

**KARYA AKHIR**

**KADAR FERITIN DAN INTERLEUKIN-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) SERUM  
PADA *CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19)*;  
SUATU META-ANALISIS**

*SERUM FERRITIN AND INTERLEUKIN-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) LEVELS  
ON CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19);  
A META-ANALYSIS*

**ANDI ITA MAGHFIRAH  
C085181001**



**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**KADAR FERITIN DAN INTERLEUKIN-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) SERUM  
PADA *CORONAVIRUS DISEASE 2019* (COVID-19);  
SUATU META-ANALISIS**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**ANDI ITA MAGHFIRAH**

**C 085181001**

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**KARYA AKHIR**

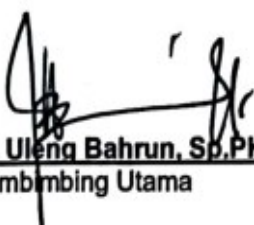
**KADAR FERITIN DAN INTERLEUKIN-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) SERUM  
PADA *CORONAVIRUS DISEASE 2019* (COVID-19);  
SUATU META-ANALISIS**


Disusun dan diajukan oleh

**ANDI ITA MAGHFIRAH**  
Nomor Pokok: C085181001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
Pada tanggal 12 September 2022  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

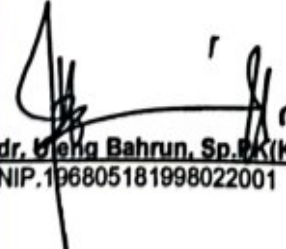


  
dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D  
Pembimbing Utama

  
Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K)  
Pembimbing Anggota

Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik  
Fakultas Kedokteran Unhas

Dekan,  
Fakultas Kedokteran Unhas

  
dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D  
NIP.196805181998022001

  
Prof. Dr. dr. H. H. Rasid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP.19680530196032001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : ANDI ITA MAGHFIRAH

Nomor Pokok : C085181001

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, September 2022

Yang menyatakan,

A 10000 Indonesian postage stamp (METERAL TEMPORER) with a signature over it. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'SEPUULUH RIBU RUPIAH', '10000', 'METERAL TEMPORER', and '4068AAJX04111699'.

Andi Ita Maghfirah

## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang Maha Kuasa, Maha Pemurah, Maha Pengasih, dan Maha Penyayang atas limpahan kasih, rahmat serta hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "**KADAR FERITIN DAN INTERLEUKIN-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) SERUM PADA *CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19)*; **SUATU META-ANALISIS**" sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan banyak terima kasih yang tulus kepada dr. Uleg Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D selaku Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama dan Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K) selaku Anggota Komisi Penasihat / Sekertaris Pembimbing, Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR sebagai Anggota Tim Penilai, Dr. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran, dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini. Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:**

1. Guru Besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK(K), yang telah merintis Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru / Supervisor sekaligus orang tua kami dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K), dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK dan dr. Ruland DN Pakasi, Sp.PK(K)

yang senantiasa mendukung pendidikan penulis, membimbing dengan penuh ketulusan hati dan memberi nasehat kepada penulis.

3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes, guru kami yang telah membimbing, mengajar, dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati memberi masukan selama penulis menjalani Pendidikan hingga pada penulisan karya akhir ini.
4. dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D, pembimbing akademik dan Ketua Program Studi sekaligus orang tua kami yang bijaksana, yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat, dan semangat serta memotivasi penulis.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2017-2022 Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), guru kami yang penuh pengertian, dan senantiasa memberi arahan serta bimbingan, nasehat dan semangat agar lebih maju dan berkarakter dalam menjalani Pendidikan dan setelah menempuh Pendidikan.
6. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis agar lebih maju.
7. Sekertaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, Sp.PK(K) pada akhir pendidikan penulis, guru-guru kami yang

senantiasa memberi motivasi, bimbingan, nasehat, semangat serta mendorong penulis agar lebih maju.

8. Semua guru, supervisor Departemen Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai penyusunan karya akhir ini.
9. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Dr. dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK(K)., Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN Unhas, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K)., Kepala Instalasi Laboratorium Terpadu RSUD Labuang Baji, dr. Agus Alim Abdullah, Sp.PK(K)., Kepala Instalasi Laboratorium RS Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS Ibnu Sina., Direktur RSUD Wakatobi, Kepala UTD PMI, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa Pendidikan.
10. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses Pendidikan penulis.
11. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberi kesempatan menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
12. Manajer PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang membantu proses Pendidikan penulis,
13. Direktur RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani Pendidikan di Rumah Sakit ini.

14. Nurilawati, SKM, Bela Safira, dan staf admin PK atas semua bantuan dan dukungannya selama masa Pendidikan dan Penyelesaian Karya Akhir ini.
15. Teman-teman sejawat PPDS Ilmu Patologi Klinik dan Analis Laboratorium, teman seangkatan dr. Yunianingsih Selanno, dr Suci Iriani, dr. Uswatun Hasanah, dr. Nenden Senina, dr. Lestari, dr. Ullifannuri R, dan dr. Felisia, senior-senior PK FK Unhas terkhusus dr. Abdul Rahim, dr. Henny Fauziah, Sp.PK, dr. Andi Handayani, Sp.PK, dan dr. Lonasis Cabuslay, Sp.PK serta senior-senior yang tidak dapat diungkapkan satu-satu, serta junior-junior yang telah membantu penulis dalam menjalani proses selama Pendidikan.
16. Rektor sekaligus PLT Dekan yang baru dan Ketua Yayasan FK Universitas Alkhairaat Palu yang masih mempercayakan saya menjalani proses Pendidikan ini,
17. dr. H. A. Mukramin Amran, Sp.Rad. sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Alkhairaat, dr. Ruslan Ramlan Ramli, Sp.S. sebagai Ketua Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Alkhairaat. atas kepercayaan, dukungan, dan kesabaran pada penulis untuk menempuh studi Pendidikan dokter spesialis Ilmu Patologi Klinik di Universitas Hasanuddin.
18. Kepala Bagian Patologi Klinik FK Universitas Alkhairaat Palu dr. Suriyanti, M.Kes, Sp.PK dan Ketua PDS PatKlin Cabang Sulawesi Tengah dr. Reny A. Lamadjido, Sp.PK, M.Kes yang telah memberi saya ijin melanjutkan pendidikan.



19. Kepala staf Keuangan, Ibu Hasna, SE dan Kepala tata usaha, Bapak Usman Y. Tantu, MKM., FK Universitas Alkhairaat Palu yang telah membantu jalannya proses pendidikan penulis.
20. Teman-teman staf dosen FK Universitas Alkhairaat yang bersama-sama menjalani proses pendidikan di UNHAS dr. Nila Ardilla Arif, dr. Adeh Mahardika atas *sharing* selama proses pendidikan.
21. Bapak Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, M.Kes, Ibu drg. Nurhayati Habib.M.Kes, serta ibu mertua Dra. Hj. Siti Maryam Latief, serta segenap saudara/i, keluarga, suamiku tercinta dr. Fathurrahman Muiz, M.Biomed dan anakku Fatimah Azzahrah atas segala dukungan dan kesabarannya pada penulis selama pendidikan hingga penulisan karya akhir ini.
22. Seluruh pihak yang tidak dapat dituliskan oleh penulis satu persatu yang telah memberikan dukungan kepada penulis.

Penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak terutama kepada guru-guru kami dan teman-teman residen selama penulis menjalani masa Pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian kita. Aamiin Yaa Rabbal alamiin.

Makassar, September 2022



Andi Ita Maghfirah

## ABSTRAK

**Andi Ita Maghfirah.** Kadar Feritin dan Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) Serum pada *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19); Suatu Meta-analisis (dibimbing oleh Uleng Bahrun dan Tenri Esa)

*Coronavirus disease-19* (COVID-19) pertama kali dilaporkan di Wuhan, China pada Desember 2019. COVID menyebar sangat cepat di seluruh negara termasuk Indonesia dan merupakan masalah kesehatan dunia, dengan jumlah kasus konfirmasi mencapai 237.908.327 di seluruh dunia, dan angka kematian akibat COVID-19 telah mencapai 3.346.003 (1,4%) berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) Oktober 2021. Penyakit COVID-19 memiliki gejala klinis bervariasi dari ringan hingga berat. Berbagai pemeriksaan imunologi dan parameter inflamasi telah dilakukan untuk mendeteksi penyakit derajat keparahan COVID-19, termasuk feritin dan interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ).

Metode penelitian ini menggunakan *systematic review* dan meta-analisis dengan mengambil jurnal 3 tahun terakhir dimulai sejak Juni-Agustus 2022 dari berbagai *database* yang bereputasi seperti PubMed, *Directory of open access journals*, Medline, dan Cochrane dengan menggunakan kata kunci COVID-19 OR SARS CoV-2, IL-1 $\beta$  AND Severe COVID-19, Feritin AND Severe COVID-19.

Hasil metaanalisis didapatkan korelasi antara kadar feritin serum dengan derajat keparahan pada COVID-19 ( $z = 4,18$ ;  $p < 0,001$ ; 95%CI [2,652;7,334]) dan mortalitas pada COVID-19 ( $z = 4,61$ ;  $p < 0,001$ ; 95%CI [0,874;2,169]). Namun tidak terdapat korelasi antara IL-1 $\beta$  dengan derajat keparahan dan mortalitas pada COVID-19.

Simpulan dari penelitian ini, semakin tinggi kadar feritin serum, semakin tinggi derajat keparahan dan mortalitas COVID-19. Saran penelitian lebih lanjut terkait peran sitokin yang lain misalnya IL-37 dalam menghambat peran IL-1 $\beta$  dan sitokin yang lain agar dapat mengetahui dan memahami mekanisme imun dan patologis pada derajat keparahan COVID-19.

Kata Kunci: Feritin, IL-1beta, COVID-19.

## ABSTRACT

**Andi Ita Maghfirah.** Serum Ferritin and Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) Levels in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19); A Meta-analysis (supervised by Ulang Bahrun and Tenri Esa)

*Coronavirus disease-19* (COVID-19) was first reported in Wuhan, China in December 2019. COVID-19 is spreading very fast in all countries including Indonesia and is a world health problem, with the number of confirmed cases reaching 237,908,327 worldwide, and COVID-19 has reached 3,346,003 (1.4%) based on data from the World Health Organization (WHO) in October 2021. COVID-19 has clinical symptoms ranging from mild to severe. Various immunological assays and inflammatory parameters have been performed to detect the disease severity of COVID-19, including ferritin and interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ).

This research method uses a systematic review and meta-analysis by taking the last 3 years of journals starting from June-August 2022 from various reputable databases such as PubMed, Directory of open access journals, Medline, and Cochrane using the keywords COVID-19 OR SARS CoV-2, IL-1 $\beta$  AND Severe COVID-19, Ferritin AND Severe COVID-19.

The results of the meta-analysis showed a correlation between serum ferritin levels and severity of COVID-19 ( $z = 4.18$ ;  $p < 0.001$ ; 95%CI [2.652; 7.334]) and mortality in COVID-19 ( $z = 4.61$ ;  $p < 0.001$ ; 95%CI [0.874; 2.169]). However, there is no correlation between IL-1 $\beta$  and the severity and mortality of COVID-19.

The conclusion of this study, was the higher the serum ferritin level, the higher severity and mortality of COVID-19 too. Suggestions for further research related to the role of other cytokines such as IL-37 in inhibiting the role of IL-1 $\beta$  and other cytokines to know and to understand the immune and pathological mechanisms in the severity of COVID-19.

Keywords: Ferritin, IL-1beta, COVID-19.

## DAFTAR ISI

PRAKATA	iv
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Hipotesis Penelitian	5
E. Manfaat Penelitian	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)	6
1. Definisi COVID-19	6
2. Epidemiologi COVID-19	6
3. Etiologi COVID-19	8
A. Virus SARS CoV-2	8
B. Transmisi SARS CoV-2	10
C. Siklus Hidup SARS CoV-2	12
4. Respon Imun terhadap SARS CoV-2	13
5. Diagnosis COVID-19	19

6. Komplikasi COVID-19	30
B. Feritin	32
1. Definisi Feritin	32
2. Struktur Feritin	33
3. Fungsi Feritin	34
4. Produksi Feritin	35
5. Hubungan Feritin dengan COVID-19	35
C. Interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )	37
1. Definisi IL-1 $\beta$	37
2. Struktur IL-1 $\beta$	37
3. Regulasi dan Aktivitas	38
4. Reseptor IL-1 $\beta$	38
5. Fungsi Biologis	40
6. Hubungan IL-1 $\beta$ dan Feritin dengan COVID-19	42
D. Kerangka Teori	44
E. Kerangka Konsep	45
F. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	46
III. METODE PENELITIAN	
A. Desain Penelitian	48
B. Tempat dan Waktu Penelitian	48
C. Populasi Penelitian	48
D. Sampel Penelitian	49
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	50
F. Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik	50

G. Metode Analisis	51
H. Alur Penelitian	52
IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil Penelitian	54
1. Feritin pada COVID-19	54
2. IL-1 $\beta$ pada COVID-19	59
B. Pembahasan	
1. Feritin pada COVID-19	70
2. IL-1 $\beta$ pada COVID-19	71
V. SIMPULAN DAN SARAN	
A. Simpulan	73
B. Saran	73
DAFTAR PUSTAKA	74
LAMPIRAN	81

## DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1.	Struktur Coronavirus	8
2.	Genom virus SARS CoV-2	9
3.	Transmisi virus	11
4.	Siklus hidup virus SARS CoV-2	13
5.	Mekanisme respon imun COVID-19	16
6.	Gambaran potongan transversal CT-Scan Thoraks pada pasien pneumonia COVID-19	30
7.	Struktur murin kompleks feritin	33
8.	Feritin selama infeksi SARS CoV-2	36
9.	Struktur <i>human gen</i> IL-18 dan IL-1 $\beta$	37
10.	Fungsi biologis IL-1 $\beta$ dan IL-18	41
11.	Interleukin-1 $\beta$ pada COVID-19	43
12.	Diagram Alur Pencarian Jurnal Feritin pada Covid-19.	52
13.	Diagram Alur Pencarian Jurnal IL-1 $\beta$ pada Covid-19.	53
14.	<i>Forest plot</i> hasil meta-analisis 9 studi feritin berdasarkan <i>severity</i> COVID-19.	56
15.	<i>Forest plot</i> hasil meta-analisis 4 studi feritin berdasarkan mortalitas COVID-19.	58
16.	<i>Forest plot</i> hasil meta-analisis 4 studi IL-1 $\beta$ berdasarkan <i>severity</i> COVID-19	61
17.	<i>Forest plot</i> hasil meta-analisis 4 studi IL-1 $\beta$ berdasarkan <i>severity</i> COVID-19	63

## DAFTAR TABEL

1.	Uji heterogenitas studi hubungan feritin dengan <i>severity</i> COVID-19	55
2.	<i>Summary Effect / Mean Effect Size</i> feritin pada <i>severity</i> COVID-19 menggunakan <i>Random-Effects Model</i> (studi = 9)	55
3.	Evaluasi Bias Publikasi Feritin pada <i>severity</i> COVID-19	56
4.	Uji Heterogenitas studi hubungan feritin dengan mortalitas COVID-19	57
5.	<i>Summary Effect / Mean Effect Size</i> feritin pada mortalitas COVID-19 menggunakan <i>Random-Effects Model</i> (studi = 4)	57
6.	Evaluasi Bias Publikasi Feritin pada mortalitas COVID-19	58
7.	Uji heterogenitas studi hubungan IL-1 $\beta$ dengan <i>severity</i> COVID-19	60
8.	<i>Summary Effect / Mean Effect Size</i> IL-1 $\beta$ pada <i>severity</i> COVID-19 menggunakan <i>Random-Effects Model</i> (studi = 4)	61
9.	Evaluasi Bias Publikasi IL-1 $\beta$ pada <i>severity</i> COVID-19	62
10.	Uji heterogenitas studi hubungan IL-1 $\beta$ dengan mortalitas COVID-19	62
11.	<i>Summary Effect / Mean Effect Size</i> IL-1 $\beta$ pada mortalitas COVID-19 menggunakan <i>Random-Effects Model</i> (studi = 4)	63
12.	Evaluasi Bias Publikasi IL-1 $\beta$ pada mortalitas COVID-19	64
13.	Daftar Studi Feritin pada COVID-19.	65
14.	Daftar Studi IL-1 $\beta$ pada COVID-19.	68



## DAFTAR SINGKATAN

ACE 2	: Angiotensin Converting Enzyme 2
APC	: Antigen Presenting Cell
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
CCL2	: C-C Motif Chemokine Ligand 2
CCL3	: C-C Motif Chemokine Ligand 3
CCL5	: C-C Motif Chemokine Ligand 5
CXCL8	: C-X-C Motif Chemokine Ligand 8
CXCL9	: C-X-C Motif Chemokine Ligand 9
CXCL10	: C-X-C Motif Chemokine Ligand 10
CD	: Cluster of Differentiation
CFR	: Case Fatality Rate
COVID-19	: Coronavirus disease 19
CTL	: Cytotoxic T lymphocyte
CT-Scan	: Computed tomography scanning
DAMPs	: Damage Associated Molecular Patterns
DC	: Dendritic cell
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent assay
ERGIC	: Endoplasmic-Reticulum Golgi intermediate compartment
FKUH	: Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Fab	: Fragment antigen binding
Fc	: Fragment crystallizable

GGO	: Ground glass opacification
GM-CSF	: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
Gp	: Glikoprotein
HLA	: Human Leucocyte Antigen
IFN- $\gamma$	: Interferon- $\gamma$
IL-1	: Interleukin-1
IL-1 $\alpha$	: Interleukin-1 $\alpha$
IL-1 $\beta$	: Interleukin-1 $\beta$
IL-1R	: Interleukin 1 reseptor
IL-2	: Interleukin-2
IL-2R	: Interleukin-2 reseptor
IL-2R $\alpha$	: Interleukin-2 reseptor alfa ( $\alpha$ )
IL-4	: Interleukin-4
IL-6	: Interleukin-6
IL-8	: Interleukin-8
IL-10	: Interleukin-10
IL-12	: Interleukin-12
IL-18	: Interleukin-18
IL-37	: Interleukin-37
ILC	: Innate lymphoid cell
Ig	: Immunoglobulin
IRF	: Interferon regulatory factor
KEPK	: Komisi Etik Penelitian Kesehatan
LDH	: Lactate Dehydrogenase

LRR	: Leucine rich Repeat Receptor
NFκB	: Nuclear Factor kappa Beta
MAS	: Macrophage activation syndrome
MCP1	: Monocyte chemoattractant protein-1
MERS	: Middle East Respiratory Syndrome
MDA5	: Melanoma differentiation association protein 5
MHC I	: Major Histocompatibility Complex class I
MHC II	: Major Histocompatibility Complex class II
MIP-1α	: Macrophage Inflammatory Protein-1alpha
MyD88	: Myeloid Differentiation Primary Response Protein 88
NAAT	: Nucleic Acid Amplification Test
NCoV	: Novel coronavirus
NK	: Natural Killer
NLR	: Neutrophil Lymphocyte Ratio
NLRP3	: NOD, LRR, Pyrin domain containing 3
NOD	: Nucleotide binding Oligomerization Domain
PAMPs	: Pathogen Associated Molecular Patterns
PRR	: Pattern Recognition Receptor
RBD	: Receptor Binding Domain
RNA	: Ribonucleic acid
RT-PCR	: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
RSUH	: Rumah Sakit Universitas Hasanuddin
RSWS	: Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrome

SARS CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2

sHLH : Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

TCGF : T Cell Growth Factor

Th1 : T helper 1

Th2 : T helper 2

Th17 : T helper 17

Treg : T regulatory

TNF- $\alpha$  : Tumor necrosing factor  $\alpha$

TLR : Toll-like receptor

TMPRSS2 : Transmembrane Serine Protease 2

WHO : World Health Organization

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. LATAR BELAKANG

*Coronavirus disease-19* (COVID-19) pertama kali dilaporkan di kota Wuhan, China pada Desember 2019. Penyakit ini menyebar sangat cepat di seluruh negara termasuk Indonesia dan merupakan masalah kesehatan dunia, dengan jumlah kasus konfirmasi mencapai 237.908.327 di seluruh dunia, dan angka kematian akibat COVID-19 telah mencapai 3.346.003 (1,4%) berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) Oktober 2021. Terdapat 4.228.552 kasus konfirmasi COVID-19 di Indonesia dan angka kematian mencapai 142.716 (3,4%).(BNPB, n.d.; WHO EPI, 2021)

Coronavirus disease-19 disebabkan oleh virus *single stranded positive-sense* RNA (ssRNA) yang memiliki kapsul, tidak bersegmen, partikelnya berbentuk bulat atau elips, dengan beberapa pleomorfik, berdiameter 60-140 nm. Coronavirus ini mengkode 5 protein struktural dalam genomnya, terdiri dari glikoprotein *spike* (S), *membrane* (M), *envelope* (E), *nucleocapsid* (N), dan *helicase* (HEX). Penyakit COVID-19 umumnya menyerang saluran pernapasan dan memiliki gejala klinis bervariasi dari ringan hingga berat. Berbagai pemeriksaan imunologi dan parameter inflamasi telah dilakukan untuk mendeteksi penyakit derajat keparahan COVID-19, termasuk feritin dan interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ). (X. Li et al., 2020; Song et al., 2020)

Feritin serum pada dasarnya berasal dari makrofag melalui dua jalur vesikular nonklasik yang berbeda. Feritin yang bersirkulasi tidak diketahui

secara pasti, serta mekanisme peningkatan feritin selama sindrom hiperinflamasi. Adanya teori baru telah menunjukkan bahwa feritin, khususnya subunit H, mampu merangsang ekspresi sitokin proinflamasi oleh makrofag seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, dan TNF- $\alpha$ , serta diduga menjadi pemain kunci inflamasom NOD, LRR dan *pyrin domain-containing protein 3* (NLRP3). Dengan demikian, feritin yang disekresikan dapat bertindak sebagai penambah proinflamasi lebih lanjut. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi hipotesis tersebut (Girelli et al., 2021).

Feritin adalah mediator utama terjadinya disregulasi imun, terutama jika terjadi peningkatan kadar feritin yang sangat tinggi, melalui mekanisme efek immunosupresi langsung dan efek proinflamasi, feritin berkontribusi terhadap terjadinya badai sitokin. Inflamasi yang disebabkan oleh SARS CoV-2 dapat memicu peningkatan produksi feritin untuk mencegah efek patogen besi. Produksi feritin aktif oleh makrofag dan sitokin dapat menyebabkan hiperferitinemia, yang akan mengakibatkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi (IL-1 $\beta$ ) dan imun supresi (IL-10). Feritin yang berlebih berkontribusi pada pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat mengakibatkan kerusakan jaringan atau fibrosis. Hal ini mendukung hipotesis bahwa feritin mungkin menjadi faktor yang mempengaruhi keparahan penyakit COVID-19 (Dahan et al., 2020)

Interleukin-1 beta termasuk subfamily dari IL-1, terletak pada kromosom 2. Interleukin-1 beta disintesis sebagai peptida prekursor 31 kDa dan dibelah menjadi bentuk matur (mIL-1 $\beta$ ) dengan berat 17 kDa. Interleukin-1 $\beta$  ditranskripsi oleh monosit, makrofag, dan sel dendritik

setelah aktivasi *Toll like receptor* (TLR) oleh pola molekul terkait patogen (PAMPs) atau pensinyalan sitokin. Interleukin-1 $\beta$  juga ditranskripsi dengan sendirinya dalam bentuk induksi *auto*-inflamasi. Prekursor IL-1 $\beta$  yang tidak aktif perlu diproses oleh pembelahan caspase-1, yang pada gilirannya membutuhkan aktivasi oleh *damage associated molecular patterns* (DAMPs). Karena hal tersebut IL-1 $\beta$  disebut sebagai sitokin pro-inflamasi. (Etti and Assy, 2018; Gabay et al., 2010; Kaneko et al., 2019)

Penelitian yang dilakukan Alroomi *et al*, 2021 menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara kenaikan kadar feritin > 1.000 ng/mL dengan derajat berat COVID-19. Jika dikomparasikan dengan parameter laboratorium yang lain, kadar feritin > 1.000 ng/mL memiliki korelasi dengan adanya peningkatan leukosit, neutrophil, serta peningkatan fungsi ginjal dalam darah (Alroomi et al., 2021).

Penelitian yang dilakukan McElvaney O, *et al*, pada tahun 2020 menunjukkan kadar IL-1 $\beta$  meningkat pada pasien COVID-19 dibandingkan dengan kontrol sehat. Ada perbedaan bermakna antara IL-1 $\beta$  pada pasien COVID-19 yang stabil dibandingkan dengan IL-1 $\beta$  pada pasien COVID-19 yang dirawat di *intensive care unit* (ICU). Terdapat juga peningkatan kadar IL-1 $\beta$  pasien COVID-19 di ICU dibandingkan dengan pasien *Community Acquired Pneumonia* (CAP) di ICU (McElvaney et al., 2020).

Penyakit COVID-19 dapat menyebabkan terjadinya disregulasi sistem imun sehingga terjadi badai sitokin. Mediator proinflamasi yang dilepaskan dapat berupa feritin dan IL-1 $\beta$ , yang sama-sama dapat distimulasi oleh makrofag. Atas dasar tersebut diduga peningkatan sitokin IL-1 $\beta$

berhubungan dengan derajat keparahan COVID-19. Selain itu juga diketahui bahwa feritin dan IL-1 $\beta$  memiliki makna klinis yang signifikan pada infeksi COVID-19. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian kadar feritin dan IL-1 $\beta$  sebagai penanda derajat keparahan dan mortalitas COVID-19 melalui sebuah *systematic review* dan meta-analisis.

## **B. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat hubungan/korelasi antara kadar feritin atau IL-1 $\beta$  terhadap derajat keparahan dan *outcomes* pada pasien COVID-19 melalui studi meta-analisis?

## **C. TUJUAN PENELITIAN**

### **Tujuan Umum**

Diketuainya korelasi antara kadar feritin atau IL-1 $\beta$  pada pasien COVID-19

### **Tujuan Khusus**

- Diketuainya korelasi kadar feritin pada pasien *severe* dan *non-severe* COVID-19
- Diketuainya korelasi kadar feritin pada pasien meninggal dan membaik COVID-19
- Diketuainya korelasi kadar IL-1 $\beta$  pada pasien *severe* dan *non-severe* COVID-19
- Diketuainya korelasi kadar IL-1 $\beta$  pada pasien meninggal dan membaik COVID-19



#### **D. HIPOTESIS PENELITIAN**

1. Semakin tinggi kadar feritin serum semakin berat derajat keparahan COVID-19
2. Semakin tinggi kadar feritin serum semakin berpeluang terjadinya kematian akibat COVID-19
3. Semakin tinggi kadar IL-1 $\beta$  serum semakin berat derajat keparahan COVID-19
4. Semakin tinggi kadar IL-1 $\beta$  serum semakin berpeluang terjadinya kematian akibat COVID-19

#### **E. MANFAAT PENELITIAN**

- **Manfaat bagi pengembangan ilmu**

Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar feritin atau IL-1 $\beta$  terhadap derajat keparahan COVID-19

- **Manfaat bagi aplikasi klinis**

Dapat menjadi alternatif pemeriksaan khususnya dalam membedakan antara derajat penyakit *severe* dan *non severe* pasien COVID-19

- **Manfaat bagi pengembangan penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi untuk penelitian-penelitian selanjutnya bagi pengembangan ilmu pengetahuan tentang COVID-19.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)***

##### **1. Definisi COVID-19**

Penyakit coronavirus 2019 merupakan penyakit yang sangat menular dan mengancam jiwa. Wabah penyakit virus corona baru dilaporkan di Wuhan kota China. pada bulan Desember 2019. *World Health Organization (WHO)* menamai virus corona ini sebagai *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* dan penyakit yang disebabkan sebagai *coronavirus disease 2019 (COVID-19)* pada 11 Februari 2020 (WHO, 2021). Manifestasi klinis beragam terutama sindrom pernafasan akut dengan pneumonia interstitial dan alveolar, serta dapat mempengaruhi banyak organ seperti ginjal, hematologi, gastrointestinal, kardiovaskuler, dan sistem saraf. Komplikasi utama kematian yang paling umum adalah sindrom gangguan pernapasan akut (Lippi et al., 2020). Tingkat kematian dilaporkan dari sebuah studi oleh Huang *et al.* sampai 15% (Huang et al., 2020).

##### **2. Epidemiologi COVID-19**

Sejak *World Health Organization (WHO)* menetapkan COVID-19 sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020, penambahan jumlah kasus COVID-19 berlangsung cukup cepat dan sudah terjadi penyebaran antar negara. Pada tanggal 22 Juli 2020, secara global dilaporkan 14.765.256 kasus konfirmasi di 180 negara dengan 612.054 kematian (*Case Fatality Rate* 4,15%) (WHO, 2021). Jumlah kasus di 34 Provinsi Indonesia berdasarkan

website yang dikelola oleh Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19, hingga tanggal 8 September 2020, terdapat 200.035 kasus dengan positif COVID-19 dan 8.230 kasus kematian. Angka kasus tertinggi COVID-19 terdapat di provinsi DKI Jakarta, sedangkan angka kasus di provinsi Sulawesi Selatan merupakan peringkat ke-3 setelah DKI Jakarta dan Jawa Timur (KPCPEN, 2021; Maghfirah et al., 2021).

Jumlah kasus COVID-19 pada tanggal 13 Oktober 2021 terus menurun dengan jumlah 2.885.011 kasus aktif dan hanya di bawah 46.789 kematian. Hal ini menjadikan jumlah kumulatif kasus terkonfirmasi yang telah dilaporkan secara global menjadi hanya dibawah 237 juta. Wilayah Afrika dan Eropa melaporkan jumlah kasus terkonfirmasi yang serupa dengan minggu sebelumnya, dan wilayah lain melaporkan penurunan insidensi kasus yang substansial dilaporkan pada wilayah mediterania (22%) dan Asia Tenggara (16%) (WHO, 2021).

Angka kematian wilayah Afrika, Mediterania Timur, dan Asia Tenggara melaporkan penurunan kematian mingguan selama seminggu terakhir pertanggal 19 September 2021, dengan wilayah Asia Tenggara melaporkan penurunan persentase terbesar (27%). Sebaliknya, Wilayah Pasifik Barat melaporkan peningkatan (7%) dalam jumlah kematian mingguan baru, sementara jumlah kematian yang dilaporkan di Amerika dan Wilayah Eropa dilaporkan serupa dengan minggu sebelumnya (WHO, 2021).

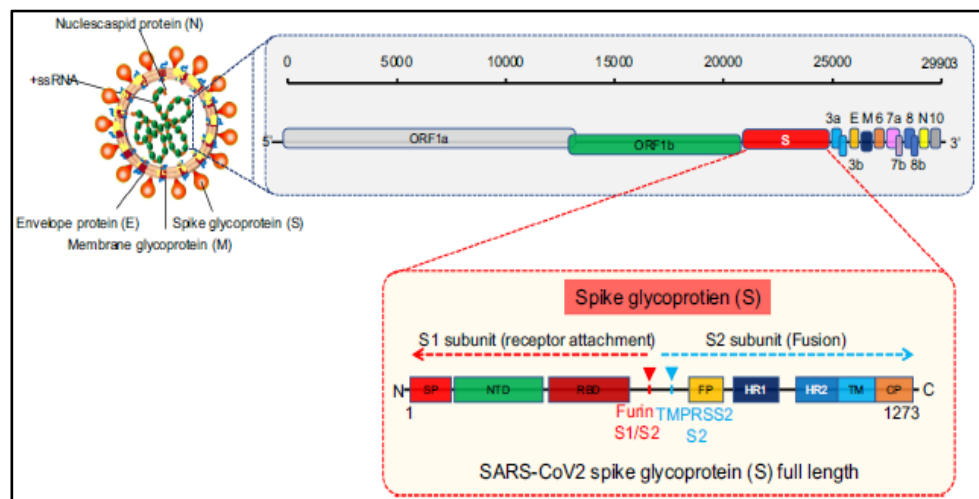
Kasus COVID-19 di Indonesia 11 Oktober 2021 juga terus melandai dengan angka kasus aktif dilaporkan hanya sekitar 22.541 kasus dengan jumlah kematian harian 65 kasus. Jumlah kumulatif kasus COVID-19 di Indonesia mencapai 4.228.552 orang, dengan jumlah kumulatif kematian

akibat COVID-19 mencapai 142.716 orang yang tersebar di 34 provinsi Indonesia dengan jumlah kasus terbanyak masih ditempati oleh Jakarta. Tetapi, Indonesia masih tetap menempati urutan ke-13 terbesar kasus COVID-19 di seluruh dunia (KPCPEN, 2021; Maghfirah et al., 2021).

### 3. Etiologi COVID-19

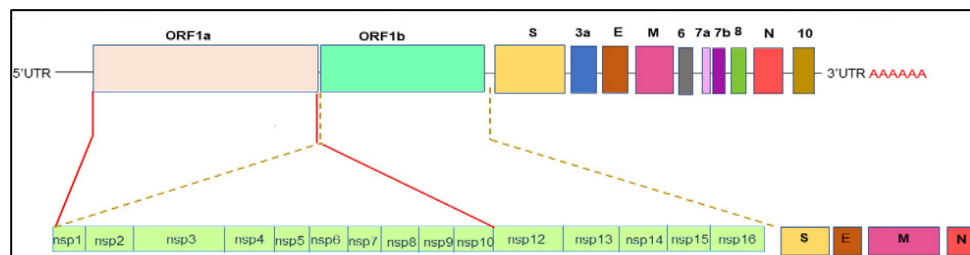
#### A. Virus SARS CoV-2

*Coronavirus* termasuk dalam subfamili *Coronavirine* dari famili *Coronaviridae*, dan ordo *Nidovirales*. *Coronavirine* mencakup empat genus yaitu  $\alpha$ -CoV,  $\beta$ -CoV,  $\gamma$ -CoV, dan  $\delta$ -CoV. *Coronavirus* merupakan virus *single stranded positive-sense* RNA (ssRNA), memiliki kapsul, tidak bersegmen, partikelnya berbentuk bulat atau elips, dengan beberapa pleomorfik dan berdiameter 60-140 nm (Kumar and Al Khodor, 2020). *Coronavirus* mengkode lima protein struktural dalam genomnya. Protein struktural *coronavirus* terdiri atas glikoprotein *Spike* (S), *Membrane* (M), *Envelope* (E), dan *Nucleocapsid* (N) (Gambar 1).



**Gambar 1.** Struktur Coronavirus. (Kumar and Al Khodor, 2020)

Virus COVID-19 memiliki genom virus RNA terbesar, dengan panjang antara 26 hingga 32 kb. Secara struktural, S-protein memiliki 2 subunit yaitu S1 dan S2. Subunit S1 terdiri dari *receptor-binding domain* (RBD) yang akan mengikat reseptor target dari sel *host*, sedangkan subunit S2 akan mengatur proses fusi pada membran sel. S-protein ini akan berikatan dengan reseptor ACE2 (*Angiotensin Converting enzyme 2*) pada manusia. Protein M dan E diperlukan untuk morfogenesis virus, perakitan, dan *budding*. Protein N berperan penting dalam pengemasan RNA menjadi ribonukleokapsid. Nukleokapsid membantu transkripsi dan replikasi virus RNA (Kumar and Al Khodor, 2020)



**Gambar 2.** Genom virus SARS CoV-2. (Rastogi et al., 2020)

Genom virus COVID-19 terdiri dari dua *untranslated regions* (UTR) pada ujung 5' dan 3' dan 11 open reading frames (ORF) mengkode 27 protein dan 9.860 asam amino (Gambar 2). *Open Reading Frame* pertama (ORF1ab) meliputi 2/3 genom virus dan mengkode 16 nonstructural protein (NSP1-NSP16) serta memiliki enam protein asesoris yaitu ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, and ORF10. ORF1ab adalah gen terbesar dapat mengkode protein replikasi poliprotein1a (pp1a) yang terdiri dari NSP1 - NSP11 atau pp1ab yang terdiri dari NSP1-NSP16 (Rastogi et al., 2020).

## B. Transmisi SARS CoV-2

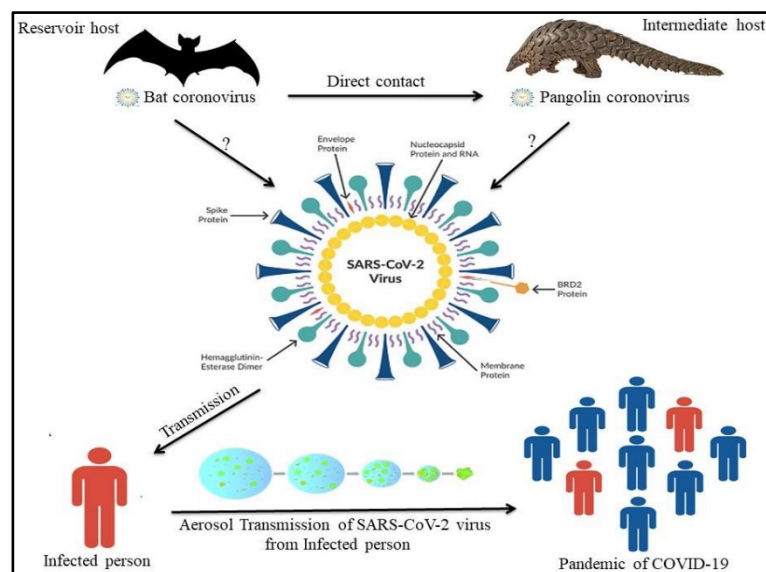
Coronavirus umumnya terjadi pada spesies hewan tertentu seperti sapi dan unta. Penelitian menyebutkan bahwa SARS CoV-2 ditransmisikan dari kelelawar ke manusia. *Severe acute respiratory syndrome* (SARS) dan MERS serta SARS CoV-2 memiliki kemiripan yang dekat dengan coronavirus kelelawar. Namun, hewan yang menjadi sumber penularan COVID-19 ini masih belum diselidiki (Gambar 3) (PDPI et al., 2020; Varghese and Johnson, 2020)

Analisis urutan genom COVID-19 menunjukkan 88% kemiripan SARS CoV-2 dengan kelelawar yang berarti mamalia merupakan penghubung yang paling mungkin antara COVID-19 dan manusia. Akan tetapi belakangan pangolin/trenggiling diduga berperan sebagai host perantara penularan COVID-19 karena memiliki 99% kesamaan urutan genomik dengan pasien yang terkonfirmasi COVID-19. Beberapa laporan juga menunjukkan bahwa penularan dari orang ke orang merupakan rute transmisi penyebaran COVID-19 (Varghese and Johnson, 2020).

Penularan dari manusia ke manusia terjadi akibat kontak erat. Penularannya terutama melalui droplet pernapasan yang keluar saat batuk atau bersin. Droplet saluran napas memiliki ukuran diameter  $> 5\text{-}10\ \mu\text{m}$  sedangkan droplet yang berukuran diameter  $\leq 5\ \mu\text{m}$  disebut sebagai *droplet nuclei* atau aerosol. Penularan droplet terjadi ketika seseorang berada pada jarak dekat (dalam 1 meter) dengan seseorang yang memiliki gejala pernapasan (misalnya, batuk atau bersin) sehingga droplet berisiko mengenai mukosa (mulut dan hidung) atau

konjungtiva (mata) (Han and Yang, 2020; Varghese and Johnson, 2020).

Penularan juga dapat terjadi melalui benda dan permukaan yang terkontaminasi droplet dengan cara berjabat tangan dengan orang yang terinfeksi, kontak langsung dengan benda/permukaan yang terkontaminasi virus, sentuhan berulang pada wajah, ataupun paparan cairan tubuh (tinja, air liur, urin) pasien yang terinfeksi. Oleh karena itu, penularan virus COVID-19 dapat terjadi melalui kontak langsung dengan orang yang terinfeksi dan kontak tidak langsung dengan permukaan atau benda yang digunakan pada orang yang terinfeksi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021; Varghese and Johnson, 2020).



**Gambar 3.** Transmisi virus (Varghese and Johnson, 2020)

Risiko penularan tertinggi diperoleh di hari-hari pertama penyakit disebabkan oleh konsentrasi virus yang tinggi pada sekret. Orang yang terinfeksi dapat langsung dapat menularkan sampai dengan 48 jam sebelum onset gejala (presimptomatik) dan sampai dengan 14 hari

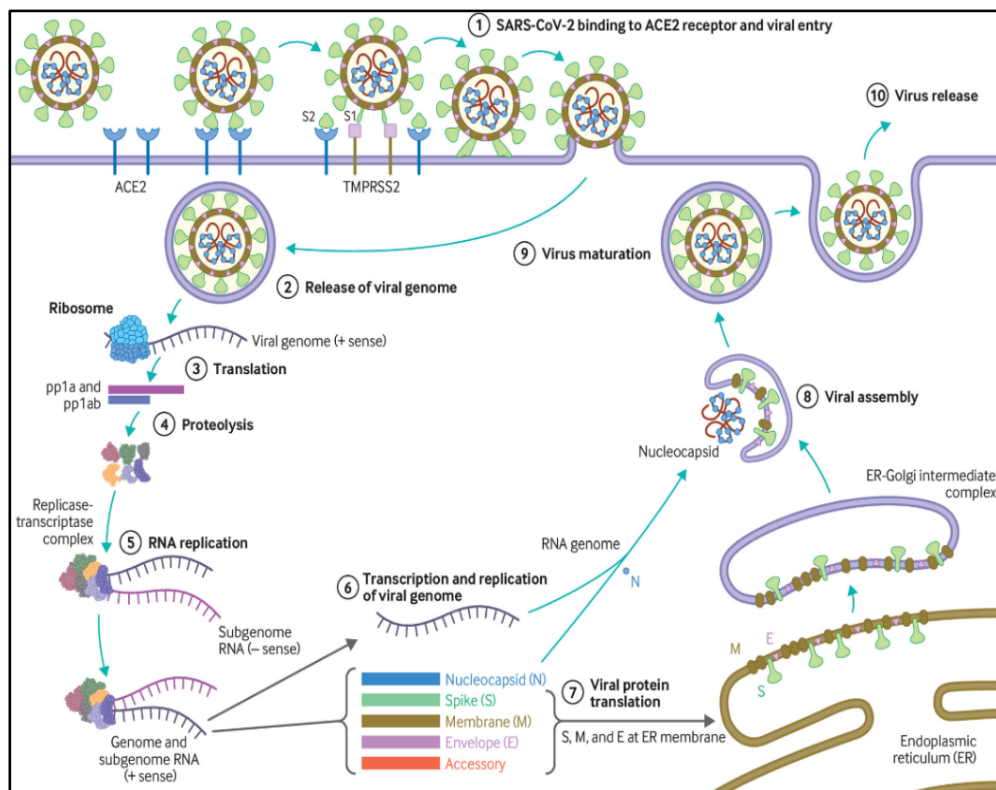
setelah onset gejala. Transmisi melalui udara didefinisikan sebagai penyebaran agen infeksius yang diakibatkan oleh penyebaran *droplet nuclei* (aerosol) yang tetap infeksius saat melayang di udara dan bergerak hingga jarak yang jauh. Transmisi COVID-19 melalui udara dapat terjadi selama pelaksanaan prosedur medis yang menghasilkan aerosol (prosedur yang menghasilkan aerosol), akan tetapi masih membutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai transmisi melalui udara (Han and Yang, 2020).

### **C. Siklus Hidup SARS CoV-2**

Siklus hidup SARS CoV 2 dimulai dengan pengikatan reseptor protein *spike* yaitu *receptor binding domain* (RBD) pada virus ke reseptor *angiotensin converting enzyme-2* (ACE2) pada sel. Masuknya sel host yang efisien kemudian bergantung pada: (1) pembelahan S1/S2 pada permukaan *transmembran protease serin 2* (TMPRSS2); dan atau (2) *cathepsin-L endolisosomal*, yang masing-masing memediasi fusi membran sel virus pada permukaan sel dan kompartemen endosomal. Melalui mekanisme *entry* ini, genom RNA dilepaskan ke dalam sitosol, genom tersebut kemudian ditranslasikan menjadi protein replikasi yaitu *open reading frame* (ORF1a/b). Poliprotein (pp1a dan pp1b) diurai oleh protease yang dikodekan oleh virus menjadi kompleks replikasi individu protein nonstruktural (nsps) termasuk *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp). Replikasi dimulai di membran vesikel ganda / *double membrane vesicles* (DMV) yang diinduksi virus, yang akhirnya berintegrasi untuk membentuk jaringan



rumit pada membran yang kompleks. Genom untai positif yang masuk kemudian berfungsi sebagai templat untuk RNA untai negatif dan RNA subgenomik (sg) *full length*. Terjemahan sgRNA menghasilkan protein struktural dan protein aksesori (N, S, M, dan E) yang dimasukkan ke *ER-Golgi intermediate compartment* (ERGIC) untuk pembentukan virion. Virion-virion kemudian akan dilepas dari sel secara eksositosis. SARS CoV-2 yang telah dilepaskan akan mengaktifasi terjadinya respon imun baik respon imun inate maupun respon imun adaptif (Gambar 4) (Cevik et al., 2020).



**Gambar 4.** Siklus Hidup virus SARS CoV-2 (Cevik et al., 2020)

#### 4. Respon Imun Terhadap SARS CoV-2

Respon imun *innate* merupakan garis pertahanan pertama yang memainkan peran penting dalam deteksi dan pengendalian infeksi terhadap

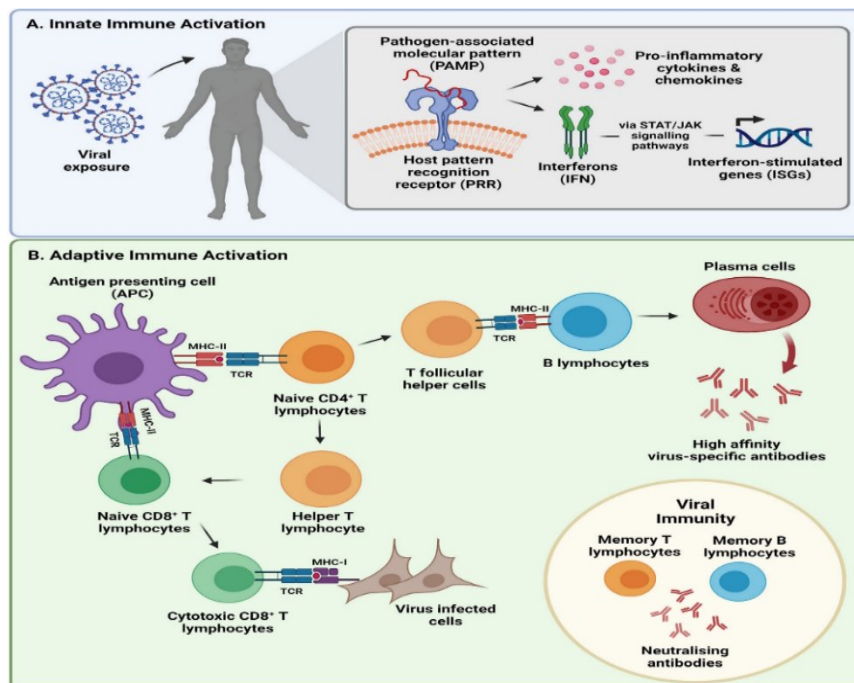
patogen virus. Sel yang termasuk dalam sistem imun *innate* yaitu sel myeloid (monosit, makrofag, sel dendritik, dan granulosit) dan sel limfoid bawaan. Sel ini berfungsi dalam pembersihan dan pemberantasan patogen dan berkontribusi dalam pembentukan respon imun adaptif. SARS CoV-2 awalnya menginfeksi saluran pernapasan bagian atas, faktor fisikokimia non-spesifik awal seperti *mucus barrier* menghalangi dan klirens virus. *Mucus barrier* disekresikan oleh sel epitel mukosa yang membentuk lapisan dalam saluran pernapasan dan mengandung banyak senyawa pertahanan patogen seperti musin, defensin, histatin, dan protegrin. Jika lapisan pelindung gagal, sensor imun *innate* yang disebut reseptor pengenalan pola (PRRs) mengenali pola molekuler terkait patogen (PAMPs) sehingga memulai pelepasan protein kekebalan bawaan dalam beberapa jam setelah paparan virus (Mistry et al., 2022).

Terdeteksinya *Pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) oleh *pattern-recognition receptors* (PRRs) sel imun *innate* menghasilkan transkripsi berbagai gen imun *innate* dan induksi sitokin proinflamasi serta respon kemokin. *Pattern-recognition receptors* merupakan reseptor pengenalan intraseluler yang meliputi *Toll like receptor* (TLR), *lectin receptor type C* (CLRs), dan domain oligomerase pengikat nukleotida (NOD). *Pattern-recognition receptors* diaktifkan oleh *Damage- Associated Molecular Patterns* (DAMPs) dari sel yang rusak melalui pelepasan alarm yang memfasilitasi induksi respon imun (O'Connell and Aldhamen, 2020).

Respon imun *innate* terhadap virus pernapasan (seperti coronavirus, influenza, rhinovirus, *respiratory syncytial virus*) dimediasi oleh mekanisme

komunikasi yang kompleks antara sel *innate* (makrofag alveoler, *innate lymphoid cell* (ILC), neutrofil, *dendritic cell* (DC)) dengan sel epitel saluran napas. Secara khusus, pengenalan RNA virus oleh reseptor endosom (TLR3, TLR7, TLR8) dan sensor RNA sitosol (MDA5 dan RIG-1) akan mengaktifkan kaskade persinyalan yang akhirnya akan memicu aktivasi berbagai faktor transkripsi (seperti NFkB, IRF3, IRF7 dan lain-lain) dan merangsang ekspresi IFN tipe 1 (IFN $\alpha$ /IFN $\beta$ ) dan IFN tipe III (IFN $\lambda$ ) bersama dengan berbagai sitokin dan kemokin pro inflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IFN $\gamma$ , IP10, dan MCP1. Persinyalan oleh reseptor IFN akan memperkuat respon imun *innate*, melalui jalur JAK-STAT dan akan memicu induksi gen yang distimulasi *interferon stimulating gens* (ISG) pada sel yang terinfeksi virus (Bordallo et al., 2020). Interferon dan sitokin yang dihasilkan akan mengkoordinasi respon imun yang tepat dan seimbang dan menginduksi respon antivirus dan menginduksi beberapa jenis sel imun ketempat infeksi virus, IFN $\gamma$  pada gilirannya memainkan peran penting pertahanan intraseluler yang akan menginduksi aktivasi makrofag dan respon Th1 (Gambar 5). Virus SARS CoV-2 sangat patogen dan menggunakan berbagai strategi untuk menekan respon IFN1. Pada infeksi SARS CoV-2 dan MERS CoV sel dendritik dan makrofag dan IFN1 menunjukkan ekspresi yang rendah. Ketidakseimbangan sistem imun *innate* menjadi salah satu faktor pemicu proliferasi virus dan disregulasi imun. (Lee and Ashkar, 2018; Mistry et al., 2022; O'Connell and Aldhamen, 2020).

Respon imun *adaptive* pada akhirnya akan bertanggung jawab membersihkan infeksi virus dan mencegah infeksi berulang saat virus masuk ke dalam sel, dimana antigen virus akan dipresentasikan ke *antigen presenting cells* (APC), yang merupakan pusat imunitas anti-virus. Peptida antigenik disajikan oleh *major histocompatibility complex* (MHC) atau *human leukocyte antigen* (HLA) pada manusia dan kemudian dikenali oleh *virus-specific cytotoxic T lymphocytes* (CTL). Presentasi antigen SARS-CoV-2 terutama bergantung pada molekul MHC I, tetapi MHC II juga berkontribusi dalam presentasinya. Presentasi antigen kemudian merangsang imunitas humoral dan seluler, yang dimediasi oleh spesifik virus sel B dan T (X. Li et al., 2020; Mistry et al., 2022).



**Gambar 5.** Mekanisme respon imun COVID-19 (Mistry et al., 2022)

Sebagai respons imun seluler, dalam tahap akut terjadi penurunan yang bermakna pada sel T CD4+ dan T CD8+. Hal ini sangat mendukung untuk kondisi klinis terjadinya limfopenia. Akan tetapi pada studi yang sama,

ditemukan hiperaktivasi dari limfosit T ini yang dibuktikan dengan terdapatnya peningkatan CCR6+ pada sel T CD4+ dan granula sitotoksik dari sel T CD8+ yang berupa perforin dan atau granulin. T *helper* 1 memiliki peran yang dominan dalam respons imun seluler sebagai kontrol terhadap infeksi, sel Th1 akan memproduksi sitokin proinflamasi IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN $\gamma$ , IL-12, sedangkan sel Th2 sitokin inflamasi TNF $\alpha$ , IL-10, IL-2 atau IL-4. Peran dari IFN $\gamma$  pada kasus COVID-19 yaitu memainkan peran penting terhadap pertahanan intraseluler yang akan menginduksi aktivasi makrofag dan respon Th1 (Lee and Ashkar, 2018). Jumlah sel T CD8+ (sitotoksik) mengalami peningkatan secara signifikan, yang menunjukkan bahwa sel limfosit meningkatkan aktivitas sitotoksiknya untuk melawan virus (Gambar 5) (Wasiyastuti et al., 2019). Induksi sitokin T *helper* (Th) 17, akan merekrut monosit dan neutrofil ke tempat peradangan atau infeksi yang akan mengaktifkan kaskade kemokin dan sitokin hilir lainnya (Hosseini et al., 2020).

Respon imun humoral, sel T akan mengaktifasi sel B sehingga Antibodi diproduksi yang berfungsi untuk menetralkan dan mencegah penyebaran virus lebih lanjut. Aktivasi dimulai pada saat virus COVID-19 memasuki sel *host* dan ditangkap oleh ACE-2, setelah terjadi replikasi dan pelepasan dari sel *host* sebagian virus akan difagositosis oleh sel APC dalam hal ini makrofag dan dendritik, kemudian antigen akan dipresentasikan ke sel T *helper*. Limfosit B yang spesifik untuk suatu antigen menggunakan reseptor imunoglobulin yang terikat pada membrannya untuk langsung mengenali antigen tanpa memerlukan suatu proses tertentu. Pengenalan antigen memicu jalur pensinyalan yang mengawali aktivasi sel

B. Sel B yang teraktivasi dapat membangkitkan ribuan sel plasma, yang memproduksi banyak molekul antibodi, sampai sejumlah beberapa ribu per jam. Selama proses diferensiasinya, beberapa sel B dapat mulai memproduksi antibodi dengan isotipe rantai berat yang berbeda, yang memperantarai berbagai fungsi efektor yang berbeda dan berspesialisasi untuk memerangi berbagai jenis mikroba yang berbeda. Proses ini disebut perubahan (*switching*) isotipe kelas rantai berat dan maturasi afinitas, serta beberapa menjadi sel-sel memori yang bertahan hidup lama untuk merespon lebih cepat dan lebih hebat jika antigen yang sama datang (Ghaffari et al., 2020).

Sel plasma akan mengeluarkan reseptor spesifik virus SARS CoV-2 dalam bentuk IgM, IgG dan IgE (Ghaffari et al., 2020). Mirip dengan infeksi virus akut yang umum, profil antibodi terhadap virus SARS CoV-2 memiliki pola produksi IgM dan IgG yang khas. Antibodi IgM spesifik SARS CoV-2 menghilang pada akhir minggu ke-12, sedangkan antibodi IgG dapat bertahan lama, yang mengindikasikan antibodi IgG mungkin memainkan peran protektif. Antibodi IgG spesifik SARS CoV-2 terutama adalah antibodi spesifik S dan N (X. Li et al., 2020).

Disregulasi respon imun tidak dapat menghambat replikasi virus dan eliminasi sel yang terinfeksi dapat mengakibatkan respon inflamasi yang diperburuk yang mengarah pada *Cytokine Storm* yang merupakan salah satu mekanisme utama terjadinya ARDS. Respon inflamasi akibat pelepasan berbagai sitokin proinflamasi seperti IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *Transforming*

*Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), dan lain-lain serta pelepasan berbagai kemokin (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, dan lain-lain). Badai sitokin akan memicu serangan hebat oleh sistem imunitas tubuh, menyebabkan ARDS dan kegagalan berbagai organ dan akhirnya menyebabkan kematian pada kasus infeksi SARS CoV-2 yang parah (*severe*) (Del Valle et al., 2020; Hasan et al., 2021).

## **5. Diagnosis COVID-19**

### **a. Anamnesis dan Manifestasi Klinis COVID-19**

Anamnesis yang harus ditanyakan oleh tenaga medis yang krusial terutama riwayat perjalanan ke daerah yang sudah dilaporkan menjadi daerah transmisi lokal, riwayat kontak erat dengan kasus terkonfirmasi atau bekerja di fasilitas kesehatan yang merawat pasien infeksi COVID-19, juga perlu ditanyakan dan ditelusuri apakah berada dalam satu rumah atau lingkungan dengan pasien terkonfirmasi COVID-19 disertai gejala klinis dan komorbid (Burhan et al., 2022).

Anamnesis biasa didapatkan gejala yang dialami biasanya bersifat ringan dan muncul secara bertahap. Beberapa orang yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala apapun dan tetap merasa sehat, pada kasus berat perburukan secara cepat dan progresif, seperti ARDS, syok sepsis, asidosis metabolik yang sulit dikoreksi dan perdarahan atau disfungsi sistem koagulasi dalam beberapa hari. Pada beberapa penderita, gejala yang muncul ringan, bahkan tidak disertai demam. Kebanyakan penderita memiliki prognosis baik, dengan sebagian kecil dalam kondisi kritis bahkan meninggal (Tsai et al., 2021).

Manifestasi klinis COVID-19 menunjukkan manifestasi klinis yang beragam mulai dari asimtomatik, ringan hingga mengalami perburukan dengan pneumonia berat, ARDS, sampai kegagalan multi organ (Gambar8). Kebanyakan orang yang terinfeksi mengalami gejala demam (58,66%), batuk (54,52%), sesak nafas (30,82%), malaise (29,75%), kelelahan (28,16%) dan batuk berdahak (25,33%). Gejala neurologis (20,82%), manifestasi dermatologis (20,45%), anoreksia (20,26%), mialgia (16,9%), bersin (14,71%), radang tenggorokan (14,41%), rinitis (14,29%), sakit kepala (12,17%), nyeri dada (11,49%) dan diare (9,59%) (da Rosa Mesquita et al., 2021).

Faktor resiko yang mengalami keparahan penyakit yaitu usia lebih dari 60 tahun, merokok, penyakit komorbid seperti diabetes, hipertensi, penyakit jantung, penyakit paru-paru kronis, penyakit serebrovaskular, penyakit ginjal kronis, immunosupresi dan kanker telah dikaitkan dengan kematian yang lebih tinggi (Kangdra, 2021; National and Pillars, n.d.).

Berdasarkan beratnya kasus COVID-19, WHO membedakan menjadi kategori *non severe*, *severe* dan *Critical* (WHO, 2021).

1. *Non Severe* : Tidak ditemukan kriteria *severe* dan *critical* COVID-19
2. *Severe* :
  - a. Saturasi O<sub>2</sub> < 90% *room air*
  - b. Respiration rate >30x/menit pada dewasa
  - c. Respiration rate >30x/menit pada anak > 5 tahun; 60 x/menit pada anak < 2 bulan; 50 x/menit pada anak usia 2-11 bulan; dan 40 x/menit anak usia 1-5 tahun.



- d. Adanya tanda distress pernafasan
3. *Critical* : Membutuhkan terapi *life support* (ventilasi mekanik atau terapi vasopressor)
- a. ARDS
  - b. Sepsis
  - c. Syok septik

**b. Pemeriksaan Fisis COVID-19**

Pemeriksaan fisis sangat membantu dalam penegakan diagnosis COVID-19. Temuan pada pemeriksaan fisis tergantung ringan atau beratnya manifestasi klinis. Pemeriksaan fisis yang didapatkan pada pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yaitu :

1. Tingkat Kesadaran: Compos mentis (sadar penuh) atau penurunan kesadaran).
2. Tanda Vital: frekuensi nadi meningkat, frekuensi napas meningkat, tekanan darah normal atau menurun, suhu tubuh meningkat, saturasi oksigen dapat normal atau turun.
3. Pemeriksaan Toraks: Pada inspeksi didapatkan retraksi otot pernafasan dan tidak simetris statis dan dinamis, pada palpasi *vocal fremitus* diraba mengeras, pada perkusi redup pada daerah konsolidasi dan pada auskultasi terdengar suara napas bronkovesikuler atau bronkial dan juga didapatkan ronki kasar (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021).

**c. Pemeriksaan Penunjang COVID-19**

**1. Laboratorium**

Akhir tahun 2020 hampir terdapat 10 juta kasus yang dikonfirmasi dan hampir terdapat 5 juta kasus kematian. Diagnosis laboratorium yang cepat dan dini merupakan salah satu bagian penting dari pengelolaan dan pengendalian dari tingkat keparahan COVID-19. Hal ini akan memfasilitasi pengobatan yang tepat, isolasi yang cepat, dan perlambatan pandemi. Berbagai tes laboratorium dapat mengidentifikasi materi genetik SARS-CoV-2 atau antibodi spesifik terhadap antigen virus dalam darah atau serum. Pemeriksaan laboratorium ada yang bersifat molekular dan ada yang bersifat serologis (Goudouris, 2020).

*World Health Organisation* merekomendasikan pemeriksaan molekular untuk seluruh pasien yang terduga terinfeksi COVID-19 dan merupakan pemeriksaan *Gold standar* diagnosis COVID-19. Metode yang dianjurkan adalah metode deteksi molekular / NAAT (*Nucleic Acid Amplification Test*). Jenis NAAT yang digunakan oleh CDC dan WHO adalah *real-time polymerase chain reaction* (RT-PCR). Target molekul untuk tes PCR adalah *glikoprotein spike (S)*, *Envelope (E)*, *transmembrans (M)*, *helicase (Hel)*, *nucleocapside (N)*. Protein structural aksesori khusus spesies gen yang diperlukan untuk replikasi virus seperti *RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)*, *hemagglutinin-esterase (HE)*, dan *open reading frames ORF1a dan ORF1b* (Touma, 2020).

Pemeriksaan RT-PCR mendeteksi materi genetik dari SARS-CoV-2 untuk mengidentifikasi virus atau kuantifikasi dari viral load. Terdapat beberapa primer dan probe yang telah digunakan di beberapa negara di dunia untuk mendeteksi gen SARS-CoV-2. Sampel dikatakan positif

(konfirmasi SARS-CoV-2) bila rRT-PCR positif pada minimal dua target genom (N, E, S, atau RdRP) yang spesifik SARS-CoV-2 (Corman et al., 2020).

Keuntungan RT-PCR dapat menilai pada tahap awal infeksi karena mendeteksi patogen secara langsung dengan mendeteksi RNA-nya ketika belum terjadi infektivitas dan antibodi belum dibentuk, menilai ketika viral load paling rendah dan dapat membedakannya dari virus serupa lainnya. Spesimen yang digunakan yaitu spesimen pernapasan atas dan bawah (seperti nasal, nasofaring atau apusan orofaringeal, sputum, aspirasi saluran pernapasan bagian bawah, *lavage bronchoalveolar*, dan pencucian nasofaring / aspirasi atau aspirasi hidung) yang dikumpulkan dari individu yang dicurigai COVID-19 (Touma, 2020).

Tes serologi antigen merupakan salah satu tes cepat yang digunakan untuk mendiagnosis COVID-19. Tes diagnostik Ag-RTD secara langsung mendeteksi protein virus dengan menggunakan sampel swab nasofaring dengan menggunakan metode *lateral flow immunoassay*. Penggunaan Ag-RTD sangat membantu deteksi kasus dini yang berkontribusi terhadap manajemen pasien dan pengambilan keputusan. Kecepatan dari Ag-RTD ini dapat digunakan di lokasi beresiko tinggi dengan sumber daya yang terbatas. Oleh karena itu WHO merekomendasikan penggunaan Ag-RTD untuk mendiagnosis infeksi COVID-19 jika NAAT (*Nucleic Acid Amplification Test*) tidak tersedia (Ghaffari et al., 2020).

#### - **Pemeriksaan Hematologi**

Analisis retrospektif Zhou *et al*, tahun 2019, menunjukkan jumlah leukosit pasien COVID-19 yang meninggal lebih tinggi dibandingkan jumlah

leukosit pasien COVID-19 yang sembuh. Leukositosis yang diamati dikaitkan dengan peningkatan neutrofil, sedangkan jumlah jenis leukosit lainnya menurun pada kasus COVID-19 yang berat dibandingkan pada kasus COVID-19 yang ringan (Skevaki et al., 2020).

Limfopenia absolut umumnya diamati pada pasien COVID-19, tetapi penurunan limfosit yang jelas adalah penanda utama peningkatan keparahan penyakit dan indikator kematian, yang secara konsisten dilaporkan pada berbagai jurnal. Infeksi SARS CoV-2 yang berat menghabiskan semua subset limfosit, termasuk CD4<sup>+</sup> T cell, CD8<sup>+</sup> T cell, NK cell (Skevaki et al., 2020)

Jumlah monosit, eosinofil, dan basophil juga menurun pada COVID-19, tetapi besarnya penurunan ini belum dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit. Selain itu, peningkatan sitokin proinflamasi juga dapat mengganggu proses eritropoeisis sehingga dapat ditemukan penurunan hemoglobin pada pasien COVID-19 (Skevaki et al., 2020).

Laporan awal menginformasikan bahwa jumlah neutrofil yang tinggi dan jumlah total limfosit yang terus menerus menurun pada pasien rawat inap COVID-19, serta rasio *Neutrophile-Lymphocyte Count* (NLR) yang tinggi merupakan indikator hasil yang merugikan pada pasien COVID-19 seperti masuk dalam perawatan ICU hingga kematian. Sebuah penelitian retrospektif yang dilakukan di China oleh *Zhou et al* bahwa NLR dapat dijadikan prediktor tingkat keparahan penyakit COVID-19 (Skevaki et al., 2020).

#### - **Pemeriksaan Profil Koagulasi**

D-dimer adalah profil degradasi fibrin. Peningkatan degradasi fibrin D-dimer secara konsisten dilaporkan pada pasien COVID-19 dengan prevalensi

mulai dari 43 hingga 68%. D-dimer > 1 ng/mL saat masuk dikaitkan dengan peningkatan keparahan dan kemungkinan kematian pada pasien COVID-19. Peningkatan bertahap D-dimer selama perjalanan penyakit juga dikaitkan dengan perburukan penyakit dan kematian. Serum D-dimer dapat mencerminkan aktivitas fibrinolitik dan juga merupakan biomarker inflamasi. Penelitian terbaru menemukan bahwa kasus COVID-19 yang berat mengalami trombosis. D-dimer yang meningkat terkait dengan trombosis dan prognosis buruk pada pasien COVID-19 yang berat (Skevaki et al., 2020).

*Protrombin Time (PT)* mencerminkan aktivitas faktor koagulasi eksogen. Kerusakan jaringan paru pada pasien COVID-19 dapat menginduksi pelepasan faktor koagulasi ke sirkulasi dan menyebabkan fibrinolisis sekunder melalui jalur koagulasi eksogen. Hal ini menjelaskan peningkatan D-dimer dan PT memanjang pada pasien COVID-19. Nilai rujukan PT adalah 12-14 detik, dan nilai rujukan D-dimer adalah  $\leq 1$  ng/mL. Fibrinogen adalah sejenis faktor koagulasi, tetapi juga protein fase akut. Hal ini dapat disebabkan oleh infeksi atau faktor stres lainnya. Beberapa literatur melaporkan kadar fibrinogen meningkat pada pasien COVID-19 yang berat atau meninggal. Namun, Du *et al* menemukan fibrinogen meningkat pada 47,1% kasus berat dan menurun pada 22,4% kasus ringan. Faktanya, fibrinogen akan menurun ketika konsumsi berlebihan terjadi karena hiperkoagulabilitas atau koagulasi intravaskular diseminata terjadi. Nilai rujukan Fibrinogen adalah 200 – 400 mg/dL (Skevaki et al., 2020).

#### - **Pemeriksaan Marker Inflamasi**

Regulasi sintesis feritin dikendalikan oleh sitokin, oleh karena itu, aktivasi sistem imun yang berlebihan seperti badai sitokin pada pasien COVID-

19 menyebabkan peningkatan regulasi kadar feritin serum. Penelitian yang telah dilaporkan sebelumnya menunjukkan data awal pasien COVID-19 menunjukkan peningkatan kadar feritin yaitu 400 µg/L hingga 2000 µg/L, dengan tren tertinggi diamati pada kasus berat dan pasien yang meninggal. Penelitian meta-analisis Henry *et al*/ Tahun 2020 melaporkan terdapat korelasi positif antara kadar feritin serum dengan tingkat keparahan COVID-19 dan menyarankan penggunaanya sebagai penanda pengganti adanya disregulasi imun dan prediktor keparahan penyakit COVID-19 dan prediktor kematian COVID-19 (Skevaki et al., 2020; Susilo et al., 2020).

Beberapa studi melaporkan bahwa kasus berat COVID-19 memiliki kecenderungan Laju Endap Darah (LED) yang tinggi dibandingkan dengan kasus ringan COVID-19. Hal serupa juga dilaporkan pada marker *C-Reactive Protein* (CRP) yang meningkat 4 kali lipat pada pasien COVID-19 yang berat dan meninggal. Penelitian di China juga melaporkan bahwa kadar CRP yang ditinggi berbanding terbalik dengan perbaikan penyakit COVID-19 (Skevaki et al., 2020; Susilo et al., 2020).

Studi individu menunjukkan bahwa kadar Prokalsitonin (PCT) tinggi  $\geq 0,5$  ng/mL dapat secara signifikan membedakan antara pasien COVID-19 yang ringan dengan pasien yang berat. Peningkatan PCT dan CRP dapat dikaitkan tidak hanya sebagai respon inflamasi yang berat, tetapi juga pada pasien dengan frekuensi superinfeksi bakteri yang lebih tinggi pada pasien COVID-19 yang kritis. Perbedaan antara infeksi SARS CoV-2 yang berat dan superinfeksi bakteri seringkali sulit dibedakan dalam praktek klinis (Susilo et al., 2020).

Albumin adalah reaktan fase akut negatif yang sintesisnya diatur ke bawah oleh sitokin inflamasi. Oleh karena itu, hipoalbuminemia ditemukan pada pasien COVID-19 yang berat. Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa kadar albumin yang rendah dikaitkan dengan kurangnya perbaikan penyakit, sementara hipoalbuminemia yang juga dilaporkan sebagai faktor resiko keparahan penyakit COVID-19. Nilai rujukan Albumin dalam serum pada orang dewasa sebanyak 3,8 – 5,1 gr/dL. Bila Albumin serum < 3,8 gr/dL, dikatakan hipoalbuminemia (Rumende C M, *et al.*, 2020).

#### - **Pemeriksaan Sitokin dan Kemokin**

Pelepasan sitokin proinflamasi yang berlebihan dikaitkan dengan cedera multi-organ dan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). Hipersitokinemia fulminan semakin terlihat di antara pasien COVID-19 yang sakit kritis. Sitokin proinflamasi (seperti IL-1 $\beta$ , IL-2 dan reseptornya, IL-6, IL-8, IL-17, *Granulocyte Colony Stimulating Factor* (G-CSF), koloni *Granulocyte Macrophage-Stimulating Factor* (GM-CSF), *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), kemokin inflamasi (seperti protein *monosit chemoattractant 1* (MCP1 atau CCL2) dan *macrophage inflammation protein 1-alfa* (MIP-1 $\alpha$  atau CCL3), serta sitokin IL-10 anti-inflamasi, secara konsisten ditemukan meningkat secara signifikan pada pasien dengan COVID-19 yang berat, mereka yang dirawat di ICU atau pasien yang meninggal akibat COVID-19. Peningkatan kadar IL-6 dikaitkan dengan perkembangan penyakit. Selain itu, rasio IL-6 terhadap Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) yang lebih tinggi dapat membedakan infeksi COVID-19 yang berat dari COVID-19 sedang (Carubbi *et al.*, 2021; Susilo *et al.*, 2020).

Komponen pelengkap C3 dan C4 dan kadar imunoglobulin (IgG, IgM dan IgA) bukanlah penanda spesifik dari sindrom badai sitokin dan hanya terdapat sedikit data terkait hubungan antara kadar immunoglobulin dan infeksi COVID-19. Namun, respons IgG spesifik SARS-CoV-2 yang berlebihan dikaitkan dengan peningkatan keparahan penyakit, dalam sebuah penelitian retrospektif di Tiongkok pada 222 pasien COVID-19 (Carubbi et al., 2021; Susilo et al., 2020).

Interleukin-6 (IL-6), pertama kali diproduksi oleh monosit, makrofag, dan DC, yang berfungsi sebagai activator utama jalur JAK/STAT3 dalam konteks peradangan. Studi terbaru telah menemukan bahwa jalur IL-6 dan JAK/STAT3 terkait erat dengan tingkat keparahan COVID-19 dan tingkat STAT3 terfosforilasi lebih tinggi pada subset leukosit yang berbeda pada pasien COVID-19 daripada kontrol yang sehat. Nilai rujukan IL-6 dalam serum adalah  $<4$  pg/mL. Jika kadar IL-6  $\geq 4$  pg/mL dikatakan meningkat yang menandakan terjadinya proses inflamasi (Lu et al., 2020).

Beberapa indikator dari bukti sebelumnya menunjukkan bahwa IL-1 $\beta$  dapat berkontribusi pada badai sitokin pada infeksi coronavirus. Zhang *et al* melaporkan peningkatan kadar beberapa sitokin termasuk IL-1 $\beta$  pada pasien COVID-19 dengan gejala berat juga terkait dengan SARS, hiperkoagulasi, dan DIC. Selain itu, penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa NLRP3 dapat langsung diaktifkan oleh protein virus SARS CoV seperti ORF3a dan ORF8b yang juga ditemukan pada genom SARS CoV-2 yang menunjukkan efek yang berpotensi serupa serupa dari aktivasi langsung NLRP3 oleh protein SARS CoV-2. Peran inflamasom NLRP3 pada pasien COVID-19 yang berat telah dibahas sebelumnya. *Reactive Oxygen Species* (ROS) dilaporkan



merupakan inisiator aktivasi NLRP3 (Lu et al., 2020).

## 2. Pemeriksaan Radiologi

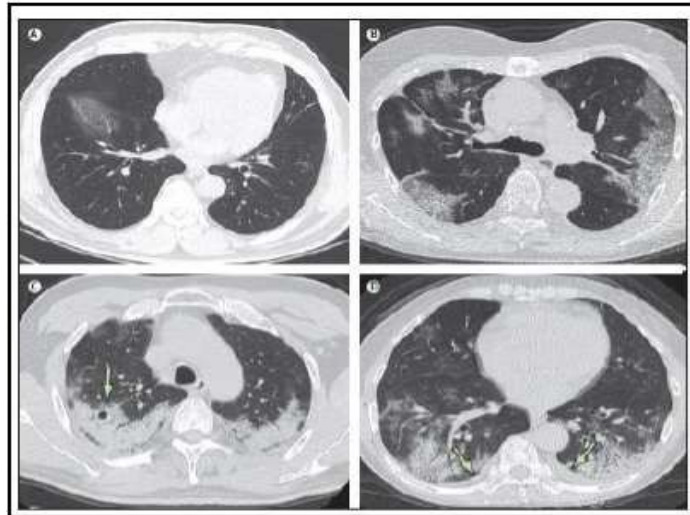
Pemeriksaan Radiologi yang menjadi pilihan adalah foto thoraks dan *Computed Tomography Scan* (CT-Scan) thoraks. Pada foto thoraks dapat ditemukan gambaran seperti opasifikasi ground glass, infiltrate, penebalan peribronkial, konsolidasi fokal, efusi pleura dan atelectasis. Pemeriksaan foto thoraks kurang sensitive dibandingkan CT-Scan karena 40% kasus tidak didapatkan kelainan pada pemeriksaan foto thoraks. (Shi H, et al., 2020; Skevaki C, et al., 2020)

Pada pemeriksaan CT-Scan biasanya ditemukan *opasifikasi ground-glass* (88%), dengan atau tanpa konsolidasi sesuai dengan pneumonia viral. Gambaran CT-Scan dipengaruhi oleh perjalanan klinis (Shi et al., 2020; Skevaki et al., 2020).

- Pasien asimtomatik: cenderung unilateral, multifocal, dominan gambaran *ground-glass*. Penebalan septum interlobaris, efusi pleura, dan limfadenopati jarang ditemukan.
- 1 minggu sejak onset gejala: lesi bilateral dan difus, dominan gambaran *ground-glass*. Efusi pleura 5%, limfadenopati 10%.
- 2 minggu sejak onset gejala: masih dominan gambaran *ground-glass*, namun mulai terdeteksi konsolidasi.
- 3 minggu sejak onset gejala: dominan gambaran *ground-glass* dan pola retikular. Dapat ditemukan bronkiektasis, penebalan pleura, efusi pleura, dan limfadenopati.

Penelitian Kohor yang dilakukan oleh Fransesco Carubbi et al, tahun 2021, menunjukkan bahwa pasien dengan kadar feritin yang lebih tinggi

menunjukkan rasio neutrofil limfosit tinggi, yang telah dikaitkan dengan keterlibatan paru yang berat pada pasien COVID-19. Selain itu, kadar D-dimer yang lebih tinggi, yang menunjukkan kelainan koagulasi, juga terdeteksi pada pasien COVID-19 dengan kadar feritin yang lebih tinggi (Shi et al., 2020).



**Gambar 6.** Gambaran potongan transversal CT-Scan Thorax pada pasien Pneumonia COVID-19 (Shi et al., 2020)

## 6. Komplikasi COVID-19

Usia dan jenis kelamin terbukti mempengaruhi tingkat keparahan COVID-19. Tingkat rawat inap dan kematian 0.1% pada anak-anak , meningkat 10% pada pasien yang lebih tua. Pasien pria lebih berpotensi memiliki komplikasi lebih parah dibandingkan perempuan. Pasien kanker dan penerima transplatasi organ lebih beresiko peningkatan komplikasi COVID-19 yang lebih parah karena status immunosupresi mereka. Berikut beberapa komplikasi yang dilaporkan pada pasien COVID-19 yaitu: (Azer, 2020).

1. Koagulopati, terutama koagulasi intravaskular diseminata,

tromboemboli vena, peningkatan D-Dimer dan waktu protrombin yang berkepanjangan

2. Edema laring pada pasien dengan kasus *severe* COVID-19
3. Pneumonia nekrosis akibat infeksi yang disebabkan oleh infeksi *staphylococcus aureus*
4. Komplikasi kardiovaskular, termasuk perikarditis akut, disfungsi ventrikel kiri, cedera miokard akut dan gagal jantung
5. Sepsis, syok septik dan kegagalan organ
6. Emboli paru masif yang dipersulit oleh gagal jantung
7. Resiko kematian yang lebih tinggi, terutama pada pasien pria dengan kasus parah, adanya cedera jantung dan komplikasi jantung, hiperglikemia dan pasien yang menerima kortikosteroid dosis tinggi

## **B. Feritin**

### **1. Definisi Feritin**

Feritin adalah protein intraseluler universal yang menyimpan zat besi dan melepaskannya dengan cara terkontrol. Feritin diproduksi oleh hampir semua organisme hidup, termasuk archaea, bakteri, algae, tumbuhan tingkat tinggi, dan hewan. Feritin adalah protein penyimpan besi intraseluler utama pada prokariota dan eukariota, menjaga besi dalam bentuk yang larut dan tidak beracun. Pada manusia, feritin bertindak sebagai penyangga terhadap kekurangan zat besi dan kelebihan zat besi (Feifel and Lisdat, 2018).

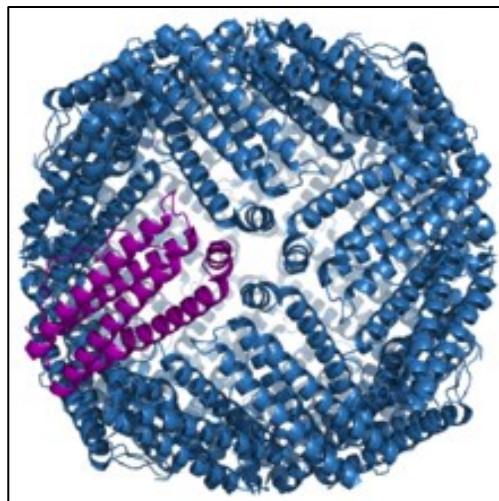
Feritin ditemukan di sebagian besar jaringan sebagai protein sitosol, tetapi sejumlah kecil disekresikan ke dalam serum yang berfungsi sebagai pembawa zat besi. Feritin plasma juga merupakan penanda tidak langsung dari jumlah total besi yang disimpan dalam tubuh. Oleh karena itu, feritin serum digunakan sebagai tes diagnostik untuk anemia defisiensi besi. Feritin agregat berubah menjadi bentuk toksik besi hemosiderin (Wei et al., 2011).

### **2. Struktur Feritin**

Feritin adalah protein globular berongga dengan massa 474 kDa dan terdiri dari 24 subunit yang membentuk nanocage berongga dengan beberapa interaksi logam-protein. Biasanya memiliki diameter internal dan eksternal masing-masing sekitar 8 dan 12 nm. Sifat subunit ini bervariasi menurut kelas organisme. Pada vertebrata, subunit terdiri dari dua jenis, ringan (L) dan berat (H), yang masing-masing memiliki massa molekul 19

kDa dan 21 kDa; urutannya homolog (sekitar 50% identik). Feritin yang tidak bergabung dengan besi disebut apoferitin (Theil and Le Brun, 2013).

Beberapa kompleks feritin pada vertebrata adalah hetero-oligomer dari dua produk gen yang sangat terkait dengan sifat fisiologis yang sedikit berbeda. Rasio dua protein homolog dalam kompleks tergantung pada tingkat ekspresi relatif dari dua gen. Feritin mitokondria manusia (MtF) ditemukan untuk mengekspresikan sebagai pro-protein. Ketika mitokondria mengambil feritin, mitokondria memprosesnya menjadi protein matang yang mirip dengan feritin yang ditemukan di sitoplasma, yang dirakit untuk membentuk cangkang feritin fungsional. Tidak seperti feritin manusia lainnya, MtF tidak memiliki intron dalam kode genetiknya. Sebuah studi difraksi sinar-X telah mengungkapkan bahwa diameternya adalah 1,70 angstrom (0,17 nm), mengandung 182 residu, dan 67% heliks (Granier et al., 2003).



**Gambar 7.** Struktur murin kompleks feritin (Granier et al., 2003).

### 3. Fungsi Feritin

Feritin ditemukan pada setiap jenis sel. Feritin berfungsi untuk

menyimpan besi dalam bentuk yang non toksik, disimpan dalam bentuk yang aman, dan diangkut ke area yang membutuhkan. Fungsi dan struktur protein feritin diekspresikan bervariasi pada tipe sel yang berbeda. Feritin dikendalikan oleh jumlah dan stabilitas *messenger* RNA (mRNA). Salah satu faktor pemicu produksi feritin adalah meningkatnya jumlah besi dalam tubuh (Andrews et al., 1992).

Besi bebas beracun bagi sel karena bertindak sebagai katalis dalam bentuk radikal bebas dari spesies oksigen reaktif melalui reaksi fenton (Orino et al., 2001). Oleh karena itu, vertebrata memiliki seperangkat mekanisme pelindung yang rumit untuk mengikat besi pada berbagai kompartemen jaringan. Besi disimpan dalam kompleks protein sebagai feritin atau hemosiderin kompleks terkait. Apoferitin mengikat besi-besi bebas dan disimpan dalam keadaan besi (non toksik). Saat feritin terakumulasi dalam sel retikuloendotelial, agregat protein terbentuk sebagai hemosiderin. Besi dalam feritin atau hemosiderin dapat diekstraksi oleh sel retikulum endoplasma (RE). Besi dilepaskan dari feritin untuk digunakan oleh degradasi feritin yang dilakukan oleh lisosom. Tingkat feritin dalam serum darah berkorelasi dengan total simpanan besi tubuh (Theil and Le Brun, 2013).

#### **4. Produksi Feritin**

Konsentrasi feritin meningkat secara drastis dengan adanya infeksi atau kanker. Endotoksin adalah *up-regulator* dari gen yang mengkode feritin, sehingga menyebabkan konsentrasi feritin meningkat. Sebaliknya, organisme seperti *Pseudomonas*, meskipun memiliki endotoksin, menyebabkan kadar feritin plasma turun secara signifikan dalam 48 jam pertama infeksi. Dengan

demikian, simpanan besi dari tubuh yang terinfeksi ditolak oleh agen infeksi, yang menghambat metabolisemenya. Konsentrasi feritin telah terbukti meningkat sebagai respons terhadap tekanan seperti anoksia yang menyiratkan bahwa feritin merupakan protein fase akut (Larade and Storey, 2004; Tong Ong et al., 2005).

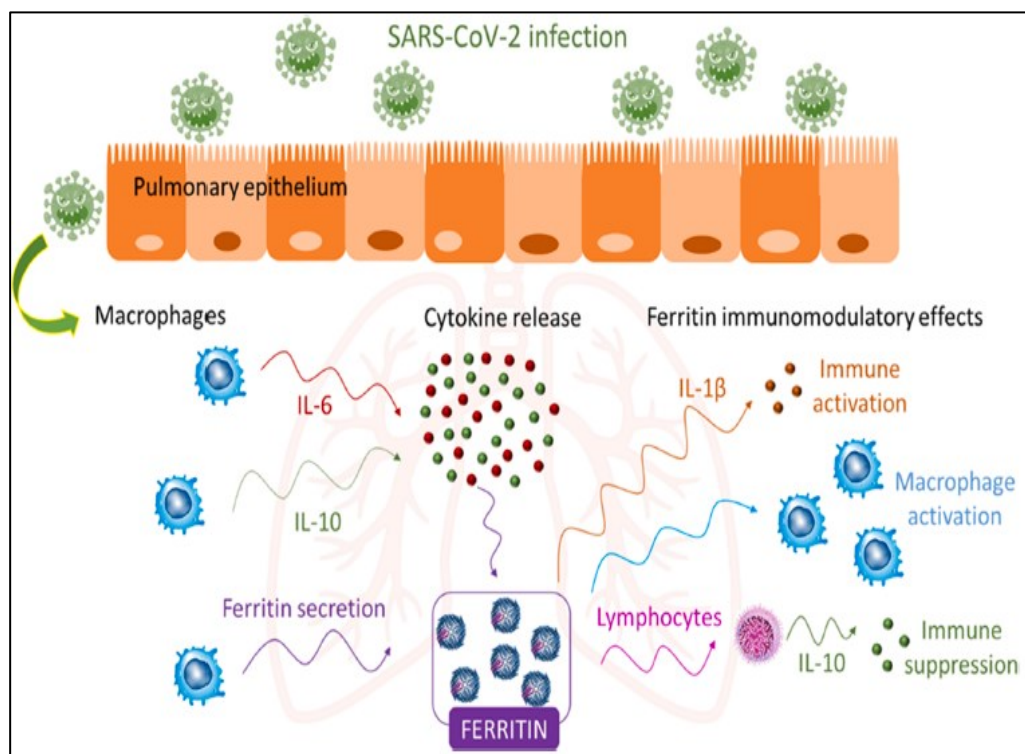
## **5. Hubungan Feritin dengan COVID-19**

Feritin serum umumnya menjadi salah satu pilihan biomarker yang dinilai pada kondisi anemia defisiensi besi. Feritin juga merupakan protein fase akut yang kadarnya meningkat pada berbagai kondisi inflamasi yang disebabkan oleh infeksi atau noninfeksi. Sejalan dengan peningkatan kadar feritin serum yang sangat tinggi juga terlihat pada pasien COVID-19 dan juga sebagai penanda keparahan penyakit atau prediktor mortalitas pasien COVID-19 (Lin et al., 2020).

Gambaran klinis dan laboratoris yang menunjukkan bahwa COVID-19 kemungkinan merupakan penyakit kelima yang memiliki gambaran sindrom hiperferitinemia. Sejauh ini terdapat empat kondisi dengan gambaran sindrom hiperferitinemia yaitu syok septik, *macrophage activation syndrome* (MAS) atau sekunder *hemophagocytic lymphohistiocytosis* (sHLH) yang menggambarkan komplikasi berat penyakit inflamasi sistemik (termasuk *systemic juvenile idiopathic arthritis* dan SLE), *adult-onset still's disease* (AOSD), dan *catastrophic antiphospholipid syndrome* (CAPS). Semua kondisi tersebut ditandai dengan peningkatan kadar feritin serum yang ekstrim dan hiperinflamasi yang sebagian mengancam nyawa (Kappert et al., 2020).

Mekanisme seluler dan molekuler yang berhubungan dengan

peningkatan marker laboratorium seperti CRP, LDH dan D-dimer pada COVID-19 telah terurai, namun peningkatan kadar feritin serum belum sepenuhnya dipahami. Produksi feritin aktif oleh makrofag dan sitokin dapat menyebabkan hiperferitinemia, yang akan mengakibatkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) dan imun supresi IL-10. Mekanisme yang mungkin memicu hiperferitinemia pada COVID-19 diantaranya adalah peningkatan sitokin proinflamasi seperti interleukin IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10 dan IL-6 yang meningkatkan sintesis feritin, kerusakan sel akibat inflamasi dapat memicu pelepasan feritin intrasel dan meningkatkan feritin serum, peningkatan *reactive oxygen spesies* (ROS) yang menghasilkan radikal hidroksil menyebabkan kerusakan sel dan jaringan lebih lanjut dan inflamasi terus menerus (Gómez-Pastoraa et al., 2020).



**Gambar 8.** Feritin selama infeksi SARS CoV-2 (Gómez-Pastoraa et al., 2020).



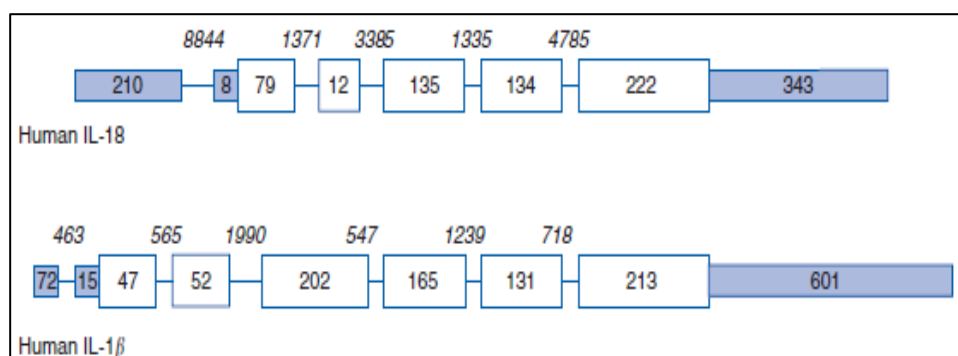
## C. Interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )

### 1. Definisi IL-1 $\beta$

Interleukin-1 (IL-1) adalah sitokin inflamasi yang sangat poten yang terlibat dalam berbagai respons imunologis, yang mencakup keduanya imunitas bawaan dan adaptif. Terdapat dua gen IL-1 yaitu IL-1 alpha ( $\alpha$ ) dan IL-1 beta ( $\beta$ ). Prekursor IL-1 $\beta$  dipecah oleh sitosol caspase-1 (IL-1 $\beta$  konvertase) untuk membentuk IL-1 $\beta$  yang *mature*. Interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) juga dikenal sebagai *leukocytic pyrogen*, mediator *leukocytic endogenous*, faktor sel mononuklear, faktor pengaktif limfosit, dan nama lain protein sitokin yang pada manusia dikodekan oleh gen IL-1 $\beta$  (Fields et al., 2019).

### 2. Struktur IL-1 $\beta$

Struktur genomik dan susunan intron-ekson dari lokus IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , dan IL-1RA menunjukkan bahwa ketiganya berasal dari duplikasi *ancestral* gen yang sama. Ketiga gen ini berasal dari kromosom 2q. Interleukin-18 dan anggota *family* gen IL-1 lainnya juga dapat diturunkan dari *ancestral* gen yang sama karena memiliki struktur gen yang serupa (Gambar 9) (Stylianou, 2006).



**Gambar 9.** Struktur *human gen* IL-18 dan IL-1 $\beta$  (Stylianou, 2006).

Anggota *family* IL-1, hanya IL-18 terletak pada kromosom yang terpisah, 11q22.2-22.3. Interleukin-18 dan IL- $\alpha/\beta$  terdiri dari *b-sheet* yang dikemas satu

sama lain untuk membentuk struktur khusus yang disebut lipatan *b-trefoil*. Interleukin-1 $\beta$  dan IL-18 memiliki kesamaan asam amino 28,6% dan urutan identitas 17%. Interleukin-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  memiliki kesamaan (identik) sekitar 23% (Stylianou, 2006).

### **3. Regulasi dan Aktivitas**

Monosit dan makrofag adalah sumber IL-18 dan IL-1 $\beta$  dan keduanya dapat disintesis oleh sel dari garis keturunan hemopoietik dan nonhemopoietik. Interleukin-18 disintesis oleh keratinosit, osteoblast, dan sel korteks adrenal dan IL-1 $\alpha/\beta$  oleh sel T, sel endotel, sel epitel, dan fibroblas, dan lainnya. Interleukin-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  manusia disintesis sebagai protein prekursor terglykosilasi dengan berat molekul 31–33 kDa (Stylianou, 2006).

Struktur dari 50 wilayah yang mengapit IL-18, IL-1 $\alpha$ , gen IL-1 $\beta$ , dan IL-1RA berbeda. Interleukin-1 $\beta$  dan IL-1RA (tetapi bukan IL-1 $\alpha$ ) memiliki promotor T-A-T-A yang khas tetapi ketiga promotor mengandung elemen pengatur untuk *family* faktor transkripsi, NF $\kappa$ B. IL1 $\beta$  dan IL-1RA, memiliki ikatan situs untuk faktor transkripsi AP-1 dan CREB. Promotor IL-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  mengandung situs untuk keluarga faktor transkripsi NF $\kappa$ B dan IL-6. Interleukin-18 memiliki dua daerah promotor tetapi tidak memiliki T-A-T-A. Promotor ujung ekson 2 bertindak secara konstitutif dan satu ujung ekson 1 diinduksi. Kedua promotor memiliki situs NF $\kappa$ B yang penting dalam induksibilitas ekspresi gen IL-18 (Stylianou, 2006).

### **4. Reseptor IL-1 $\beta$**

Reseptor IL-1 $\beta$  dan IL-18 adalah anggota dari keluarga reseptor IL-1 (IL-1R). Reseptor IL-1 tipe I (80 kDa) dan reseptor tipe II (60-68 kDa) adalah

glikoprotein transmembran. Reseptor IL-1 ditemukan pada semua sel kecuali sel darah merah. Interleukin-1 $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  masing-masing mengikat pada konsentrasi subnanomolar ke reseptor IL-1 tipe I. Terakhir memiliki wilayah ekstraseluler pengikatan ligan yang terdiri dari tiga domain seperti immunoglobulin. Domain sitoplasmiknya memiliki 213 asam amino dan homolog dengan daerah yang sama pada anggota IL-1R lainnya dan *Toll like reseptor* (Stylianou, 2006).

Pengikatan IL-1 menyebabkan perekrutan IL-1 protein aksesori (IL-1RAP) yang memulai transduksi sinyal untuk mengaktifkan sel target. Struktur kristal masing-masing IL-1 $\beta$  dan IL-1RA yang terikat pada reseptor IL-1 telah diselesaikan. Interleukin-1RA dapat melawan jalur pensinyalan IL-1 karena berikatan dengan afinitas yang sedikit lebih tinggi pada reseptor tipe I. Hal tersebut menempati situs pengikatan ligan, mencegah pengikatan IL-1 $\alpha$ / $\beta$ , dan tidak merekrut IL-1RAP (Stylianou, 2006).

Pengikatan reseptor tipe II oleh IL-1 $\beta$  mencegah pengikatan reseptor tipe I. Oleh karena itu, reseptor tipe II disebut reseptor umpan. Reseptor tipe II memiliki ekor sitoplasma pendek 29 asam amino yang tidak dapat mengirimkan sinyal intraseluler. Proses internalisasinya, IL-1 $\beta$ , mengatur level IL-1 $\beta$  yang memiliki afinitas lebih tinggi dibandingkan IL-1 $\alpha$  atau IL-1RA. Dan dapat dibelah untuk menghasilkan reseptor larut yang juga dapat mengikat IL-1 (Stylianou, 2006).

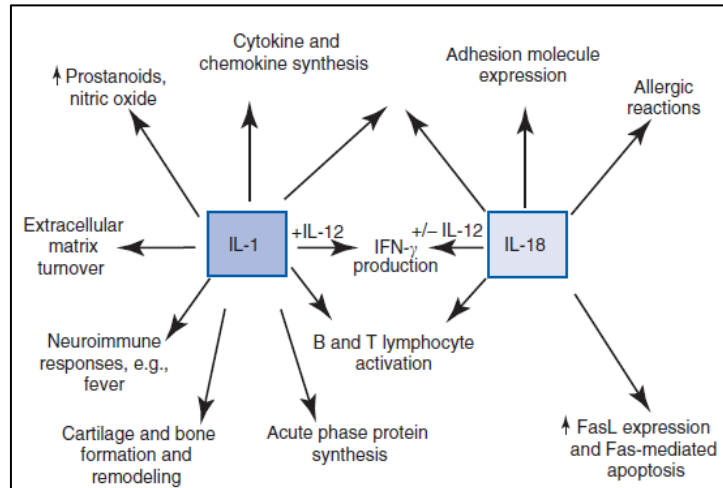
Kompleks IL-18R sangat mirip dengan kompleks IL-1R, IL-18R terdiri dari dua reseptor yang berbeda tetapi immunoglobulin yang terkait secara struktural pada induk merupakan anggota keluarga reseptor IL-1; IL-18R $\alpha$  dan IL-18R $\beta$ . Interleukin-18 dewasa yang disekresikan berinteraksi dengan IL-

18R $\alpha$ . Heterodimerisasi kompleks ini dengan protein aksesori IL-18R $\beta$  transduksi sinyal yang memfasilitasi perubahan konformasi dalam reseptor untuk memungkinkan pengikatan ligan dengan afinitas tinggi. Kedua rantai ini diperlukan untuk transduksi sinyal, seperti kompleks IL-1R. Meskipun IL-18R tidak memiliki antagonis alami atau bentuk larut, ada protein pengikat IL-18 (IL-18bp) yang mengikat IL-18 dengan afinitas yang mirip dengan kompleks IL-18R. Ini memodulasi aktivitas IL-18 selama peradangan (Stylianou, 2006).

Selain itu dua subunit pada masing-masing IL-1R dan IL-18R ada enam homolog reseptor IL-1 lainnya dan anggota keluarga IL-1R yang meliputi IL-1R tipe II. Hal tersebut dianggap mampu memediasi respon biologis tetapi informasi yang terbatas yang tersedia mengenai ligan dan fungsinya (Stylianou, 2006).

## **5. Fungsi Biologis**

Interleukin 1 memberikan efeknya melalui banyak peristiwa pensinyalan dari yang mirip dengan IL-18. Keduanya tampak menggunakan molekul adaptor diferensiasi respon gen primer 88 myeloid (MyD88), interleukin-1 kinase terkait reseptor (IRAK), dan faktor 6 terkait reseptor TNF (TRAF 6), meskipun tidak jelas berapa banyak respon hilir yang umum terhadap kedua sitokin. Terdapat bukti untuk aktivasi IL-1 dan IL-18 dari janus kinase dan p38 yang diaktifkan *mitogen protein kinase* (MAPK) tetapi ada data yang bertentangan apakah IL-18 merupakan aktivator utama NF $\kappa$ B (Stylianou, 2006).



**Gambar 10.** Fungsi Biologis IL-1 $\beta$  dan IL-18 (Stylianou, 2006).

Fungsi utama IL-1 adalah menyebabkan akumulasi leukosit dengan menginduksi reseptor adhesi pada endothelium pembuluh darah dan untuk merangsang produksi berbagai kemokin, misalnya IL-8 dan *monosit chemoattractant protein-1* (MCP-1) (Gambar 10). Interleukin 1 adalah stimulator ampuh hematopoeisis dan sistem imun adaptif dan mempersiapkan organisme untuk menghadapinya dengan infeksi atau cedera, Interleukin-1 juga diperlukan untuk sintesis efisien IFN- $\gamma$ , aktivator utama makrofag. Hal ini juga menyebabkan produksi sitokin lain, misalnya, TNF- $\alpha$ , IL-1 itu sendiri, bersama dengan prostanooid dan oksida nitrat (Stylianou, 2006).

Peran utama lainnya adalah untuk merangsang sintesis protein fase akut hati. Interleukin-1 juga dapat bertindak sebagai sinyal aksesori untuk pengaktifan limfosit. Hal ini dapat menyebabkan resorpsi tulang rawan dan tulang, pembentukan tulang, dan sekresi insulin, dan mengatur pergantian matriks ekstraseluler. Ada beragam efek sitokin ini di otak dimana IL-1 adalah pirogen endogen utama. Peran IL-1 dalam memediasi hipofagia, lambat tidur,

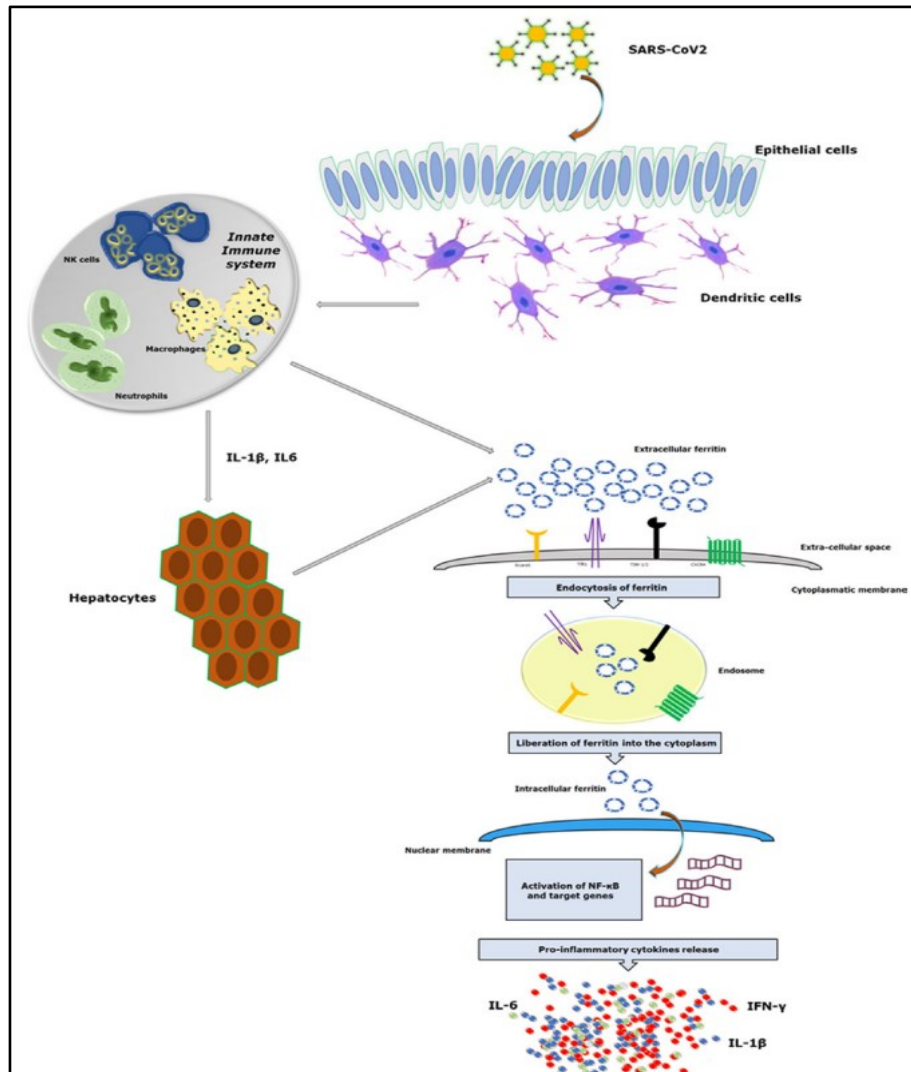
dan perubahan neuroendokrin telah didokumentasikan sebagai peran dalam degenerasi saraf dan kematian sel saraf (Stylianou, 2006).

#### **D. Hubungan IL-1 $\beta$ dengan COVID-19**

Berdasarkan kumpulan bukti klinis pasien COVID-19 yang berat menunjukkan bahwa badai sitokin memainkan peran penting dalam pathogenesis COVID-19. Badai sitokin mengacu pada manifestasi inflamasi akut sistemik yang ditandai dengan peningkatan sel imun dan kadar sitokin. Dugaan ini menjadi salah satu yang diusulkan menjadi pemicu terjadinya proses patologis yang menyebabkan kebocoran plasma, peningkatan permeabilitas vaskular, dan DIC seperti yang diamati pada kasus COVID-19 yang berat (Ruscitti et al., 2020; Talukdar et al., 2020).

Huang, *et al* (2020) melaporkan bahwa konsentrasi plasma IL-1 $\beta$ , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , PDGF, TNF- $\alpha$  dan VEGF lebih tinggi pada pasien ICU dibandingkan pasien non-ICU. Kadar plasma 15 sitokin, yaitu IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$ , IL-1ra, IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12, IL-17, IP-10, G-CSF, M-CSF, HGF dan PDGF-BB telah dilaporkan secara linier terkait dengan cedera paru-paru berdasarkan skor Murray dan dapat digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan COVID-19. Dalam studi Chen et al, menemukan bahwa sitokin pro-inflamasi terkait makrofag, khususnya IL-6, IL-10 dan TNF- $\alpha$ , secara signifikan lebih tinggi pada mayoritas kasus COVID-19 yang parah. Gambaran imunologis, seperti peningkatan signifikan kadar serum IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-2R, IL-10, CD14+ dan CD16+ bersama dengan penurunan limfosit yang signifikan jelas dapat dibedakan pada pasien COVID-19 yang parah CD16+ bersama dengan

penurunan limfosit yang signifikan jelas dapat dibedakan pada pasien COVID-19 yang parah (Ruscitti et al., 2020; Talukdar et al., 2020).

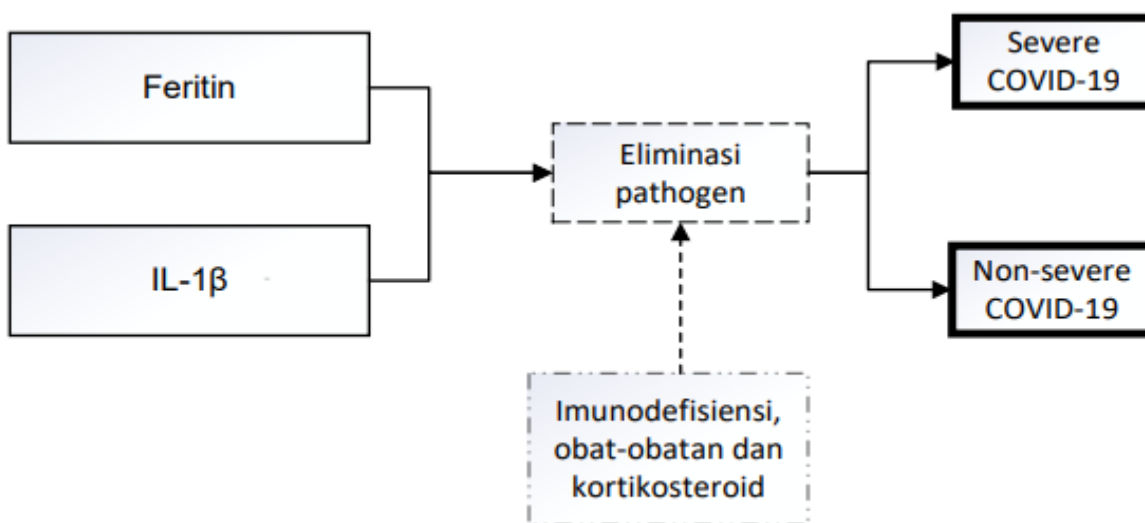


**Gambar 11.** Interleukin-1β pada COVID-19 (Ruscitti et al., 2020)

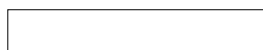




### E. Kerangka Konsep



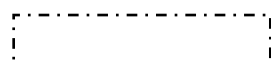
Keterangan :



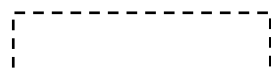
= Variabel Bebas



= Variabel terikat



= Variabel perancu (tidak diteliti)



= Variabel antara (tidak diteliti)

## F. Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif

- 1) Pasien Covid 19 adalah pasien rawat jalan dan rawat inap yang telah terdiagnosis COVID-19 dan rRT-PCR menunjukkan terkonfirmasi SARS CoV-2 positif yang terdapat pada jurnal, terdiri atas pasien :
  - Pasien *non severe* COVID-19 adalah pasien COVID-19 yang memiliki gejala ringan sampai sedang sesuai dengan kriteria beratnya gejala dari kriteria WHO 2021 yang terdapat pada jurnal.
  - Pasien *severe* COVID-19 adalah pasien COVID-19 yang memiliki gejala berat sampai kritis sesuai kriteria beratnya gejala dari kriteria WHO 2021 yang terdapat pada jurnal.
- 2) Umur pasien COVID-19 adalah usia pasien di atas 17 tahun yang terdiagnosis COVID-19 yang terdapat pada jurnal.
- 3) *Outcomes* pasien COVID-19 adalah luaran pasien COVID-19 yang terbagi menjadi: Meninggal, dan membaik atau hidup yang diambil dari jurnal.
- 4) IL-1 $\beta$  adalah *leukocytic pyrogen*, mediator *leukocytic endogenous*, faktor sel mononuklear, faktor pengaktif limfosit, dan nama lain protein sitokin yang pada manusia dikodekan oleh gen IL-1 $\beta$ . Dalam penelitian ini, IL-1 $\beta$  adalah kadar IL-1 $\beta$  yang diperoleh dari semua sampel pasien COVID-19 yang ada pada jurnal. Data IL-1 $\beta$  berupa peningkatan, persentase terjadinya peningkatan, ataupun narasi terjadinya peningkatan (range normal 0,5 – 5 pg/mL).
- 5) Feritin adalah mediator utama terjadinya disregulasi imun, terutama

jika terjadi hiperferitinemia ekstrim, melalui efek imun supresi langsung dan efek proinflamasi, feritin berkontribusi terhadap terjadinya badai sitokin. Dalam penelitian ini, feritin adalah kadar feritin yang diperoleh dari semua sampel pasien COVID-19 yang ada pada jurnal. Data kadar feritin berupa peningkatan, persentase terjadinya peningkatan, ataupun narasi terjadinya peningkatan (range normal 25-400 µg/L).