungan dengan stres atau takotsubo juga dapat terjadi.<sup>9</sup> Kombinasi disfungsi ginjal, kematian sel endotel, dan hipoalbuminemia fase akut dapat menyebabkan sindrom kebocoran kapiler dan anasarca. ARDS merupakan penyebab utama kematian pada pasien dengan SARS-CoV atau MERS-CoV.<sup>11</sup>

Hiperferritinemia dan peningkatan CRP merupakan kunci diagnosis *macrophage activation syndrome*(MAS)/HLH.<sup>20</sup> Dapat pula ditemukan abnormalitas pada hasil laboratorium, seperti leukositosis, leukopenia, anemia, trombositopenia, dan D-dimer. Peningkatan yang menonjol pada kadar sitokin inflamasi serum, seperti interferon- $\gamma$  (atau CXCL9 dan CXCL10, kemokin yang diinduksi oleh interferon- $\gamma$ ), IL-6, IL-10, dan reseptor *soluble* alfa interleukin-2.<sup>9,26,27</sup>

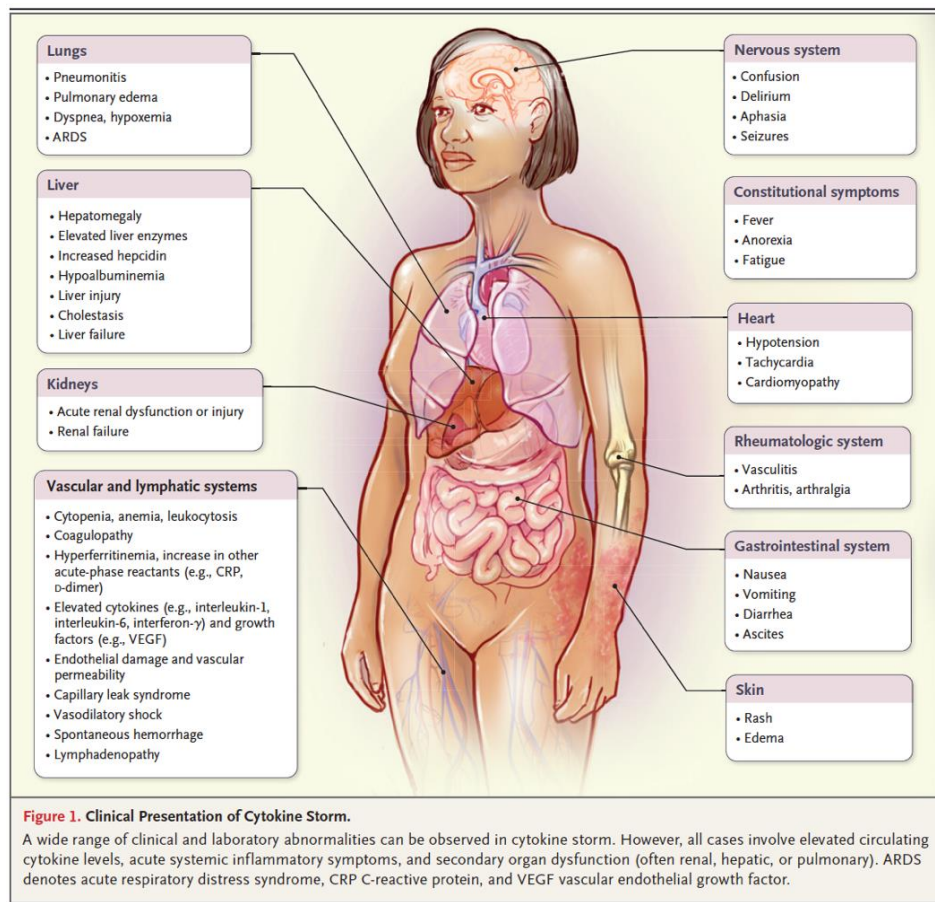
Peningkatan kadar IL-6 sebanyak 3-5 kali nilai normal, NLR >3.13, limfosit <500x10<sup>6</sup>/L; and dan peningkatan serum IL-2R, IL-8, IFN-g, dan IP-10 mungkin merupakan indikator SIRS.<sup>24</sup>

### **2.2.3. ARDS pada Covid-19**

ARDS bermanifestasi sebagai gagal nafas akut hipoksemik dengan opasitas bilateral pada foto thorax, dan penurunan fungsi paru. Sebanyak 15 dari 75 pasien (20%) mengalami ARDS dalam 3 minggu setelah infeksi SARS. ARDS lebih sering ditemukan pada usia lanjut dan komorbiditas, seperti diabetes, hipertensi, penyakit arteri koroner, bronkitis, stroke iskemik dan Parkinson. Parameter laboratorium yang menunjukkan risiko terjadinya ARDS adalah peningkatan CRP, ferritin serum, PT/aPTT dan D-dimer.

Kerusakan endotel dan permeabilitas kapiler sel endotel menyebabkan kebocoran cairan ke parenkim paru. Respon inflamasi akut oleh netrofil dan sitokin menyebabkan ARDS.<sup>28</sup>

Meta analisis yang melibatkan 3377 pasien menunjukkan bahwa peningkatan IL-6 dan ferritin, leukositosis, limfopenia, trombositopenia, peningkatan fibrinogen, asam sialat, CRP menunjukkan COVID-19 yang lebih berat.<sup>26,29</sup> *Neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) meningkat secara signifikan pada kasus sangat berat. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah limfosit yang berkurang bersifat indikatif terhadap adanya gangguan sistem imun.<sup>30</sup>



Gambar 4. Manifestasi Klinis Badai Sitokin<sup>20</sup>

#### 2.2.4. Sel yang Terlibat dalam Badai Sitokin

Sel *innate* yang paling sering terlibat dalam patogenesis badai sitokin termasuk neutrofil, makrofag, dan sel NK. Neutrofil dapat menghasilkan jaringan serat yang berkontribusi pada pembentukan trombus dan memperbanyak produksi sitokin selama badai sitokin. Selain itu, makrofag menjadi aktif dan mengeluarkan sitokin dalam jumlah berlebihan, dan dapat menyebabkan kegagalan organ.

Sel Th1 menghasilkan interferon- $\gamma$  dalam jumlah besar, menginduksi reaksi hipersensitivitas tertunda, mengaktifkan makrofag, dan penting untuk pertahanan melawan patogen intraseluler. Sel B tidak berperan dalam patogenesis badai sitokin.

Sintesis disregulasi dari berbagai sitokin (pro-inflamasi, imunoregulasi, dan anti-inflamasi) dan kemokin, yang mencerminkan aktivasi patologis imunitas innate dan adaptif (Th1 dan Th17). Termasuk didalamnya IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, faktor perangsang koloni granulosit (G-CSF), *Granulocyte macrophage-colony stimulating factor* (GM-CSF), TNF- $\alpha$ , protein yang diinduksi interferon (IFN) $\gamma$  10, *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1, *macrophage inflammatory protein* (MIP) -1 $\alpha$ , kemokin (CCL1, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, dll.)<sup>7,31</sup>

Interferon- $\gamma$ , interleukin-1, interleukin-6, TNF, dan interleukin-18 adalah sitokin yang sering mengalami peningkatan dalam badai sitokin dan memiliki peranan imunopatologis yang besar. Namun pada penelitian ini akan lebih focus membahas mengenai interleukin-6:

IL-6 memegang peranan penting dalam patogenesis badai sitokin karena sifat pleotropiknya.<sup>5,32,33</sup> IL-6 diproduksi oleh makrofag alveolar, dan dapat diekspresikan dengan sinyal dari IFN  $\gamma$  dan *danger associated molecular patterns* (DAMP).<sup>34</sup> IL-6 dapat memberi sinyal melalui dua jalur utama, yang disebut sebagai *classic cis signaling* dan *trans-signaling*. *Signaling* IL-6 yang berlebihan menyebabkan pematangan sel T naif menjadi sel T efektor, menginduksi ekspresi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) dalam sel epitel, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, dan mengurangi kontraktilitas miokardium.<sup>34</sup> Secara mekanis, IL-6 sangat penting untuk pembentukan sel T helper 17(Th17) dalam interaksi sel dendritik-sel T. Penelitian pada hewan tentang SARS-CoV menunjukkan penghambatan faktor nuklir kappa-B (NF- $\kappa$ B), berhubungan dengan penurunan level IL-6.

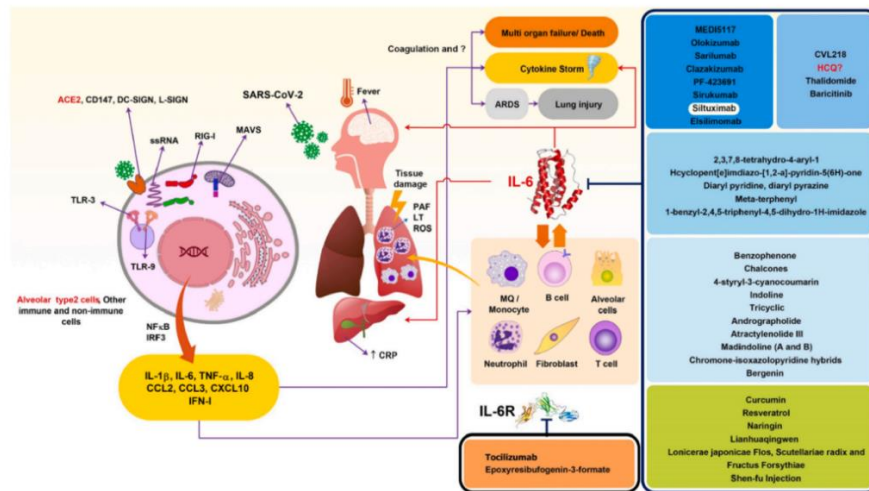
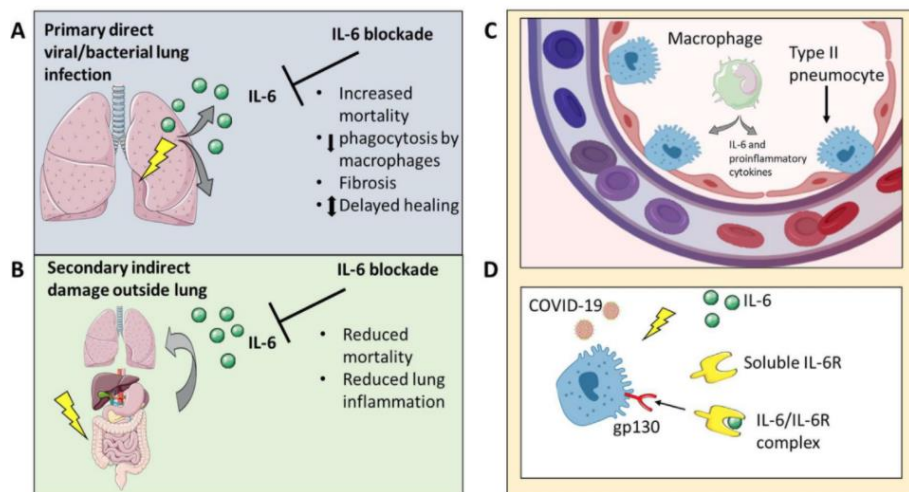


Fig. 2. Role of IL-6 in the pathogenesis of COVID-19 and possible therapeutic approaches. SARS-CoV-2 enters the human body mainly through the nose, eyes, and mouth, it enters the host cell (mainly alveolar type 2 cells) through attachment to its receptors (ACE2, CD147, DC-SIGN, L-SIGN) and stimulates inflammatory and antiviral responses through the production and secretion of cytokines and inflammatory cytokines such as IL-6. Sometimes dysregulated inflammatory responses can cause a cytokine storm, ARDS, and multi-organ failure or even death. On the other hand, it may be possible to use IL-6/IL-6R inhibitors in the treatment of patients with COVID-19.

### Gambar 5. Peran IL-6 dalam patogenesis COVID-19

Dalam keadaan normal, konsentrasi IL-6 dibawah 10 picogram/mL<sup>35</sup>, *cutoff* 52.60 pg/mL adalah nilai diagnostik, dan 348,9 pg/mL merupakan nilai prognostik untuk SIRS.<sup>35</sup> Dalam inflamasi hebat, konsentrasi mencapai nanogram/mL pada CRS berat dan microgram/mL pada sepsis fatal.<sup>26</sup> Sebuah meta-analisis kasus COVID-19 menunjukkan terjadi peningkatan kadar IL-6 tiga kali lipat pada kasus COVID-19 berat, Kadar IL-6 berhubungan dengan meningkatnya CRP,<sup>36</sup> terjadinya kerusakan paru bilateral ( $p= 0.001$ ) dan demam ( $p= 0.001$ ).<sup>7</sup>



Gambar 6. IL-6 pada viral pneumonia dan peran pneumosit tipe II pada infeksi COVID-19<sup>37</sup>

### **2.3.Karakteristik Pasien Kritis Covid 19**

Tidak semua orang yang terpapar infeksi SARS-CoV-2 terinfeksi dan tidak semua pasien yang terinfeksi mengembangkan penyakit pernapasan yang parah. Oleh karena itu, infeksi SARS-CoV-2 dapat dibagi menjadi tiga tahap: tahap I, masa inkubasi tanpa gejala dengan atau tanpa virus yang terdeteksi; tahap II, periode gejala tidak parah dengan adanya virus; tahap III, tahap gejala pernapasan parah dengan viral load tinggi.<sup>39</sup>

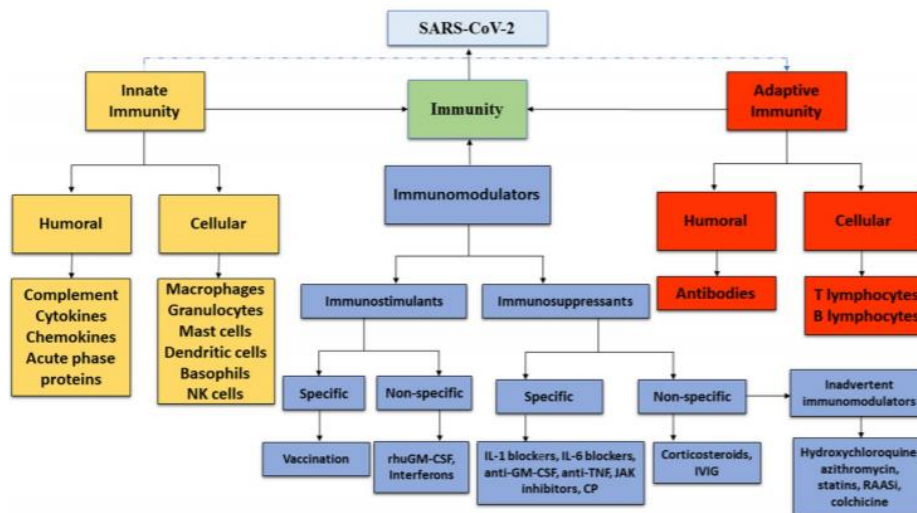
Adapun kekebalan tubuh infeksi SARS-CoV-2 pada kasus berat memiliki karakteristik berikut. Pertama, sel penyaji antigen dalam proses produksi, Jumlah sel B berkurang, dan aktivasi sel DC; dendritic cell, berkurang. Kedua, jumlah dan fungsi sel T tidak konsisten. Meskipun jumlah sel T CD4 + dan sel T CD8 + menurun, namun kemampuan menghasilkan IFN- $\gamma$  keduanya meningkat, terutama peningkatan kemampuan sel T CD4 +. Peningkatan IL-2R mendukung hiperfungsi Sel T CD4+ dalam patogenesis penyakit. Ketiga, regulasi kekebalan negatif diaktifkan terutama Jumlah sel T-regulator, terutama T-regulator alami. Peningkatan IL-10 pada pasien mendukung aktivasi T-regulator. Respon inflamasi yang terus menerus dan berlebihan pada akhirnya akan menyebabkan apoptosis limfosit, energi limfosit akan terjadi pada tahap infeksi selanjutnya. Dengan demikian, fungsi limfosit bisa sangat berbeda dalam berbagai tahap infeksi.<sup>40</sup>

Fungsi paru-paru pada infeksi SARS-Cov-2 secara normal akan dipulihkan ketika mengalami gangguan. Komplikasi terkait ARDS termasuk hipoksia disebabkan karena adanya kerusakan epitel alveolar dan hambatan kapiler endotel, sehingga menyebabkan akumulasi cairan, kolaps alveolar, dan berkurangnya pertukaran gas. Reabsorpsi cairan dan produksi surfaktan melibatkan proses metabolisme oleh sel epitel alveolar. Hambatan epitel alveolar dan endotel kapiler terganggu oleh sinyal inflamasi sel kekebalan.<sup>41</sup>

### **2.4.Imunomodulator dalam Penanganan COVID-19**

Sistem imun dibagi menjadi komponen bawaan dan adaptif. Sistem imun bawaan memberikan resistensi non-spesifik terhadap patogen, sedangkan imunitas adaptif memiliki spesifitas antigen dan memori imunologis. Imunomodulator adalah obat-obatan yang menstimulasi atau menekan sistem imun. Kedua sistem imun, bersama

dengan imunomodulator bekerja sama untuk mencegah dan mengontrol infeksi. Interleukin 6 (IL-6) dapat menjadi pilihan imunomodulator kelompok immunosuppressants dalam penanganan COVID-19 (Gambar 12).<sup>4</sup>



Gambar 7. Imunitas dan immunomodulator pada COVID-19<sup>35</sup>

## 2.5. Interleukin-6 Inhibitor

Telah dilaporkan dari berbagai informasi ilmiah sebelumnya bahwa interleukin-6 (IL-6) memainkan peran penting dalam jenis respons imunogenik. Telah diamati bahwa ada keterlibatan yang kuat dari interleukin tertentu dalam menginduksi CRS yang sesuai dengan tingkat morbiditas yang lebih tinggi terkait dengan infeksi virus yang berbeda (SARS CoV dan MERS CoV) dan juga pada beberapa penyakit lain.<sup>42</sup>

Konsentrasi serum IL-6 dalam kondisi normal umumnya sangat kurang dan cenderung akan meningkat jika terjadi infeksi atau cedera pada tubuh manusia. IL-6 adalah sitokin pro-inflamasi dan ada dua jenis jalur pensinyalan (jalur pensinyalan klasik dan trans) yang digunakan oleh molekul interleukin ini untuk memulai respon imun. Dalam jalur klasik, IL-6 berikatan dengan reseptor mIL-6R (reseptor terikat membran untuk IL-6) yang ada di permukaan sel terutama sel imunogenik, dan kemudian kompleks ini berikatan dengan molekul transduser pensinyalan anter, glikoprotein 130 (gp -130) dan kompleks ini pada gilirannya mentransduksi jalur pensinyalan melalui jalur JAK-STAT (Janus kinases-signal transduser and activator of transcription)<sup>43</sup> atau jalur MAPK/NF-κB-IL-6, yang pada akan mengaktifkan

berbagai jenis efek inflamasi pada sistem imunitas bawaan (sel natural killer (NK), neutrofil dan makrofag) dan juga sistem imunitas adaptif (sel B dan T).<sup>44</sup> Tetapi jalur pensinyalan cis klasik ini hanya terbatas pada sel imunogenik, sedangkan IL-6 juga dapat mengaktifkan efek pro-inflamasi yang sangat besar melalui jalur pensinyalan alternatif lainnya, yaitu jalur pensinyalan trans. Dalam jalur ini, interleukin berikatan dengan reseptor yang tidak ada di permukaan sel, melainkan semacam bentuk reseptor yang larut, sIL-6R, dan membentuk kompleks dengan dimer gp-130, mungkin ada di semua sel permukaan, khususnya berbagai jenis sel endotel. Jadi, melalui jalur pensinyalan trans ini IL-6 berpotensi dapat menginduksi respon pro-inflamasi mungkin di setiap jenis sel yang ada dan terlebih lagi, sebelumnya juga telah dilaporkan bahwa IL-6 hampir disekresikan oleh semua jenis imunitas dan sel stroma.<sup>45</sup>

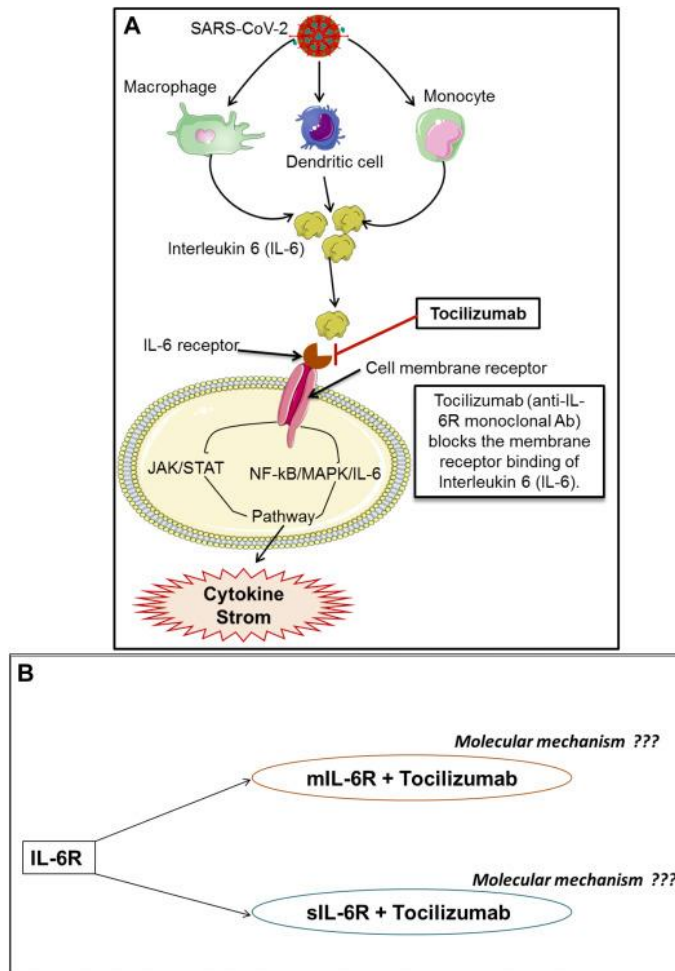
Sehingga pensinyalan IL-6 memainkan peran penting dalam menginduksi badai sitokin (baik melalui jalur pensinyalan klasik dan trans) pada pasien COVID yang terkena dampak serius dan untuk memeriksa atau mengendalikan efek mematikan dari interleukin khusus ini, beberapa molekul harus ada atau diterapkan untuk memblokir kedua jalur pensinyalannya. Salah satu molekul ini, yang dapat bertindak sebagai antagonis efektif terhadap pensinyalan IL-6 adalah tocilizumab.<sup>46</sup>

Tocilizumab adalah antibodi anti-IL-6 monoklonal *humanized* rekombinan. Tocilizumab berikatan dengan IL-6R untuk menghambat pensinyalan klasik dan trans yang dimediasi sIL-6R dan mIL-6R.<sup>3,4</sup> Pengikatan reseptor sel CAR-T ke antigennya menginduksi aktivasi sel imun untuk melepaskan IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$ , yang selanjutnya mengaktifkan makrofag dan sel endotel, untuk mensekresi IL-6 dan mediator inflamasi lainnya (Gambar 14).<sup>47,48</sup> Meskipun mekanisme aksi molekuler yang mendasari antibodi ini masih belum jelas, tetapi telah dilaporkan bahwa obat ini memainkan peran penting dalam perbaikan pasien COVID yang serius. Saat ini, kemanjuran obat khusus ini telah diuji secara global di berbagai laboratorium dan juga telah disetujui oleh US-FDA untuk uji klinis tahap III, tetapi masih banyak eksplorasi ilmiah diperlukan untuk mengkonfirmasi mekanisme molekuler sebenarnya dari aktivitasnya.<sup>41</sup> Langer-Gould A., et al. (2020) melaporkan bahwa

efektivitas tocilizumab dalam penelitian kohort retrospektif terhadap 52 pasien COVID-19 yang mengalami kondisi badai sitokin adalah 42.3%.<sup>49</sup>

Studi lain juga melaporkan bahwa terapi anti IL-6 dapat menstabilisasi membran kapiler alveolar, menurunkan edema dinding alveolar, dan mencegah/memperbaiki ARDS.<sup>6,34</sup> Tocilizumab direkomendasikan untuk pasien dewasa dan anak untuk menurunkan badai sitokin, dan diberikan pada fase awal pneumonia.<sup>3,5,32,38</sup>

Sebuah guideline Italia menganjurkan tocilizumab diberikan pada pasien dengan pneumonia interstitial dan gagal napas berat, disertai dengan peningkatan IL-6, CRP/D-dimer/fibrinogen/ferritin.<sup>33</sup>



Gambar 8. Mekanisme kerja Tocilizumab, (A) Diagram skematik menunjukkan badai sitokin oleh SARS-CoV-2 yang dapat diblokir oleh Tocilizumab. (B) Mekanisme pengikatan molekuler Tocilizumab dengan dua jenis reseptor IL-6 perlu diketahui lebih lanjut.<sup>48</sup>



Secara klinis, kasus berat CAR-T *induced* CRS ditandai dengan demam, hipoksia, gagal ginjal akut, hipotensi, dan aritmia jantung yang memerlukan perawatan ICU. Tocilizumab menunjukkan efektivitas yang menjanjikan pada badai sitokin yang parah. Setelah satu atau dua dosis tocilizumab, 69% pasien merespon dalam 14 hari, dimana demam dan hipotensi teratasi dalam beberapa jam, dan vasopresor dapat dihentikan dalam beberapa hari.<sup>7</sup>

Sebuah studi retrospektif di Anhui, Cina menunjukkan bahwa 75,0% pasien yang dirawat mengalami penurunan kebutuhan oksigen dan jumlah limfosit yang diturunkan kembali normal pada 52,6% pasien pada hari kelima setelah perawatan. Perbaikan radiologis juga ditunjukkan pada manifestasi CT scan kekeruhan paru yang membaik pada 90,5% pasien.<sup>8</sup> Pasien yang diterapi menggunakan tocilizumab menunjukkan peningkatan ekspresi perforin dan granzyme A pada sel NK dan penurunan CRP. Sebagian besar pasien juga mengalami peningkatan rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.<sup>9</sup>

Masalah keamanan yang terkait dengan tocilizumab termasuk risiko perforasi GI, hepatotoksisitas, reaksi anafilaksis, hipertensi peningkatan risiko kanker dan infeksi tertentu karena perubahan sistem kekebalan tubuh dan hati-hati pada pasien dengan kelainan enzim hepar, trombositopenia dan neutropenia.<sup>50,33,35,38</sup> Selain itu, antagonis IL-6 dapat menurunkan imun tubuh secara signifikan, sehingga dapat terjadi koinfeksi dengan jamur dan bakteri.<sup>27</sup> Hiperglikemia dapat mengganggu efektivitas Tocilizumab. Selain itu, dapat terjadi peningkatan serum trigliseridemia.<sup>34</sup> Pada dua kasus, terjadi *secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis* (HLH) meskipun telah diberikan Tocilizumab.

Kriteria untuk administrasi tocilizumab adalah CRP >50 mg/l, procalcitonin <0.5 ng/mL, dan rasio P/F <300 mmHg.<sup>51</sup> Tocilizumab diindikasikan terutama untuk pengobatan pasien sakit kritis dengan hipoksemia refrakter berat pada tahap lanjut setelah fase awal viral load tinggi, dan progresi lesi paru dikonfirmasi dengan radiologi dan gejala klinis.<sup>38,53</sup> Dosis 8-12mg/kg iv dalam 60 menit, maksimal 3 dosis dengan interval 8 jam. Respon dapat dilihat dengan perbaikan gejala klinis dalam 14 hari (Gambar 15).<sup>33</sup> Penelitian lain menganjurkan dosis awal 4-8 mg/kg. Dosis yang

direkomendasikan adalah 400 mg dalam 0.9% NS 100 ml. Untuk pasien yang kurang berespon terhadap dosis pertama, dosis tambahan dapat diberikan setelah 12 jam, maksimal 2 dosis.<sup>4,11,26</sup>

Pelepasan badai sitokin: Diagnostik Klinik Multiorgan melibatkan konstitusional, kardiovaskular, hematologic, gastrointestinal, kutaneus dan manifestasi neurologik		
Derajat	Manifestasi Klinis	Rekomendasi Terapi
1. Ringan	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pasien hanya membutuhkan terapi simptomatik</li> <li>Demam, gejala konstitusional lainnya (tanpa disfungsi organ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapi suportif (cairan, antipiretik, analgesik jika dibutuhkan)</li> </ul>
2. Sedang	<ul style="list-style-type: none"> <li>Respon gejala dari intervensi sedang</li> <li>Hypoxia (membutuhkan oxygen &lt;40 % FiO<sub>2</sub>) atau hipotensi (respon dari pemberian cairan intravena atau vasopressor dosis rendah)</li> <li>Derajat 2 toksisitas organ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapi supportive</li> <li>Monitoring jantung dan fungsi organ lainnya</li> <li>Jika ada komorbid dan usia tua, pertimbangkan terapi sebagai derajat 3 atau 4</li> </ul>
3. Berat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Respon gejala dari intervensi agresif</li> <li>Hypoxia (membutuhkan oxygen <math>\geq</math>40 % FiO<sub>2</sub>) atau hipotensi (membutuhkan vasopressor tinggi atau multiple vasopresor)</li> <li>Derajat 3 toksisitas organ atau derajat 4 transaminitis</li> </ul>	<p>Tocilizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dewasa: 4 mg/kg</li> <li>Anak: 8 mg/kg</li> </ul> <p>Ulangi dosis jika tidak terjadi peningkatan klinis dalam 24-48 jam</p> <p>± dosis rendah kortikosteroid</p>
4. Mengancam nyawa	Membutuhkan ventilasi mekanik atau derajat 4 organ toksisitas (kecuali trasaminitis)	<p>Tocilizumab</p> <p>± dosis rendah kortikosteroid</p>

Gambar 9. Derajat Badai Sitokin dan Rekomendasi Terapi<sup>35</sup>

Sebuah studi retrospektif di Cina memberikan tocilizumab (80-600 mg/dosis) dikombinasikan dengan metilprednisolon. Pasien yang mendapat dosis dobel tocilizumab mengalami perbaikan klinis.<sup>40</sup> Tocilizumab memberikan respon baik bila kadar CRP  $\geq 100$  mg/L, rasio P/F 200-300 mmHg atau  $< 200$  mmHg. Pemberian tocilizumab pada kadar CRP  $< 100$  mg/L tidak mengurangi lama rawat inap, bahkan saat ini menjadi rekomendasi kuat untuk terapi sakit kritis.<sup>51,52</sup>

Sarilumab, antibodi monoklonal manusia terhadap reseptor IL-6 memiliki waktu paruh lebih panjang, dan afinitas lebih tinggi terhadap IL-6R, namun penelitian klinis untuk Sarilumab sedang dalam fase klinis II/III.<sup>6,33,35</sup> Siltuximab dapat mengikat sIL-6 dan membentuk kompleks yang stabil. Siltuximab mencegah ikatan IL-6 kepada reseptornya, dan digunakan untuk pasien dengan Castleman's disease. Dosis 11 mg/kg iv setiap tiga minggu dapat menurunkan kadar IL-6. Perlu dilakukan hitung neutrofil dan trombosit sebelum administrasi Siltuximab.<sup>38</sup>

## **2.6. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)**

Disfungsi organ dapat diidentifikasi sebagai perubahan akut skor total SOFA (*Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment*)  $\geq 2$  sebagai konsekuensi dari adanya infeksi. Skor SOFA meliputi 6 fungsi organ, yaitu respirasi, koagulasi, hepar, kardiovaskular, sistem saraf pusat, dan ginjal dipilih berdasarkan telaah literatur, masing-masing memiliki nilai 0 (fungsi normal) sampai 4 (sangat abnormal) yang memberikan kemungkinan nilai dari 0 sampai 24 (Tabel 2). Skoring SOFA tidak hanya dinilai pada satu saat saja, namun dapat dinilai berkala dengan melihat peningkatan atau penurunan skornya. Variabel parameter penilaian dikatakan ideal untuk menggambarkan disfungsi atau kegagalan organ.<sup>54</sup>

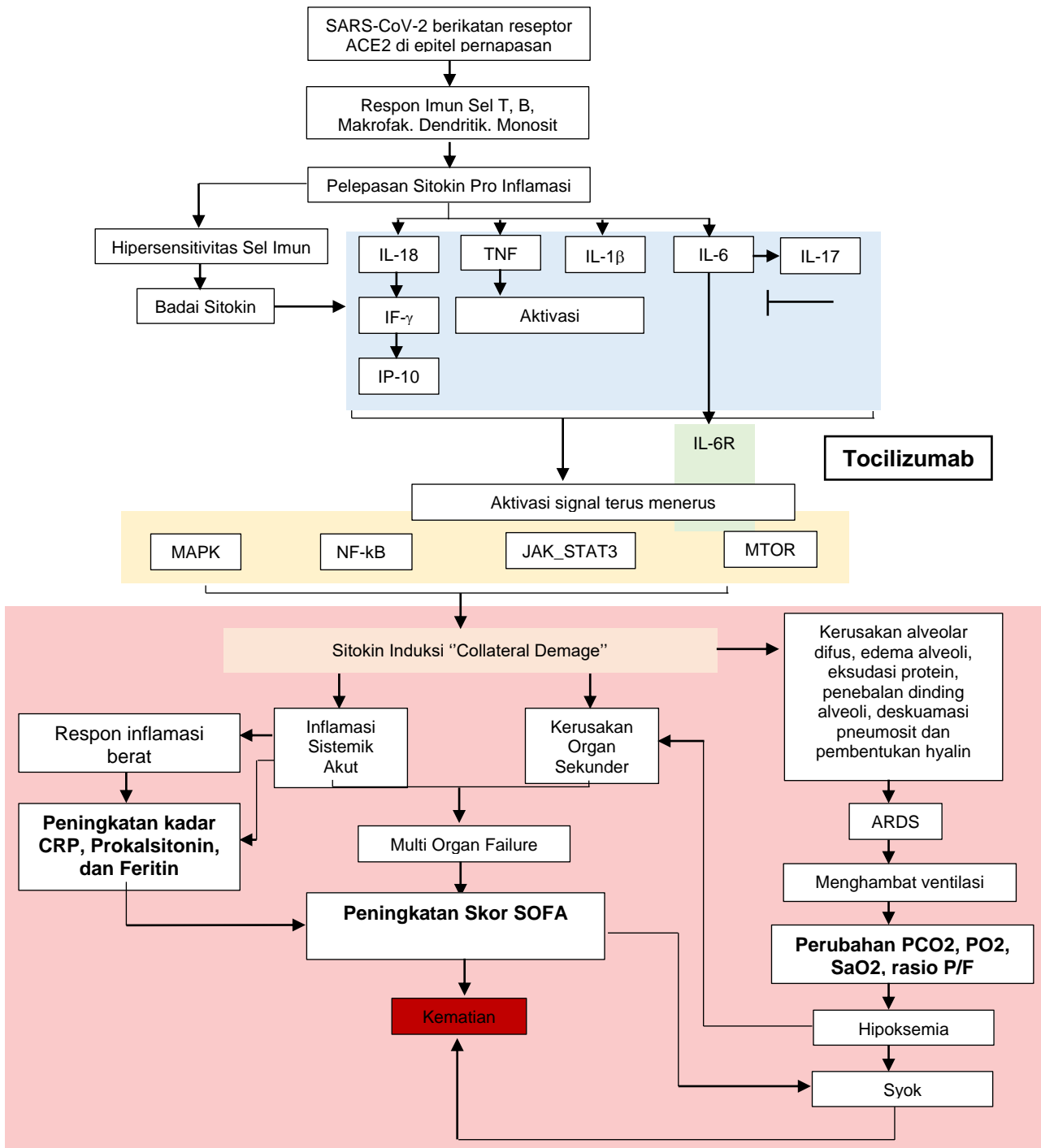
No	Sistem Organ	Skor SOFA				
		0	1	2	3	4
1	Respiratory, PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg ( kPa )	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) dengan bantuan respirasi	<100 (13.3) dengan bantuan respirasi
2	Koagulasi, Platelet, x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≥150	<150	<100	<50	<20
3	Hepar, Bilirubin, mg/dl	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
4	Kardiovaskular	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 atau dobutamine (dosis berapapun)	Dopamine 5.1-15 atau epinephrine ≤0.1 atau norepinephrine ≤0.1 μ/Kg/menit	Dopamine >15 atau epinephrine >0.1 atau norepinephrine >0.1 μ/Kg/menit
5	Sistem Saraf Pusat, Glasgow Coma Scale ( GCS )	15	13-14	10-12	6-9	<6
6	Renal, Kreatinin, mg/dl Urine Output, ml/hari	<1.2	1.2-19	2.0-3.4	3.5-4.9 <500	>5.0 <200

Gambar 10. Skor SOFA<sup>54</sup>

Perubahan skor SOFA memberikan nilai prediktif yang tinggi. Pada studi prospektif 352 pasien ICU, peningkatan skor SOFA 48 jam pertama perawatan memberikan mortalitas paling sedikit 50%, sementara penurunan skor SOFA memberikan mortalitas hanya 27%. Tujuan utama skoring kegagalan fungsi organ adalah untuk menggambarkan urutan komplikasi, bukan untuk memprediksi mortalitas. Meskipun demikian, ada hubungan antara kegagalan fungsi organ dan kematian.<sup>54</sup>

### BAB III

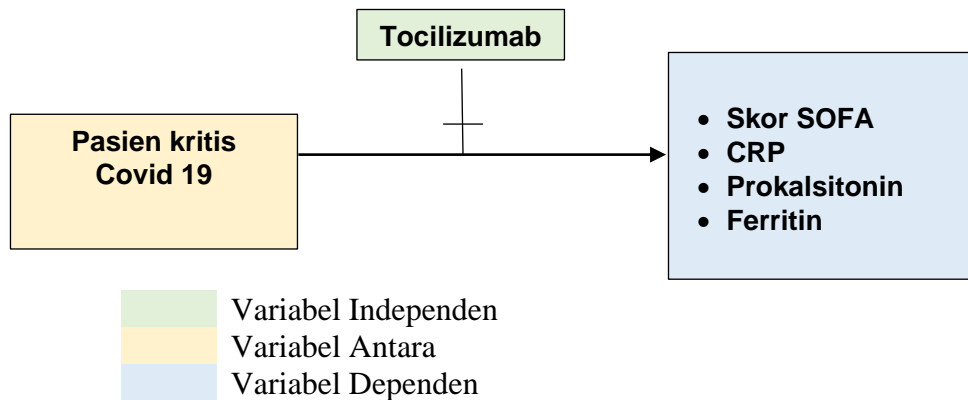
#### KERANGKA TEORI PENELITIAN



Gambar 9. Kerangka Teori

## BAB IV

### KERANGKA KONSEP PENELITIAN



Gambar 10. Kerangka Konsep