

**TESIS**

**Hubungan Gejala Depresi dan Kadar Interleukin 6  
(IL-6) Terhadap Lama Perawatan Pada Pasien  
Covid-19**

**Disusun dan Diajukan Oleh**

**dr. Mirna M.Zain  
C106 216 206**



**DEPARTEMEN ILMU KEDOKTERAN JIWA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**Hubungan Gejala Depresi dan Kadar Interleukin 6 (IL-6)  
Terhadap Lama Perawatan Pada Pasien Covid-19**

**TESIS**

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

**Program Studi  
Ilmu Kedokteran Jiwa**

Disusun dan Diajukan oleh:

**MIRNA M.ZAIN**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JIWA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**HUBUNGAN GEJALA DEPRESI DAN KADAR INTERLEUKIN 6 (IL-6)  
TERHADAP LAMA PERAWATAN PADA PASIEN COVID-19**

*The Relationship between Depression Symptoms and Interleukin 6 (IL-6) Levels  
on Length of Treatment in Covid-19 Patients*

Disusun dan diajukan oleh:

**MIRNA M.ZAIN  
C106216206**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Kedokteran Jiwa  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal **17 JUNI 2021**  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama

**dr. Erlyn Limoa, Ph.D, Sp.KJ**  
NIP. 19771117 200912 2 002

Pembimbing Pendamping

**Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ**  
NIP. 19700114 200112 2 001

Ketua Program Studi



**Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ**  
NIP. 19700114 200112 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran



**Prof. dr. Budi, Ph.D, Sp.M (K), M.Med.Ed**  
NIP. 19661231 199503 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Mirna M.Zain

Nomor Pokok : C 106 216 206

Program Studi : Ilmu Kedokteran Jiwa

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis yang berjudul: “Hubungan Gejala Depresi dan Kadar Interleukin 6 (IL-6) Terhadap Lama Perawatan Pada Pasien Covid-19”, adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 13 Juli 2021

Yang menyatakan,



Mirna M.Zain

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas limpahan nikmat, berkah, dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir yang berjudul “Hubungan gejala depresi dan Interleukin 6 (IL-6) terhadap lama perawatan pada pasien covid-19” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kedokteran Jiwa.

Pada penyusunan karya akhir ini, tentunya penulis mengalami beberapa kendala, hambatan, tantangan, serta kesulitan namun karena adanya bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak sehingga akhirnya karya akhir ini dapat terselesaikan.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Ibu Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A sebagai Rektor Universitas Hasanuddin, Bapak Prof. dr Budu, Phd, Sp.M (K) K, M. Med. Ed sebagai Dekan Fakultas Kedokteran beserta jajarannya yang telah berkenan menerima penulis sebagai mahasiswa dan atas pelayanan serta bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.
2. Ibu dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D, sebagai Ketua Komisi Penasihat sekaligus sebagai Sekertaris Program Studi, dan Ibu Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ sebagai Anggota Komisi Penasihat sekaligus Kepala Program Studi, serta Bapak dr. Andi Alfian Zainuddin, MD, MPH, Ph.D sebagai Pembimbing Metodologi Penelitian yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga tanpa kenal lelah dalam memberikan bimbingan kepada penulis dalam proses penyusunan karya akhir ini.
3. Bapak Dr. dr. Sonny T. Lisal, Sp.KJ sebagai penguji sekaligus sebagai Kepala Departemen Psikiatri FK-UNHAS, terima kasih atas

kritik, saran-saran, dan bimbingan yang bermanfaat sehingga mendorong penulis untuk menyempurnakan karya akhir ini dan telah sabar membimbing penulis serta memberikan dukungan moril selama menjalani pendidikan.

4. Ibu Dr. dr. Tenri Esa Arief, Sp.PK, M.Si sebagai penguji, terima kasih atas kritik, saran-saran, dan bimbingan yang bermanfaat sehingga mendorong penulis untuk menyempurnakan karya akhir ini.
5. Bapak dr.Rinvil Renaldi, M.Kes,Sp.KJ(K) sekaligus sebagai Penasihat Akademik saya, yang bijaksana dan selalu menjadi panutan, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada saya dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan sehingga mendorong saya untuk menyempurnakan tesis ini.
6. Guru besar di bagian Ilmu Kedokteran Jiwa, Bapak Prof. dr. Andi Jayalangkara Tanra, Ph.D, Sp.KJ(K) dan Seluruh supervisor, staf dosen dan staf administrasi Psikiatri FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
7. Kedua orang tua penulis ayahanda M.Zain Mardan dan Ibunda Saadiyah, ibunda mertua Mahira Saili atas kasih sayang, dukungan, dan terutama doa yang senantiasa diberikan kepada penulis sehingga bisa melewati masa pendidikan ini. Suami tercinta Armin Tandah, ST.M.PWK dan anak-anak tersayang Maura Kayana Tandah dan Mubarak Kaywal Tandah atas pengertiannya, semangat, dan doa yang selalu diberikan kepada penulis. Tidak lupa saudara-saudara tercinta, Arzal M.Zain, Novianti M.Zain, Agusfitri Tandah, Dian Paramita terima kasih atas doa, dukungan dan semangatnya selama menjalani masa pendidikan
8. Teman-teman seangkatan, dr. Yuliasuty, dr. Herwina, dr. Otto Parandangi, dr. Tri Anny Rakhmawati, dr. Lilik Haryani yang bersama-

sama selama pendidikan, dalam keadaan suka maupun duka, dengan rasa persaudaran saling membantu dan saling memberikan semangat selama masa pendidikan.

9. Teman-teman Residen Psikiatri yang telah memberikan dukungan, bantuan dan semangat selama masa pendidikan.
10. Teman-teman sejawat Kabupaten Tojo UnaUna yang telah memberikan dukungan dan bantuan selama masa pendidikan.
11. Seluruh responden penelitian yang telah turut dalam penelitian ini serta pihak RS Unhas atas bantuannya selama masa penelitian.
12. Pihak-pihak yang tidak penulis sebutkan namanya satu persatu, yang telah memberikan bantuan dalam berbagai hal.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga penulis memohon maaf apabila terdapat hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini, dan kritik serta saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan lebih lanjut.

Makassar, Juli 2021



Mirna M.Zain

## ABSTRAK

**Mirna M.Zain.** Hubungan Gejala Depresi dan Kadar Interleukin-6(IL-6) Terhadap Lama Perawatan Pada Pasien Covid-19 (dibimbing oleh dr. Erlyn Limoa, Sp.KJ, Ph.D dan Dr.dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ)

**Tujuan :** Gejala depresi memiliki risiko rawat inap yang lebih lama dan risiko kekambuhan yang lebih tinggi. Depresi merupakan salah satu gejala yang sering ditemukan pada penderita SARS-CoV-2. Sejak dinyatakan sebagai pandemi, COVID-19 berdampak pada kesehatan mental. IL-6 efektif untuk mendeteksi SARS-CoV-2 dan juga telah ditemukan terkait dengan gejala depresi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara gejala depresi dan kadar IL-6 terhadap lama pengobatan pada pasien COVID-19.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain kohort prospektif yang terdiri dari 81 pasien COVID-19 yang terdiri dari 39 kelompok COVID-19 dengan gejala depresi dan 42 kelompok Covid-19 tanpa gejala depresi. Dilakukan di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin dan Jaringannya. Metode pemeriksaan sampel yang digunakan adalah ELISA untuk melihat kadar IL-6 serum darah. Gejala depresi dinilai menggunakan HDRS. Itu menghitung lama rawat inap selama perawatan.

**Hasil:** Pada pasien COVID-19 dengan gejala depresi, terdapat perbedaan nilai HDRS yang signifikan pada awal pengobatan dan akhir pengobatan ( $p < 0,001$ ). Kelompok COVID-19 dengan gejala depresi memiliki hari rawat inap yang lebih lama dibandingkan kelompok COVID-19 tanpa gejala depresi. Kadar IL-6 serum lebih tinggi pada kelompok dengan gejala depresi dibandingkan pada kelompok tanpa gejala depresi. Ada korelasi yang kuat antara gejala depresi dan lama tinggal ( $r = 0,582$  dan  $p < 0,001$ ). Antara IL-6 dan lama rawat, ada korelasi yang lebih kuat antara gejala depresi ( $r = 0,651$  dan  $p < 0,001$ ).

**Kesimpulan:** Gejala depresi pada pasien COVID 19 dapat memperpanjang masa perawatan dan rawat inap. pasien covid-19 dengan gejala depresi memiliki kadar IL-6 yang lebih tinggi tetapi menurun secara signifikan dibandingkan pasien Covid-19 tanpa gejala depresi. Semakin tinggi kadar IL-6 yang ditemukan, semakin lama pengobatannya.

**Kata Kunci.** Gejala depresi, IL-6, lama perawatan, covid-19



## ABSTRACT

**Mirna M. Zain.** Relationship between Depression Symptoms and Interleukin-6 (IL-6) Levels on Length of Treatment in Covid-19 Patients (supervised by dr. Eryln Limoa, Sp.KJ, Ph.D and Dr.dr. Saidah Syamsuddin, Sp. .KJ)

**Objective:** Symptoms of depression have a longer risk of hospitalization and a higher risk of returning. Depression is one of the symptoms that are often found in patients with SARS-CoV-2. Since being declared a pandemic, COVID-19 has had an impact on mental health. IL-6 is effective for detecting SARS-CoV-2 and has also been found to be associated with depressive symptoms. the purpose of this research to determine the relationship between depressive symptoms and IL-6 levels on the length of treatment in COVID-19 patients.

**Method:** This study is an observational study with a prospective cohort design consisting of 81 COVID-19 patients consisting of 39 COVID-19 groups with depressive symptoms and 42 Covid-19 groups without depressive symptoms. It was carried out at the Hasanuddin University Hospital and its Networks. The sample examination method used was ELISA to see blood serum IL-6 levels. Symptoms of depression were assessed using HDRS. It was calculating the length of hospitalization during treatment.

**Result:** In COVID-19 patients with depressive symptoms, there was a significant difference in the HDRS value at the beginning of treatment and the end of treatment ( $p < 0.001$ ). The COVID-19 group with depressive symptoms had longer hospital days than the COVID-19 group without depressive symptoms. Serum IL-6 levels were higher in the group with depressive symptoms than in the group without depressive symptoms. There was a strong correlation between depressive symptoms and length of stay ( $r = 0.582$  and  $p < 0.001$ ). Between IL-6 and length of stay, there was a stronger correlation between depressive symptoms ( $r = 0.651$  and  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Depressive symptoms in COVID 19 patients could prolong the length of treatment and hospitalization. covid-19 patients with depressive symptoms have higher IL-6 levels but decreased significantly than Covid-19 patients without depressive symptoms. The higher the level of IL-6 found, the longer the length of treatment will be.

**Keywords.** Symptoms of depression, IL-6, length of treatment, covid-19

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERSETUJUAN .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
ABSTRAK .....	vii
ABSTRACK.....	viii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GRAFIK .....	xiii
DAFTAR SKEMA .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xv
DAFTAR SINGKATAN .....	xvi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
I.1. Latar Belakang .....	1
I.2. Rumusan Masalah .....	3
I.3. Tujuan Penelitian .....	3
I.3.1. Tujuan Penelitian Umum .....	3
I.3.2. Tujuan Penelitian Khusus.....	4
I.4. Manfaat Penelitian .....	5
I.5. Hipotesa Penelitian .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
II.1. Depresi .....	6
II.1.1. Epidemiologi.....	6
II.1.2. Etiologi .....	8

II.1.3. Gejala Klinis .....	18
II.2. Covid-19 .....	20
II.2.1 Epidemiologi.....	20
II.2.2. Virologi .....	21
II.2.3. Patogenesis.....	26
II.2.4. Gejala Klinis dan Diagnosa .....	33
II.2.5. Lama Perawatan .....	38
II.3. Hubungan Inflamasi dengan SARS Co-2 Dan gejala depresi .....	41
II.4 HDRS ( <i>Hamilton Depression Rating Scale</i> ) .....	48
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP .....	50
III.1. Kerangka Teori .....	50
III.2. Kerangka Konsep .....	51
BAB IV METODE PENELITIAN .....	52
IV.1. Desain Penelitian .....	52
IV.2. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	52
IV.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	52
IV.3.1. Populasi .....	52
IV.3.2. Sampel .....	52
IV.3.3. Perkiraan Besar Sampel .....	52
IV.3.4. Cara Pengambilan Sampel.....	53
IV.4. Kriteria Seleksi .....	54
IV.5. Jenis Data dan Instrumen Penelitian .....	54
IV.5.1. Jenis Data .....	54
IV.5.2. Instrumen Penelitian.....	54
IV.6. Manajemen Penelitian .....	55
IV.6.1. Pengumpulan Data.....	55

IV.6.2. Pengolahan dan Analisis Data .....	58
IV.7. Etik Penelitian .....	58
IV.8. Identifikasi dan Klasifikasi variabel.....	59
IV.9. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	60
IV.10. Alur Penelitian.....	61
BAB V HASIL PENELITIAN .....	62
BAB VI PEMBAHASAN .....	73
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....	86
VI.1 Kesimpulan .....	86
VI.2 Saran .....	86
DAFTAR PUSTAKA .....	88
LAMPIRAN.....	97

## DAFTAR TABEL

Tabel 1	Karakteristik subjek penelitian .....	63
Tabel 2	Karakteristik tingkat gejala depresi berdasarkan HDRS .....	65
Tabel 3	Tabel HDRS pada pasien covid-19 dengan gejala depresi ...	65
Tabel 4	Perbandingan lama perawatan pada kelompok covid-19 dengan gejala depresi dan kelompok covid-19 tanpa gejala depresi .....	66
Tabel 5	Hubungan HDRS dengan lama perawatan pada kelompok covid-19 dengan gejala depresi .....	68
Tabel 6	Perbandingan IL-6 pada kelompok covid-19 dengan gejala depresi dan kelompok covid-19 tanpa gejala depresi.....	69
Tabel 7	Hubungan kadar IL-6 dengan lama perawatan .....	71

## DAFTAR GRAFIK

Grafik 1 Lama perawatan kelompok covid-19 dengan gejala depresi dan tanpa gejala depresi .....	67
Grafik 2 Perbandingan kadar IL-6 serum kelompok covid-19 dengan gejala depresi dan tanpa gejala depresi.....	70

## DAFTAR SKEMA

Skema 1 Patofisiologi depresi mayor .....	15
Skema 2 Struktur coronavirus .....	23
Skema 3 Kronologi SARS-CoV-2 .....	32
Skema 4 Gejala neuropsikiatri dari covid-19 .....	45
Skema 5 Mekanisme hipotesis dimana SARS-CoV-2 dapat menyebabkan perubahan aktivitas HPA aksis .....	48
Skema 6 Imunitas bawaan .....	79

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Formulir informed consent.....	97
Lampiran 2 Skala Penilaian Gejala Depresi ( <i>HDRS</i> ).....	99
Lampiran 3 Rekomendasi Persetujuan Etik .....	104
Lampiran 4 Surat izin penelitian .....	105



## DAFTAR SINGKATAN

<b>IL-6</b>	<i>Interleukin-6</i>
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	<i>Interleukin -1 Betta</i>
<b>IL-2</b>	<i>Interleukin-2</i>
<b>IL-10</b>	<i>Interleukin 10</i>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	<i>Tumor Necrosis Facror-Alpha</i>
<b>IFN- <math>\gamma</math></b>	<i>Interferon Gamma</i>
<b>TGF- <math>\beta</math></b>	<i>Transformation Growth Factor Beta</i>
<b>Covid-19</b>	<i>Coronavirus disease-19</i>
<b>SARS-CoV</b>	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
<b>SARS-CoV-2</b>	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
<b>MERS</b>	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
<b>HDRS</b>	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
<b>PCR</b>	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
<b>ACE2</b>	<i>Angiotensin Converting Enzime-2</i>
<b>RAS</b>	<i>Renin Angiotensin System</i>
<b>RNA</b>	<i>Ribonucleic Acid</i>
<b>ADRS</b>	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
<b>CT</b>	<i>Cycle Thresold</i>
<b>5-HT</b>	<i>5-Hydroxytryptamine</i>
<b>NE</b>	<i>Norepinefrin</i>

<b>MHPG</b>	<i>3-methoxy-4-hydrophenyglycol</i>
<b>HPA</b>	<i>Hypothalamic-Pituitary-Adrenal</i>
<b>LC</b>	<i>Locus Ceruleus</i>
<b>ACTH</b>	<i>Adrenocorticotropin-hormone</i>
<b>IgM</b>	<i>Immunoglobulin M</i>
<b>IgG</b>	<i>Immunoglobulin G</i>
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>
<b>PPDS-1</b>	<i>Program Pendidikan Dokter Spesialis-I</i>
<b>DSM V</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual V</i>

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **I.1. Latar Belakang**

Pada Desember 2019, wabah baru *Coronavirus Disease-19* atau yang lebih dikenal dengan covid-19 muncul di Wuhan, Cina. covid-19 merupakan sindrom pernapasan akut (SARS) yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang menyebabkan wabah nasional pneumonia berat di Cina dan menyebar dengan cepat ke seluruh dunia. (WHO, 2020)

Dampak penyakit ini juga mempengaruhi kesehatan mental. Sudah terbukti bahwa dampak psikologis sosial langsung dan tidak langsung juga mempengaruhi kesehatan mental sekarang dan di masa depan. (Raony et al., 2020). Penelitian sebelumnya mengemukakan bahwa gejala depresi merupakan salah satu gejala psikiatri yang paling sering ditemukan (Guo et al., 2020) Pada dasarnya Orang yang terkena dampak ini ditemukan mengalami berbagai dampak psikologis berupa kecemasan, depresi, serangan panik, dan insomnia.(M. Gennaro et al., 2020; Goulia et al., 2010; Xie et al., 2020) Penelitian sebelumnya mengemukakan bahwa gejala depresi merupakan salah satu

gejala psikiatri yang paling sering ditemukan (Guo et al., 2020) Pada SARS-CoV setelah 1 tahun setelah wabah didapatkan pada korban SARS-CoV dengan tingkat depresi yang masih tinggi. (Lee et al., 2007). Depresi memiliki resiko rawat yang lebih tinggi dan dan risiko rawat inap kembali yang lebih tinggi (Prina et al., 2015) Pada covid-19 memiliki lama rawat yang berbeda-beda tiap negara. Di 46 penelitian di China yang menghubungkan lama perawatan rumah sakit berkisar dari 4 hingga 53 hari dengan rata-rata 10-19 hari, dibandingkan diluar China pada 7 studi penelitian lama perawatan rumah sakit berkisar 4-21 hari dengan rata-rata 3-9 hari. (Rees et al., 2020) Di Indonesia sendiri memiliki lama perawatan sekitar 10 hari dan 3 hari dengan isolasi mandiri, hal ini disesuaikan berdasarkan gejala yang dialami oleh pasien. (PDPI et al., 2020) WHO telah melaporkan masa inkubasi covid-19 antara 2 dan 10 hari. Namun, beberapa literatur menunjukkan bahwa periode inkubasi dapat bertahan lebih lama dari dua minggu. (F. Di Gennaro et al., 2020; Huang et al., 2020)

Pada infeksi SARS-CoV-2, IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang mungkin dapat memprediksi dari gagal nafas dengan tingkat akurasi yang cukup tinggi dan dapat membantu dokter mengalokasikan pasien dengan benar pada tahap awal.(Guo et al., 2020; Herold, 2020) Dan pada depresi walaupun belum dapat dikatakan sebagai biomarker, tetapi pada beberapa

penelitian IL-6 ditemukan memiliki peningkatan yang konsisten. (Hacimusalar & Eşel, 2018).

Banyaknya dampak psikologis pada covid-19 terutama gejala depresi yang mempengaruhi lama perawatan serta adanya proses inflamasi yang serupa antara gejala depresi dan SARS-CoV-2 sehingga peneliti tertarik untuk melihat gejala depresi dan kadar interleukin 6 dan hubungannya terhadap lama perawatan pasien covid-19.

## **I.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut “Apakah ada hubungan gejala depresi dan kadar Interleukin 6 (IL-6) terhadap lama perawatan pada pasien covid-19?”

## **I.3 Tujuan Penelitian**

### **I.3.1. Tujuan Penelitian Umum**

Untuk mengetahui hubungan gejala depresi dan kadar interleukin 6 (IL-6) terhadap lama perawatan pada pasien covid-19

### **I.3.1 Tujuan Penelitian Khusus**

1. Menentukan tingkat gejala depresi pada pasien covid-19 yang memiliki gejala ringan sedang dengan menggunakan *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS)
2. Menentukan lama perawatan pada covid-19 yang memiliki gejala ringan sedang dengan gejala depresi
3. Menentukan lama perawatan pada covid-19 yang memiliki gejala ringan sedang tanpa gejala depresi
4. Menentukan hubungan gejala depresi dengan lama perawatan pada covid-19
5. Menentukan kadar IL-6 serum pada covid-19 yang memiliki gejala ringan sedang dengan gejala depresi
6. Menentukan kadar IL-6 serum pada covid-19 yang memiliki gejala ringan sedang tanpa gejala depresi
7. Menentukan hubungan IL-6 serum dengan lama perawatan pada covid-19 yang memiliki gejala ringan sedang dengan gejala depresi
7. Menentukan hubungan IL-6 serum dengan lama perawatan pada covid-19 yang memiliki gejala ringan sedang tanpa gejala depresi

#### **I.4. Manfaat Penelitian**

1. Memberikan informasi ilmiah terkait gejala depresi dan proses Inflamasi IL-6 pada covid-19.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut dalam bidang psikiatri biologi, khususnya dalam mendukung teori neuroinflamasi sebagai salah satu hipotesis patogenesis depresi.
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk mengembangkan deteksi dan penatalaksanaan covid-19 dengan gejala depresi.

#### **I.5. Hipotesa Penelitian**

Adanya hubungan antara gejala depresi dan kadar Interleukin 6 (IL-6) terhadap lama perawatan pada pasien covid-19

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1. Depresi**

Depresi adalah gangguan suasana perasaan yang ditandai adanya satu atau lebih episode depresi utama yang terjadi paling sedikit dalam dua minggu, ditandai dengan perubahan afek, kognitif dan fungsi neurovegetatif, serta remisi diantara episodenya. (DSM-5, 2013) Depresi dapat bermanifestasi sebagai satu episode atau sebagai episode berulang. Mungkin agak berlarut-larut hingga 2 tahun atau lebih lama pada mereka dengan bentuk episode tunggal. Sedangkan prognosis untuk pemulihan dari episode akut baik untuk sebagian besar pasien dengan gangguan depresi mayor tiga dari empat pasien mengalami kekambuhan sepanjang hidup, dengan berbagai tingkat gejala residual di antaranya semua episode. (Sadock et al., 2017)

##### **II.1.1. Epidemiologi**

Depresi merupakan masalah kesehatan masyarakat dengan prevalensi sangat tinggi. WHO menyatakan bahwa depresi berada pada urutan ke-empat penyakit didunia. (Amir, 2005) Gangguan depresi mayor memiliki prevalensi 6.6% yang membaik dalam 12



bulan dan prevalensi seumur hidup 16,2%. Perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki sekitar 20% wanita dan 12% pada laki-laki. (Kupfer et al., 2012; Otte et al., 2016) Rata-rata usia sekitar 40 tahun. Hampir 50 % awitan diantara usia 20-50 tahun. Paling sering terjadi pada orang yang tidak mempunyai hubungan interpersonal yang erat atau pada mereka yang bercerai atau berpisah. Perempuan yang tidak menikah memiliki kecenderungan lebih rendah untuk menderita depresi dibandingkan dengan yang menikah namun hal ini berbanding terbalik untuk laki-laki. Tidak ada korelasi bermakna antara sosio ekonomi dan gangguan depresi berat. (Ismail, R Irawati Siste, 2017) Data dari riset kesehatan dasar di Indonesia pada tahun 2013, menunjukkan prevalensi gangguan mental emosi terkait gejala depresi untuk usia  $\geq 15$  tahun mencapai sekitar 14 juta orang (6%) dari jumlah penduduk di Indonesia. (Balitbang, 2013)

Gangguan depresi juga menghasilkan penurunan kesehatan yang setara dengan penyakit kronis lainnya (misalnya angina, artritis, asma, dan diabetes), tetapi juga memperburuk nilai kesehatan rata-rata secara substansial lebih banyak ketika komorbiditas dengan penyakit ini, daripada ketika penyakit terjadi sendiri. (Miret et al., 2013; Otte et al., 2016) Suatu survei yang dilakukan oleh Kielholz dan Polinger (1974) menunjukkan bahwa 10% pasien yang berobat ke dokter adalah pasien depresi dan

separuhnya merupakan depresi terselubung yang gejalanya muncul sebagai keluhan somatik. Katzestein (1998) Menemukan bahwa lebih dari 70% pasien depresi tidak terdiagnosis oleh dokter. Sartorius (1974) memperkirakan bahwa sekitar 100 juta penduduk dunia mengalami depresi, dan Cass (1988) menemukan bahwa 1 dari 5 orang pernah mengalami depresi dalam kehidupannya (Hawari, 2016)

### **II.1.2. Etiologi**

Etiologi dari depresi secara pasti belum diketahui hanya ada beberapa hipotesis yang berhubungan dengan faktor biologik dan psikososial.

#### **Faktor Organobiologik**

##### **Biogenik Amin**

Neurotransmitter biogenik amin adalah katekolamin (dopamin, norepinefrin, dan epinefrin) dan serotonin (5-hidroksitriptamin(5-HT)), histamin, dan asetilkolin. Pentingnya biogenik amine adalah ditunjukkan oleh implikasinya dalam patofisiologi dan pengobatan berbagai macam gangguan kejiwaan dan neurologis.(Sadock et al., 2017) Norepinefrin dan serotonin adalah dua neurotransmitter yang paling terlibat dalam gangguan mood.(Ismail, R Irawati Siste, 2017)

## **Serotonin**

Di sistem saraf pusat serotonin hanya sekitar 2%. Neuron serotonergik terdapat di beberapa nucleus rafe yang terdapat di garis tengah batang otak di pusat formation retikularis, yaitu mesencephalon, pons dan medulla oblongata. Neuron serotonergik ini mengirimkan aksonnya ke hipotalamus, sistem limbik, neokorteks, serebelum dan medulla spinalis. (Amir, 2005; Hacimusalar & Eşel, 2018)

Ada sekitar 14 reseptor serotonin, yaitu 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>1E</sub>, 5-HT<sub>1F</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5A</sub>, 5-HT<sub>5B</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>. Reseptor-reseptor ini terletak pada lokasi yang berbeda di susunan saraf pusat. Walaupun terlihat banyak reseptor serotonin, satu neurotransmitter dapat memberikan efek ke berbagai struktur otak. Kerja serotonin pada berbagai proses fisiologik dan perilaku terlihat sangat kompleks. (Amir, 2005; Pazos et al., 1987)

Serotonin berfungsi sebagai pengatur tidur, selera makan dan libido. Sistem serotonin yang berproyeksi ke nukleus suprachiasma hypothalamus berfungsi mengatur ritmik sirkadian (misalnya siklus tidur bangun, temperatur tubuh, dan fungsi HPA-Axis (Hypothalamic-pituitary-adrenal-axis) Dari penelitian dengan alat pencitraan otak terdapat penurunan jumlah reseptor post-

sinaps 5-HT<sub>1A</sub> dan 5-HT<sub>2A</sub> pada pasien dengan depresi berat. (Amir, 2005; Sadock et al., 2017; Setiadji, 2012)

Triptophan merupakan prekursor serotonin. Penurunan kadar triptofan juga dapat menurunkan mood pada pasien depresi yang remisi dan individu yang memiliki riwayat keluarga yang menderita depresi. Memori, atensi dan fungsi eksekutif juga dipengaruhi oleh kekurangan triptofan. (Amir, 2005)

### **Noradenergik**

Norepinefrin (NE) sudah lama dikenal sebagai neurotransmitter sistem saraf motorik otonom simpatik. Di sistem saraf pusat (otak) NE diproduksi oleh neuron-neuron di locus ceruleus (LC) batang otak. Akson-aksonnya diproyeksikan ke hypothalamus, thalamus, basal telensefalon, seluruh neokorteks dan juga medulla spinalis. Diperifer menimbulkan dilatasi bronkus dan vasodilatasi. (Setiadji, 2012)

Stressor akut dapat meningkatkan aktivitas LC. Selama terjadi aktivasi fungsi LC, fungsi vegetative seperti makan maupun tidur menurun. Persepsi terhadap stressor ditangkap di korteks yang sesuai dan melalui hypothalamus diteruskan ke LC, dan selanjutnya komponen simpatoadrenal sebagai respons stressor akut. Proses kognitif dapat memperbesar atau memperkecil respons simpatoadrenal terhadap reseptor tersebut. Stressor yang

menetap dapat menurunkan kadar norepinefrin di forebrain media. Penurunan ini dapat menyebabkan anenergi, anhedonia dan penurunan libido pada depresi. Penurunan aktivitas norepinefrin sentral dapat dilihat berdasarkan adanya ekskresi MHPG (3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol). Beberapa penelitian melaporkan bahwa MHPG mengalami defisiensi pada penderita depresi. (Sadock et al., 2017)

### **HPA Aksis**

Pada keadaan depresi terjadi peningkatan HPA yang ditandai dengan pelepasan CRH dari hypothalamus. CRH banyak didapatkan di hypothalamus. Selain hypothalamus, CRH juga terdapat diluar hypothalamus yaitu neokortkes, sistem limbik dan daerah yang mengatur sistem otonom seperti LC. Pada daerah bekerja sebagai neurotransmitter yang perannya tidak tergantung hypothalamus.

Pada keadaan depresi terjadi peningkatan kadar CRH. Akibatnya terjadi peningkatan rangsangan terhadap hipofisis anterior untuk sekresikan ACTH. Pelepasan ACTH selain oleh CRH juga ditentukan oleh konsentrasi kortisol plasma, stress fisik atau psikologis dan siklus tidur bangun. Kadar ACTH berfluktuasi sepanjang hari. Dipengaruhi oleh CRH. ACTH berperan merangsang pengeluaran kortisol dari adrenal. Pada pasien

depresi terjadi peningkatan kortisol terutama pada malam hari atau sore hari sedangkan pada orang normal tidak terjadi peningkatan pada waktu-waktu tertentu. Kortisol yang tinggi tidak mampu menginhibisi sekresi CRH dan ACTH. Peningkatan kortisol yang lama dapat menyebabkan toksik pada neuron sehingga bisa terjadi kematian neuron terutama di hipokampus. Jadi mengurangi keterpaparan dengan glukokortikoid dapat mencegah degenerasi hipokampus dan gangguan kognitif. Dalam berespon terhadap stress, untuk mengakhiri ACTH, glukokortikoid melakukan umpan balik negatif. Aktivitas basal HPA Aksis diatur oleh pula oleh glukokortikoid yang juga berfungsi sebagai kordinator pola sikardian, makan,dan tidur. (Amir, 2005; Otte et al., 2016; Young et al., 2004)

### **Inflamasi**

Kondisi stres dapat memicu respons neuroimun dan neuroendokrin yang berbeda-beda kerentanan dan ketahanannya pada setiap individu. (Kupfer et al., 2012) Aktivasi sistem imunitas perifer menyebabkan peningkatan kadar sitokin yang secara aktif diangkut ke astrosit dan sel mikroglia yang merangsang SSP, yang pada gilirannya menghasilkan sitokin melalui mekanisme umpan balik. (Brites & Fernandes, 2015) Pada penelitian yang dilakukan oleh Dantzer dan Walker Meski tidak menjelaskan sepenuhnya mekanisme molekuler intraseluler menghubungkan peradangan

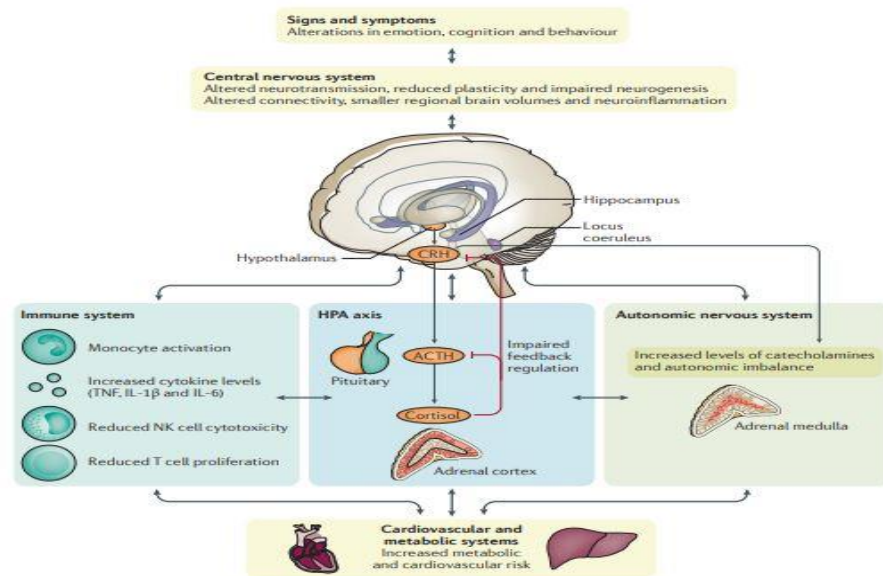
dan depresi, itu menunjukkan itu mikroglia selain melepaskan mediator inflamasi juga mengeluarkan glutamat dan memetabolisme kynurenine diangkut ke SSP menjadi asam kuinolinat, senyawa neurotoksik. (Sadock et al., 2017) Astrofit tampaknya tidak mampu menyerap kelebihan dari glutamat yang bersama dengan asam kuinolinat akan meningkatkan neurotransmisi glutamatergik yang mengarah pada perkembangan gejala depresi. Sitokin proinflamasi merangsang sumbu HPA untuk melepaskan glukokortikoid yang menekan neurogenesis. (Brites & Fernandes, 2015; Troubat et al., 2020)

Sitokin adalah anggota dari keluarga interleukin (IL). Mereka diproduksi oleh makrofag, sel pembunuh alami, dan limfosit T. Sitokin adalah diklasifikasikan sebagai pro-inflamasi atau anti-inflamasi. IL-1, IL-6, dan tumorfaktor nekrosis  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) dikenal sebagai sitokin pro-inflamasi, dan IL-4, IL-10, dan IL-13 dikenal sebagai sitokin anti inflamasi (Han & Yu, 2014) Pada penelitian Demir dkk, pada pasien depresi, terjadi peningkatan produksi sitokin proinflamasi, seperti IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , dan fase reaktan akut yang menjadi etiopatogenesis depresi. Stres dan depresi dilaporkan terjadi peningkatan jumlah leukosit dan neutrofil, namun didapatkan penurunan jumlah limfosit sehingga terjadi peningkatan rasio neutrofil-limfosit. (Demir et al., 2015) Sitokin seperti IL-1, IL-6, IL8, IL-10 dan TNF-alpha dilepaskan dari sel monosit, limfosit dan

microglia dan berperan penting dalam inflamasi. Peningkatan neutrofil juga dapat terjadi sebagai aktivasi dari TNF-alpha dan IL-8. IL-6 diketahui menyebabkan diferensiasi sel-B dan sel T dan pertumbuhan dari sel B. (Tanaka et al., 2014; Troubat et al., 2020) Kadar IL-6 dalam plasma fisiologis dewasa berkisar antara 1–10 pg/ml sedangkan pada sistemik inflamasi meningkat menjadi beberapa ng/ml. (Baran et al., 2018; Hodes et al., 2016)

Stres memicu aktivasi sumbu HPA dan sistem respons inflamasi. Peradangan menghasilkan sitokin proinflamasi yang diaktifkan. Sitokin proinflamasi meningkatkan produksi CRF dan menghentikan umpan balik kortisol negatif. Sitokin ini juga meningkatkan glukokortikoid perifer perlawanan. Akibatnya, sumbu HPA melemah. Sitokin dan kortisol yang berlebihan ini menghambat neurogenesis di otak. Jalur serotonin bergeser dari triptofan ke kynurenine pada serotonin di bawah stres. Selain itu, sitokin proinflamasi mendorong pemindahan ke jalur kynurenine. Akibatnya, tingkat pemanfaatan serotonin menurun. Tingkat pemanfaatan serotonin yang rendah adalah mekanisme penyebab depresi, menurut hipotesis monoamine (Jeon & Kim, 2016)





Skema 1. Patofisiologi depresi mayor (Otte et al., 2016)

## Faktor Genetik

Beberapa penelitian yang dilakukan selama beberapa tahun yang lalu telah memberikan informasi tentang transmisi genetik gangguan mood. Pada pasien dengan depresi menunjukkan peningkatan risiko tiga kali lipat dan heritabilitas atau sekitar 35%. Namun, pencarian efek genetik utama di gangguan depresi mayor sejauh ini belum terungkap secara konsisten. Sebuah studi asosiasi genom baru-baru ini di Cina pasien mengkonfirmasi yang fenotipiknya lebih homogen dengan dua genom-lebar lokus genetik yang signifikan. (Geschwind & Flint, 2015; Otte et al., 2016)

## Faktor Psikososial

Stress psikososial adalah setiap keadaan atau peristiwa yang menyebabkan perubahan dalam kehidupan seseorang,

sehingga orang terpaksa mengadakan adaptasi atau penyesuaian diri untuk menanggulangnya. Namun tidak semua orang mampu melakukan adaptasi dan mengatasi stressor tersebut, sehingga timbullah keluhan-keluhan antara lain berupa stress, cemas dan depresi. (Hawari, 2016) Persepsi seseorang terhadap suatu stressor juga ikut menentukan pengaruh stressor terhadap orang tersebut. Suatu peristiwa dipersepsikan positif atau negatif oleh seseorang perlu diketahui. (Amir, 2005)

### **Peristiwa Kehidupan dan Stress lingkungan**

Peristiwa kehidupan yang membuat seseorang merasa tertekan (stress) dapat mencetuskan terjadinya depresi. Data paling mendukung sehubungan dengan peristiwa kehidupan atau stressor lingkungan yang sering berkaitan dengan depresi adalah kehilangan orang tua sebelum berumur 11 tahun dan kehilangan pasangan. Faktor resiko lain adalah kehilangan pekerjaan, orang yang keluar dari pekerjaannya beresiko tiga kali lebih besar untuk timbulnya gejala dibandingkan dengan bekerja. (Ismail, R Irawati Siste, 2017; Otte et al., 2016)

### **Faktor Kepribadian**

Apapun pola kepribadiannya dapat mengalami depresi sesuai dengan situasinya. Orang dengan beberapa gangguan kepribadian seperti, obsesif kompulsif, histeris, dan yang ada pada

garis batasnya, mungkin memiliki resiko yang lebih tinggi untuk terkena depresi dari pada orang dengan kepribadian antisosial atau paranoid. Riset menunjukkan bahwa pasien yang mengalami stressor akibat tidak adanya kepercayaan diri lebih sering mengalami depresi (Ismail, R Irawati Siste, 2017; Otte et al., 2016)

### **Faktor Psikologis**

Pandangan Freud adalah bahwa kehilangan awal di masa kecil menyebabkan kerentanan terhadap depresi di masa dewasa. Freud juga mengamati bahwa penanda penurunan harga diri yang begitu umum pada pasien depresi adalah hasil dari kemarahan yang berbalik ke dalam. Lebih khusus lagi, Freud mengkonseptualisasikan bahwa kemarahan diarahkan secara internal karena obyek hilang telah teridentifikasi pada diri pasien. menurut Freud, introjeksi ambivalen terhadap kehilangan objek dalam ego membawa kepada suatu depresi tipikal. Menurut Karl Abraham manifestasi penyakit depresi dicetuskan oleh karena kehilangan objek libidinal yang berakhir dalam suatu proses regresi dimana terjadi penurunan fungsi ego yang telah matang ketingkat oral sadistik dari tingkat perkembangan libidinal akibat trauma infantil yang menyebabkan proses fiksasi pada anak usia dini. (Ismail, R Irawati Siste, 2017; Otte et al., 2016)

### II.1.3. Gejala Klinis

Menurut *Diagnostic and statistical Manual-V* (DSM-V), seseorang menderita gangguan depresi jika : (DSM-5, 2013)

- a. Lima (atau lebih) gejala dibawah telah ada selama periode dua minggu dan merupakan perubahan dari keadaan biasa seseorang: sekurangnya salah satu gejala harus (1) Emosi depresi atau (2) Kehilangan minat dan atau kemampuan menikmati sesuatu.
  - Keadaan emosi depresi/tertekan sebagian besar waktu dalam satu hari, hampir setiap hari, yang ditandai oleh laporan subjektif (misalnya: rasa sedih atau hampa) atau pengamatan orang lain (misalnya: terlihat seperti ingin menangis).
  - Kehilangan minat atau rasa nikmat terhadap semua, atau hampir semua kegiatan sebagian besar waktu dalam satu hari, hampir setiap hari (ditandai oleh laporan subjektif atau pengamatan orang lain).
  - Hilangnya berat badan yang signifikan saat tidak melakukan diet atau bertambahnya berat badan secara signifikan (misalnya: perubahan berat badan lebih dari 5% berat badan sebelumnya dalam satu bulan).
  - Insomnia atau hipersomnia hampir setiap hari.

- Kegelisahan atau kelambatan psikomotor hampir setiap hari (dapat diamati oleh orang lain, bukan hanya perasaan subjektif akan kegelisahan atau merasa lambat.
  - Perasaan lelah atau kehilangan kekuatan hampir setiap hari.
  - Perasaan tidak berharga atau perasaan bersalah yang berlebihan atau tidak wajar (bisa merupakan delusi) hampir setiap hari.
  - Berkurangnya kemampuan untuk berfikir atau berkonsentrasi, atau sulit membuat keputusan, hampir setiap hari (ditandai oleh laporan subjektif atau pengamatan orang lain).
  - Berulang kali muncul pikiran akan kematian (bukan hanya takut mati), berulang kali muncul pikiran untuk bunuh diri tanpa rencana yang jelas, atau usaha bunuh diri tanpa rencana yang spesifik untuk mengakhiri nyawa sendiri.
- b. Gejala tersebut menyebabkan gangguan atau penurunan signifikan secara klinis dalam sosial, pekerjaan, atau area penting lainnya dari fungsi.
- c. Episode tersebut bukan merupakan akibat fisiologis atau zat atau keadaan medis lainnya.
- d. Episode terjadinya depresi bukan merupakan bagian dari gangguan skizoafektif, skizofrenia, gangguan skizofreniform,

gangguan waham atau spektrum skizofrenia spesifik dan tidak spesifik lainnya, dan gangguan psikotik lainnya.

e. Tidak pernah mengalami suatu depresi manik atau hipomanik

## **II.2 Covid-19**

Pada awal Desember 2019, kasus pneumonia yang tidak diketahui asalnya mulai diidentifikasi di Wuhan, Provinsi Hubei.(Huang et al., 2020) Awalnya, penyakit ini dinamakan sementara sebagai 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), kemudian WHO mengumumkan nama baru pada 11 Februari 2020 yaitu *Coronavirus Disease (Covid-19)* yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*.(Guan et al., 2020) SARS-CoV-2 mampu menularkan dari manusia ke manusia dan menyebar dengan cepat ke bagian lain Cina lalu ke lokasi lain.(Tay et al., 2020) Organisasi kesehatan dunia (WHO) menyatakan Covid-19 sebagai pandemi pada 11 Maret 2020.(Ji et al., 2020)

### **II.2.1. Epidemiologi**

Sejak Desember 2019, peningkatan jumlah kasus radang paru-paru yang terinfeksi yang terinfeksi coronavirus telah diidentifikasi di Wuhan, sebuah kota besar dengan 11 juta orang di Cina Tengah. (Munster et al., 2020) Pada tanggal 29 Desember

2019, 4 kasus pertama dilaporkan, semuanya terkait pasar grosir makanan laut Huanan (Cina Selatan), diidentifikasi oleh rumah sakit setempat menggunakan mekanisme pengawasan untuk "pneumonia dengan etiologi yang tidak diketahui" yang didapatkan setelah wabah sindrom pernapasan akut (SARS) pada tahun 2003 dengan gejala yang berat yang di mungkinkan oleh patogen baru seperti coronavirus.(Z. Wu & McGoogan, 2020; Zhu et al., 2020) Penambahan jumlah kasus Covid-19 berlangsung cukup cepat dan sudah terjadi penyebaran antar negara. Covid-19 pertama dilaporkan di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020. (WHO, 2020) Secara global, pada tanggal 4 September 2020 ada 26,121,999 kasus Covid-19 yang dikonfirmasi, termasuk 864,618 kematian, dilaporkan ke WHO. (WHO, 2020) Di Indonesia pada tanggal 3 September 2020 terdapat penambahan 3.622 kasus sehingga kasus yang terkonfirmasi menjadi 184.268 kasus, yang sembuh 132.055 atau 71,7% dari terkonfirmasi, dan yang meninggal 7.750 atau 4,2% dari terkonfirmasi. (Satuan Tugas Penanganan Covid, 2020)

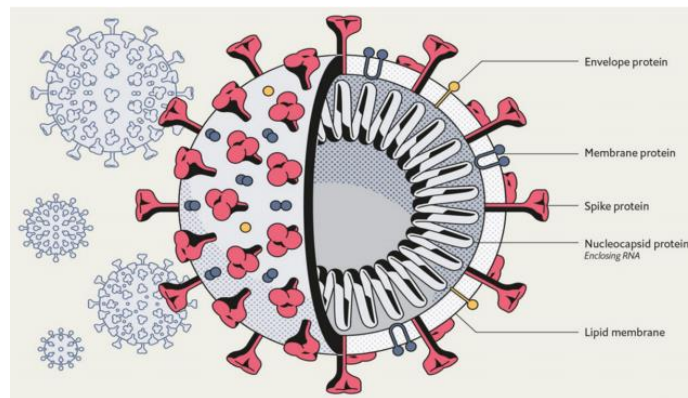
### **II.2.2. Virulogi**

Perkiraan kelahiran virus korona pertama sangat bervariasi, dari 10.000 tahun lalu hingga 300 juta tahun lalu. Para ilmuwan sekarang mengetahui lusinan galur, tujuh di antaranya menginfeksi manusia. (Graham et al., 2013)

Enam jenis *Coronavirus* yang dapat menginfeksi manusia telah diidentifikasi sebelum wabah Covid-19, yaitu *alphacoronavirus* 229E, *alphacoronavirus* NL63, *betacoronavirus* OC43, *betacoronavirus* HKU1, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus* (SARS-CoV), dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV). (Merad & Martin, 2020; Riedel et al., 2019) SARS-CoV-2 adalah anggota ketujuh dari cari keluarga Coronavirus (Cyanorsky David, 2020)

Coronavirus yang menjadi etiologi Covid-19 termasuk dalam genus *betacoronavirus*, Seperti yang ditunjukkan oleh cryoelectron tomography dan mikroskop cryoelectron, virion coronavirus berbentuk bola dengan diameter sekitar 65–125 nm paku berbentuk tongkat di permukaan virion adalah ciri paling menonjol dari virus corona. Tonjolan ini memberi mereka penampakan seperti korona matahari yang dinamai "coronavirus". Terdapat nukleokapsid berbentuk heliks simetris dan dikemas dengan envelope virion. Partikel virus corona mengandung empat protein struktural utama, yaitu Tonjolan (S), membran (M), envelope (E), dan nukleokapsid(N) protein.(Liang et al., 2020)





Skema 2. Struktur coronavirus (Rajendran et al., 2020)

Dari virus yang menyerang manusia, virus corona tergolong memiliki struktur yang besar. Dengan diameter rata-rata 125 nanometer, mereka juga relatif besar untuk virus yang menggunakan RNA untuk bereplikasi, kelompok yang bertanggung jawab atas sebagian besar penyakit yang baru muncul. Tetapi virus corona sangat menonjol karena genomnya. Dengan 30.000 basis genetik, virus corona memiliki genom terbesar dari semua virus RNA. Genom mereka lebih dari tiga kali lebih besar dari HIV dan hepatitis C, dan lebih dari dua kali lipat dari influenza. (Cyanorsky David, 2020)

SARS CoV-2 secara taksonomi terkait subgenus Sarbecovirus. (Liang et al., 2020) SARS-CoV, MERS-CoV dan SARS-CoV-2 semuanya berasal dari kelelawar. Tetapi para ilmuwan berpikir biasanya ada perantara dari hewan yang terinfeksi oleh kelelawar yang membawa virus ke manusia. Dengan SARS, yang dianggap sebagai perantara adalah kucing luwak, yang dijual di

pasar hewan hidup di China.(Zhou et al., 2020) SARS CoV-2 terkait dengan conavirus yang terdeteksi pada kelelawar, tetapi berbeda dari SARS-CoV. (Cataldi et al., 2020) Atas dasar ini, International Committee on Taxonomy of Viruses mengajukan nama SARS-CoV-2. (Gorbalenya et al., 2020)

Meskipun virus corona pada manusia diketahui dapat menginfeksi banyak jenis sel, terutama dapat menyebabkan infeksi saluran pernapasan. Perbedaannya, penyebab flu biasa mudah menyerang saluran pernapasan bagian atas, sedangkan MERS-CoV dan SARS-CoV berhasil menginfeksi sel di paru-paru. SARS-CoV-2 dapat melakukan keduanya dengan sangat efisien. Coronavirus menggunakan reseptor permukaan sel untuk memasuki sel inang (Zhang et al., 2020) SARS-CoV terutama berikatan dengan enzim pengubah angiotensin-converting-enzyme 2 (ACE2) (Gorbalenya et al., 2020), sedangkan MERS-CoV berinteraksi dengan dipeptidyl peptidase 4. Mirip dengan SARS-CoV, Covid-19 berkembang setelah pengikatan partikel virus SARS CoV-2 ke ACE2, tetapi tidak dengan reseptor coronavirus lainnya, seperti aminopeptidase N dan DPP4 (Zhou et al., 2020).

Berdasarkan studi epidemiologi dan virologi saat ini membuktikan bahwa Covid-19 utamanya ditularkan dari orang yang bergejala (simptomatik) ke orang lain yang berada jarak dekat melalui droplet. Droplet merupakan partikel berisi air dengan

diameter  $>5-10 \mu\text{m}$ . 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). (Satuan Tugas Penanganan Covid, 2020; WHO, 2020)

Penularan melalui udara disebabkan oleh penyebaran droplet nuklei (aerosol) yang tetap menular saat melayang di udara dalam jarak dan waktu yang jauh. Suatu teori menunjukkan bahwa pernapasan menghasilkan aerosol mikroskopis  $<5 \mu\text{m}$  dengan penguapan akan menghasilkan aerosol. Dengan demikian, orang yang rentan dapat menghirup aerosol, dan dapat terinfeksi jika aerosol tersebut mengandung virus dalam jumlah yang cukup untuk menyebabkan infeksi pada penerima. Namun jumlah proporsi aerosol yang menyebabkan SARS-CoV-2 perlu dipelajari lebih lanjut. (WHO, 2020)

Penularan juga dapat terjadi melalui benda dan permukaan yang terkontaminasi droplet di sekitar orang 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 (misalnya, stetoskop atau termometer). (Satuan Tugas Penanganan Covid, 2020; WHO, 2020) Penelitian oleh Doremalen

menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat bertahan selama 72 jam pada permukaan plastik dan stainless steel, kurang dari 4 jam pada tembaga dan kurang dari 24 jam pada kardus. Seperti virus corona lain, SARS-CoV-2 sensitif terhadap sinar ultraviolet dan panas. Efektif dapat dinonaktifkan dengan pelarut lemak (lipid solvents) seperti eter, etanol 75%, ethanol, disinfektan yang mengandung klorin, asam peroksiasetat, dan khloroform (kecuali khlorheksidin). (Guan et al., 2020; WHO, 2020)

### **II.2.3. Patogenesis**

Coronavirus biasanya menginfeksi saluran nafas bagian atas dan penyebabnya biasanya merupakan gejala minor. Namun, ada tiga virus corona *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV), *middle east respiratory syndrome* (MERS-CoV) dan (SARS-CoV-2) yang bisa mereplikasi di saluran pernapasan bagian bawah dan menyebabkan pneumonia, yang bisa berakibat fatal. (Gorbalenya et al., 2020) Clemens-Martin Wendtner, seorang dokter penyakit menular di Klinik Munich Schwabing di Jerman, mengatakan kebanyakan orang yang terinfeksi dapat membuat antibodi penawar yang disesuaikan oleh sistem imunitas untuk mengikat virus dan memblokirnya memasuki sel. Tetapi beberapa orang tampaknya tidak dapat membuatnya, mungkin itulah sebabnya beberapa orang pulih setelah seminggu mengalami gejala ringan, sedangkan yang lain terkena penyakit paru-paru

yang mulai terlambat. Tapi virus juga bisa melewati sel tenggorokan dan langsung masuk ke paru-paru. Kemudian pasien mungkin terkena pneumonia tanpa gejala ringan yang biasa seperti batuk atau demam ringan yang biasanya muncul lebih dulu dan memiliki dua titik infeksi ini berarti SARS-CoV-2 dapat mencampurkan penularan virus karena flu biasa dengan virus mematikan MERS-CoV dan SARS-CoV. (Cyanorsky David, 2020; Tay et al., 2020)

Patofisiologi infeksi SARS-CoV-2 sangat mirip dengan infeksi SARS-CoV, dengan respon inflamasi agresif sangat terlibat dalam kerusakan yang diakibatkan pada saluran pernapasan. (Wong et al., 2004) Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. Langkah pertama infeksi adalah mengikat virus ke sel inang melalui reseptor targetnya. SARS-CoV-2 menunjukkan bahwa virus ini pada dasarnya menargetkan jalan napas sel epitel, sel epitel alveolar, sel endotel vaskular dan makrofag di paru-paru, semuanya mengekspresikan enzim ACE2 reseptor target host yang digunakan oleh SARS-CoV. (Hamming et al., 2004; Liang et al., 2020)

Ketika sampai di paru-paru SARS-CoV-2 menginfeksi dan menghancurkan alveoli, kantung kecil di paru-paru yang membawa oksigen ke aliran darah sehingga menghalangi oksigen untuk sampai ke darah. Sel lain, termasuk sel darah putih, menyumbat jalan napas lebih jauh. Respons kekebalan yang kuat akan

menghilangkan semua ini pada beberapa pasien, tetapi reaksi berlebihan dari sistem kekebalan dapat memperburuk kerusakan jaringan.(Wölfel et al., 2020)

Baik SARS-CoV dan SARS-CoV-2 terikat dengan ACE2, tetapi domain pengikat reseptor SARS-CoV-2 sangat cocok. Ini 10-20 kali lebih memungkinkan untuk mengikat ACE2 daripada SARS-CoV (Wrapp et al., 2020) Infeksi SARS-CoV mengurangi ekspresi ACE2 di sel paru-paru. Karena hilangnya fungsi ACE2 paru dikaitkan dengan cedera paru akut, penurunan regulasi ACE2 yang diinduksi virus mungkin penting untuk patologi penyakit (Imai et al., 2005; Steenblock et al., 2020) ACE2 telah terbukti mengatur sistem renin-angiotensin (RAS). (Kuba et al., 2006) Oleh karena itu, penurunan fungsi ACE2 setelah infeksi virus dapat mengakibatkan disfungsi RAS, yang mempengaruhi tekanan darah dan keseimbangan cairan/elektrolit, dan meningkatkan inflamasi dan permeabilitas vaskular di saluran udara. (Tay et al., 2020)

Pada mekanisme patogenik SARS-CoV-2 struktur virus dan genom harus dipertimbangkan. (Lei et al., 2018) Sama dengan SARS-CoV, pada SARS-CoV-2 diduga setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom virus akan mulai untuk bereplikasi. Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam

membran retikulum endoplasma atau sel golgi. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan sel golgi. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru. (De Wit et al., 2016)

SARS-CoV-2 berbagi 79% identitas urutan genom dengan SARS-CoV. Protein (S) diekspresikan pada permukaan partikel virus, memberikan tampilan 'mahkota' yang khas. Protein S terdiri dari dua subunit: S1 dan S2. Subunit S1 terdiri dari domain terminal-amino dan domain pengikat reseptor (RBD). RBD mengikat ACE2 sebagai reseptor target sel inangnya, yang memulai proses infeksi (Zhou et al., 2020) Subunit S2 terdiri dari daerah peptida fusi antara membran virus dengan plasma membran dari sel. (Kuba et al., 2006) Pada proses ini, protein S2' berperan penting dalam proses pembelahan proteolitik yang memediasi terjadinya proses fusi membran. Selain fusi membran, terdapat juga *clathrin-dependent* dan *clathrin-independent* endocytosis yang memediasi masuknya SARS-CoV ke dalam sel inang. (Guan et al., 2020; Wong et al., 2004) Terdapat 72% kesamaan dalam urutan asam amino dari RBD SARS-CoV dan

SARS-CoV-2, dengan struktur tersier yang sangat mirip. (Y. Chen et al., 2020)

Virus sitopatik, termasuk SARS-CoV-2 (Park et al., 2020) menyebabkan kematian dan cedera sel dan jaringan yang terinfeksi virus sebagai bagian dari siklus replikasi virus. Infeksi virus dan replikasi dalam sel epitel saluran napas dapat menyebabkan tingginya tingkat pyroptosis terkait virus dengan kebocoran vaskular terkait, seperti yang terlihat pada pasien dengan SARSCoV. Pyroptosis adalah bentuk kematian sel terprogram pada inflamasi yang biasa terlihat dengan virus sitopatik. Ini adalah pemicu yang mungkin untuk respon inflamasi berikutnya (Yang, 2020).

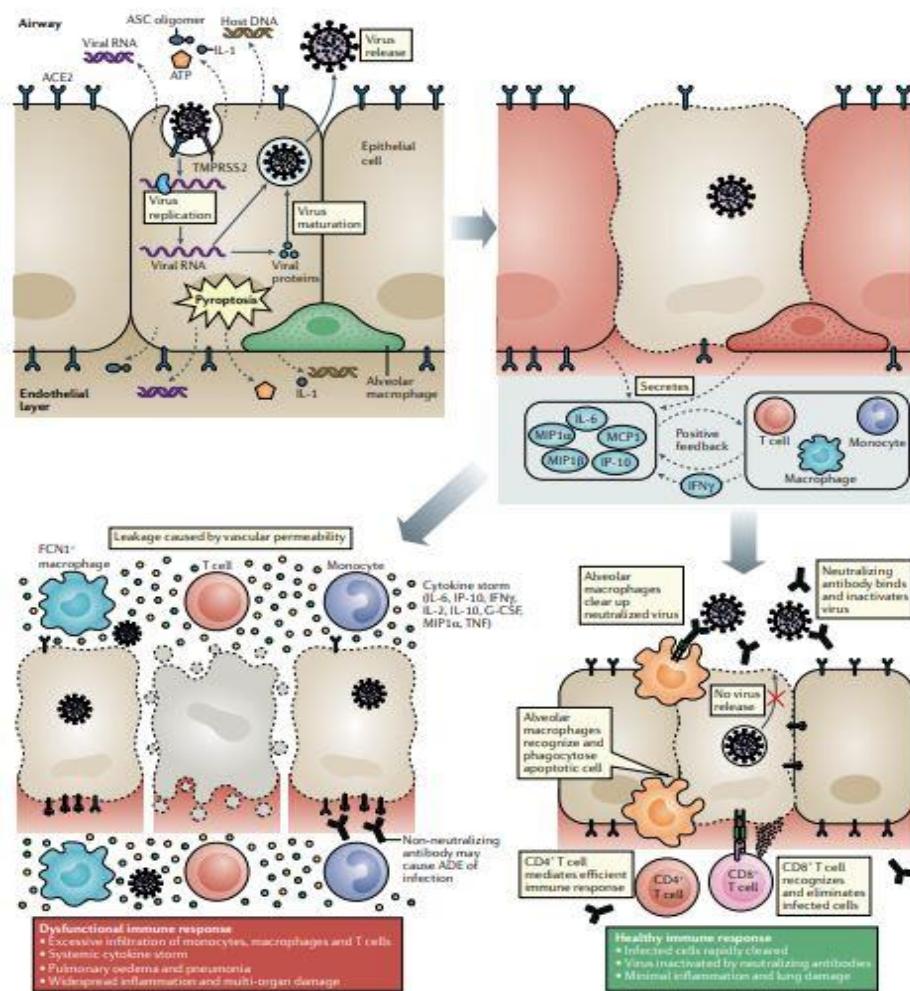
Infeksi SARS-CoV-2 dan kerusakan sel paru-paru memicu respon imun lokal, merekrut makrofag dan monosit yang merespon infeksi, melepaskan sitokin dan respon imun sel T dan B. Baik respons sel T dan B terhadap SARS-CoV-2 dapat terdeteksi dalam darah sekitar 1 minggu setelah onset gejala Covid-19. Sel CD8<sup>+</sup> T penting untuk secara langsung menyerang dan membunuh sel yang terinfeksi virus, sedangkan sel CD4<sup>+</sup> T sangat penting untuk menjaga kedua CD8<sup>+</sup> Sel T dan sel B. Sel CD4<sup>+</sup> T juga bertanggung jawab dalam memproduksi sitokin untuk mendorong perekrutan sel kekebalan. Otopsi pertama pasien dengan Covid-19 mengungkapkan akumulasi sel mononuklear (kemungkinan monosit dan sel T) di paru-paru, ditambah dengan rendahnya



tingkat sel T yang hiperaktif dalam darah tepi. Bersama dengan itu didapatkan adanya limfopenia dan penurunan kadar sel T perifer pada pasien. (Xu Z, Shi L, Wang Y, 2020) Pada respons imun humoral terbentuk IgM dan IgG terhadap SARS-CoV. IgM terhadap SARS-CoV hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan jangka panjang.(X. Li et al., 2020) Hasil penelitian terhadap pasien yang telah sembuh dari SARS menunjukkan setelah 4 tahun dapat ditemukan sel T CD4+ dan CD8+ memori yang spesifik terhadap SARS-CoV, tetapi jumlahnya menurun secara bertahap tanpa adanya antigen. (Wong et al., 2004)

SARS-CoV menginvasi sel punca hematopoietik seperti sel dendritik, monosit, dan makrofag, menyebabkan ekspresi tingkat rendah dari sitokin antivirus (misalnya, IFN- $\gamma$ ) dan peningkatan sitokin proinflamasi (TNF, IL-6) dan kemokin inflamasi (CCL3, CCL5), CCL2, CXCL10). (Serrano-Castro et al., 2020) Sebaliknya, pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 dan SARS menunjukkan tingkat sitokin antiinflamasi yang sangat rendah seperti IL-10 dan tingkat tinggi IFN- $\gamma$  dan IFN- $\gamma$  serta kemokin inflamasi CXCL10 dan CCL2 dibandingkan dengan pasien dengan pneumonia, yang menunjukkan bahwa IFN- $\gamma$  berperan dalam imunopatogenesis SARS pada manusia (Chien et al., 2006; Serrano-Castro et al., 2020) Infeksi SARS-CoV-2 dengan gejala berat dikaitkan dengan limfositopenia (dengan tingkat sel CD4+ dan CD8+ T yang rendah

tetapi tingkat sel B normal); peningkatan kadar sitokin IL6, IL-2R (reseptor IL-2 larut), IL-10, TNF- $\gamma$ , dan CCL2; dan mengurangi ekspresi IFN- $\gamma$  dalam sel CD4<sup>+</sup> T. Kadar IL-6, IL2R, IL-10, dan NF sedikit meningkat atau tetap dalam kisaran normal pada pasien dengan gejala covid-19 sedang, tetapi tinggi pada kasus yang berat (Chien et al., 2006)



Skema 3. Kronologi SARS-CoV-2 (Tay et al., 2020)

ARDS merupakan penyebab utama kematian pada pasien COVID-19. Penyebab terjadinya ARDS pada infeksi SARS-CoV-2

adalah badai sitokin, yaitu respons inflamasi sistemik yang tidak terkontrol akibat pelepasan sitokin proinflamasi serta kemokin dalam jumlah besar. (Gubernatorova et al., 2020; Susilo et al., 2020)

#### **II.2.4. Gejala Klinis dan Diagnosa**

Gejala-gejala yang dialami biasanya bersifat ringan dan muncul secara bertahap. Beberapa orang yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala apapun dan tetap merasa sehat. (WHO, 2020) Kasus covid-19 terbagi menjadi kasus suspek, kasus probable, kasus konfirmasi, kontak erat. (PDPI dkk., 2020)

1. Kasus Suspek: Seseorang yang memiliki salah satu dari kriteria berikut:
  - a. Orang dengan Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) dan pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat perjalanan atau tinggal di negara/wilayah Indonesia yang melaporkan transmisi lokal.
  - b. Orang dengan salah satu gejala/tanda ISPA dan pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat kontak dengan kasus konfirmasi/probable Covid-19.
  - c. Orang dengan ISPA berat/pneumonia berat yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dan tidak ada penyebab lain berdasarkan gambaran klinis yang meyakinkan.

2. Kasus Probable: Kasus suspek dengan ISPA berat /ARDS / meninggal dengan gambaran klinis yang meyakinkan covid-19 dan belum ada hasil pemeriksaan laboratorium RT-PCR.
3. Kasus Konfirmasi: Seseorang yang dinyatakan positif terinfeksi virus covid-19 yang dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium RT-PCR. Kasus konfirmasi dibagi menjadi 2:
  - a. Kasus konfirmasi dengan gejala (simptomatik)
  - b. Kasus konfirmasi tanpa gejala (asimptomatik)
4. Kontak Erat : Orang yang memiliki riwayat kontak dengan kasus probable atau konfirmasi covid-19. Riwayat kontak yang dimaksud antara lain:
  - a. Kontak tatap muka/berdekatan dengan kasus probable atau kasus konfirmasi dalam radius 1 meter dan dalam jangka waktu 15 menit atau lebih.
  - b. Sentuhan fisik langsung dengan kasus probable atau konfirmasi (seperti bersalaman, berpegangan tangan, dan lain-lain).
  - c. Orang yang memberikan perawatan langsung terhadap kasus probable atau konfirmasi tanpa menggunakan APD yang sesuai standar.

d. Situasi lainnya yang mengindikasikan adanya kontak berdasarkan penilaian risiko lokal yang ditetapkan oleh tim penyelidikan epidemiologi setempat

Berdasarkan beratnya kasus, covid-19 dibedakan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis. (PDPI dkk., 2020)

1. Tanpa gejala. Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala.
2. Ringan. Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, fatigue, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, hilang pembau (anosmia) atau hilang perasa (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Pasien usia tua dan immunocompromised gejala atipikal seperti fatigue, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam.
3. Sedang/Moderat. Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk  $SpO_2 > 93\%$  dengan udara ruangan atau anak-anak: pasien dengan tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas + napas

cepat dan/atau tarikan dinding dada) dan tidak ada tanda pneumonia berat). Kriteria napas cepat: usia 5 tahun,  $\geq 30$ x/menit.

4. Berat/Pneumonia Berat. Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas  $> 30$  x/menit, distres pernapasan berat, atau SpO<sub>2</sub>  $< 93\%$  pada udara ruangan, atau pada pasien anak: pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas), ditambah setidaknya satu dari berikut ini:

- sianosis sentral atau SpO<sub>2</sub> 5 tahun,  $\geq 30$ x/menit.
- distres pernapasan berat (seperti napas cepat, grunting, tarikan dinding dada yang sangat berat);
- tanda bahaya umum: ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang.
- Napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea: usia 5 tahun,  $\geq 30$ x/menit.

5. Kritis Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis

## **Pemeriksaan PCR SWAB**

1. Pengambilan swab di hari ke-1 dan 2 untuk penegakan diagnosis
2. Pemeriksaan PCR untuk seorang pasien maksimal hanya dilakukan sebanyak tiga kali, bila pemeriksaan di hari pertama sudah positif, tidak perlu lagi pemeriksaan di hari kedua, Apabila pemeriksaan di hari pertama negatif, maka diperlukan pemeriksaan di hari berikutnya (hari kedua).
3. Untuk kasus tanpa gejala, ringan, dan sedang tidak perlu dilakukan pemeriksaan PCR untuk follow-up. Pemeriksaan follow-up hanya dilakukan pada pasien yang berat.
4. Bila terjadi perbaikan klinis, maka untuk follow-up pasien dengan gejala berat/kritis, dilakukan pengambilan swab 1 kali yaitu pada hari ke-7 untuk menilai kesembuhan.
5. Untuk pasien yang dirawat inap, pemeriksaan PCR hanya dilakukan sebanyak maksimal tiga kali. Untuk follow-up, dapat dilakukan setelah sepuluh hari dari pengambilan swab yang positif.
6. Bila setelah klinis membaik, bebas demam selama tiga hari dan pada follow-up PCR menunjukkan hasil yang positif, harus dilihat hasil Cycle Threshold (CT) value. Hasil CT value yang  $> 30$  menunjukkan yang terdeteksi adalah fragmen/partikel dari virus.

Sehingga, dapat dikatakan bahwa kondisi pasien tidak infeksius (tidak menular) (PDPI dkk., 2020)

## **II.2.5 Lama perawatan**

Kriteria selesai isolasi, sembuh dan pemulangan

### **a. Kriteria Selesai Isolasi:**

Kriteria pasien konfirmasi yang dinyatakan selesai isolasi, sebagai berikut:

- a. Kasus konfirmasi tanpa gejala (asimptomatik). Pasien konfirmasi asimptomatik tidak dilakukan pemeriksaan follow up RT-PCR. Dinyatakan selesai isolasi apabila sudah menjalani isolasi mandiri selama 10 hari sejak pengambilan spesimen diagnosis konfirmasi.
- b. Kasus konfirmasi dengan gejala ringan dan gejala sedang  
Pasien konfirmasi dengan gejala ringan dan gejala sedang tidak dilakukan pemeriksaan follow up RT-PCR. Dinyatakan selesai isolasi harus dihitung 10 hari sejak tanggal onset dengan ditambah minimal 3 hari setelah tidak lagi menunjukkan gejala demam dan gangguan pernapasan.
- c. Kasus konfirmasi dengan gejala berat/kritis yang dirawat di rumah sakit



1. Kasus konfirmasi dengan gejala berat/kritis yang dirawat di rumah sakit dinyatakan selesai isolasi apabila telah mendapatkan hasil pemeriksaan follow up RT-PCR 1 kali negatif ditambah minimal 3 hari tidak lagi menunjukkan gejala demam dan gangguan pernapasan.
2. Dalam hal pemeriksaan follow up RT-PCR tidak dapat dilakukan, maka pasien kasus konfirmasi dengan gejala berat/kritis yang dirawat di rumah sakit yang sudah menjalani isolasi selama 10 hari sejak onset dengan ditambah minimal 3 hari tidak lagi menunjukkan gejala demam dan gangguan pernapasan, dinyatakan selesai isolasi, dan dapat dialihrawat non isolasi atau dipulangkan.

Sebagai contoh:

- Jika seorang pasien memiliki gejala selama 2 hari, maka pasien dapat keluar dari ruang isolasi setelah 10 hari + 3 hari = 13 hari dari tanggal pertama kali muncul gejala atau onset gejala
- Jika seorang pasien dengan gejala selama 14 hari, maka pasien dapat keluar dari ruang isolasi setelah 14 hari + 3 hari = 17 hari setelah tanggal pertama kali onset gejala

- Jika seorang pasien dengan gejala selama 30 hari, maka pasien dapat keluar ruang isolasi setelah 30 hari + 3 hari = 33 hari setelah tanggal pertama kali onset gejala

**b. Kriteria Sembuh:**

Pasien konfirmasi tanpa gejala, gejala ringan, gejala sedang, dan gejala berat/kritis dinyatakan sembuh apabila telah memenuhi kriteria selesai isolasi dan dikeluarkan surat pernyataan selesai pemantauan, berdasarkan penilaian dokter di fasilitas pelayanan kesehatan tempat dilakukan pemantauan atau oleh DPJP. Pasien konfirmasi dengan gejala berat/kritis dimungkinkan memiliki hasil pemeriksaan follow up RT-PCR persisten positif, karena pemeriksaan RT-PCR masih dapat mendeteksi bagian tubuh virus covid-19 walaupun virus sudah tidak aktif lagi (tidak menularkan lagi). Terhadap pasien tersebut, maka penentuan sembuh berdasarkan hasil assessmen yang dilakukan oleh DPJP.

**c. Kriteria pemulangan**

Pasien dapat dipulangkan dari perawatan di rumah sakit, bila memenuhi kriteria selesai isolasi dan memenuhi kriteria klinis sebagai berikut:

1. Hasil kajian klinis menyeluruh termasuk diantaranya gambaran radiologis menunjukkan perbaikan, pemeriksaan darah

menunjukkan perbaikan, yang dilakukan oleh DPJP menyatakan pasien diperbolehkan untuk pulang.

2. Tidak ada tindakan/perawatan yang dibutuhkan oleh pasien, baik terkait sakit covid-19 ataupun masalah kesehatan lain yang dialami pasien.

### **II.3. Hubungan Inflamasi dengan SARS-CoV-2 dan Gejala Depresi**

Respon imun sistemik dan jaringan berkontribusi pada patofisiologi berbagai penyakit neuropsikiatri melalui modifikasi lingkungan neurokimia, transmisi sinaptik dan plastisitas, sintesis dan sekresi faktor neurotropik, neurogenesis, dan penghubung otak. Dalam konteks ini, gangguan depresi mayor adalah salah satu gangguan neuropsikiatri yang paling sering dikaitkan dengan cedera inflamasi pada otak. Banyak bukti yang mengaitkan gejala depresi dengan faktor proinflamasi (Steardo et al., 2020)

IL-6 adalah sitokin dengan fungsi pleotropik mulai dari hematopoiesis pada regulasi metabolik hingga inflamasi, autoimunitas dan respon fase akut. IL-6 memodulasi pertahanan host melalui sejumlah mekanisme stimulasi kekebalan kontrol monosit dan diferensiasinya menjadi makrofag (Chomarat et al., 2000), modulasi diferensiasi sel B yang bergantung pada antigen, peningkatan produksi IgG oleh sel B (Valentine et al., 2019), dan

respons Th2 dengan menghambat polarisasi Th1 (Serrano-Castro et al., 2020) Beberapa penelitian mengungkapkan korelasi yang kuat antara kadar IL-6 dalam serum dan kegagalan pernapasan yang akan datang (Liang et al., 2020; Tanaka et al., 2014) Hal ini menunjukkan, bahwa bahkan kadar IL-6 yang cukup tinggi di atas 80 pg/ml sudah cukup untuk mengidentifikasi pasien yang terinfeksi Covid-19 dengan risiko tinggi gagal napas (Herold, 2020).

Pada SARS-CoV-2 langkah awal dalam infeksi virus diungkapkan oleh struktur kristal dari domain pengikat reseptor spike SARS-CoV-2 (Lan et al., 2020), yang seperti halnya SARS-CoV mengikat ke reseptor sel inang ACE2. SARS-CoV-2 menyebabkan konversi ACE2 yang tidak seimbang sehingga mempengaruhi sinyal sitokin proinflamasi yang dimediasi oleh sumbu reseptor angiotensin. (Gubernatorova et al., 2020). IL-6 dihasilkan sebagai respons terhadap faktor stres lingkungan seperti infeksi dan kerusakan jaringan. Ekspresi ini memicu sinyal alarm dan mengaktifkan mekanisme pertahanan tubuh terhadap stres. Menghentikan sumber stres dari host diikuti dengan penghentian aktivasi yang dimediasi IL-6 (Dinan & Dinan, 2009; Gubernatorova et al., 2020) Banyak bukti yang menunjukkan bahwa perubahan kadar IL-6, baik di plasma maupun di otak, berimplikasi pada munculnya depresi. IL-6 bertindak sebagai mediator proinflamasi, yang mendorong sintesis dan sekresi faktor inflamasi tambahan

dan protein fase akut oleh astrosit dan mikroglia (Brites & Fernandes, 2015; Dinan & Dinan, 2009) Jadi IL-6, bersama dengan TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ , dapat dianggap sebagai salah satu pengatur utama respon kekebalan di otak yang terkait dengan patogen (termasuk virus dan komponennya), neurotransmitter dan pembawa pesan proinflamasi (Brites & Fernandes, 2015; Guo et al., 2020; Merad & Martin, 2020) bahkan pada kasus ringan SARS-CoV-2 dapat menyebabkan hipoksia yang memicu aktivitas sel glia yang mengatur ekspresi gen inflamasi. Sitokin proinflamasi (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) mempengaruhi metabolisme monoamine seperti dopamin, serotonin, dan norepinefrin. Ketiga neurotransmitter ini berkaitan dengan depresi. (Otte et al., 2016; Setiadji, 2012)

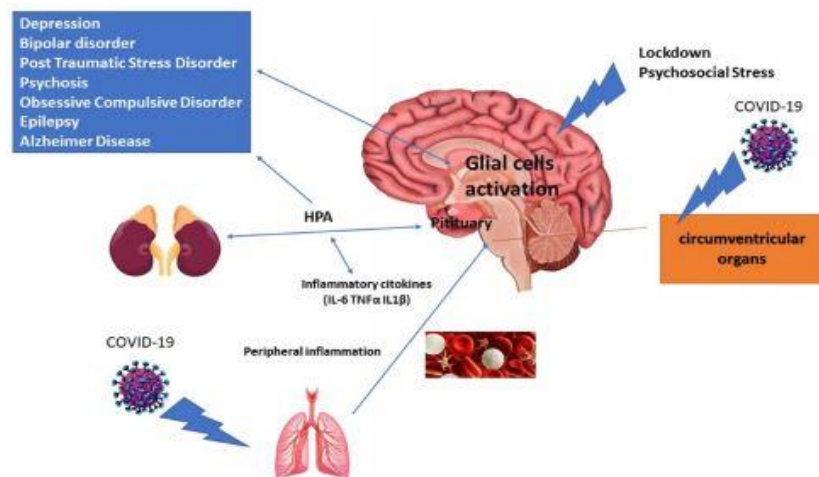
SARS-CoV-2 menggunakan enzim furin dari inangnya untuk mereplikasi protein virus. furin berlimpah di saluran pernapasan dan ditemukan di seluruh tubuh. ACE2, penting untuk virulensi SARS-CoV-2, diekspresikan di saluran pernapasan bagian atas dan bawah, terutama pada sel epitel alveolar paru, sel endotel arteri dan vena, serta enterosit usus kecil, sel epitel di ginjal. Ekspresi ACE2 juga terdeteksi di jantung, pankreas, testis dan otak (Hamming et al., 2004) Menariknya, ekspresi ACE2 bukan hanya di saluran pernapasan bagian atas (Hamming et al., 2004; Liang et al., 2020) tetapi SARS-CoV-2 juga secara langsung menginfeksi makrofag CD169<sup>+</sup> penghuni jaringan yang mengekspresikan ACE2

di limpa dan kelenjar getah bening, menyebabkan penipisan folikel getah bening, atrofi nodul limpa, hiperplasia histiosit dan reduksi lymfosit (chen et al., 2020).

Enzim furin yang digunakan oleh SARS-CoV-2 juga la digunakan oleh virus-virus lainnya, termasuk HIV, influenza, demam berdarah dan Ebola untuk memasuki sel. Sebaliknya, molekul pembelahan yang digunakan oleh SARS-CoV jauh lebih jarang dan tidak efektif.(Lei et al., 2018; Wong et al., 2004) Setelah replikasi, perakitan, dan pelepasan virus, sel yang terinfeksi dapat mengalami apoptosis atau nekrosis, memicu respons inflamasi dengan produksi sitokin proinflamasi dan aktivasi makrofag dan sel Th1, serta produksi IFN- $\gamma$ , IL-17A, IL-21 , dan IL-22 oleh neutrofil, sel Th17 dan CD8<sup>+</sup>. Pada gilirannya, infeksi SARS-CoV-2 dari sel kekebalan yang direkrut dapat meningkatkan apoptosisnya dan memperburuk (C. Wu et al., 2020) Pada akhirnya, dapat menyebabkan kondisi yang mengancam jiwa pada beberapa pasien, seperti sindrom gangguan pernapasan, badai sitokin, dan lainnya (Gubernatorova et al., 2020; Ponti et al., 2020)

Dampak infeksi SARS-COV-2 pada otak dikaitkan dengan stres fisik dan psikologis yang berlebihan yang merangsang HPA aksis sehingga semakin memperburuk status peradangan saraf (Steardo et al., 2020; Young et al., 2004) Bukti biokimia dari keterlibatan HPA aksis di SARS pertama kali dilaporkan oleh Leow

yang mengusulkan kemungkinan hipofisitis reversibel atau kerusakan hipotalamus langsung yang dapat menyebabkan keadaan disfungsi hipotalamus-hipofisis transien (H. Li. et al., 2020) Sitokin merangsang HPA aksis akibatnya terjadi peningkatan pelepasan CRH. Pada depresi terlihat peningkatan kadar CRH didalam cairan serebrospinal. Selain itu terdapat pula peningkatan mRNA (messenger ribonucleat acid) pada ventrikel hypothalamus. Tidak adanya respon ACTH terhadap CRH (Amir, 2005; Young et al., 2004)



Skema 4. Gejala neuropsikiatri dari Covid-19 (Steardo et al., 2020)

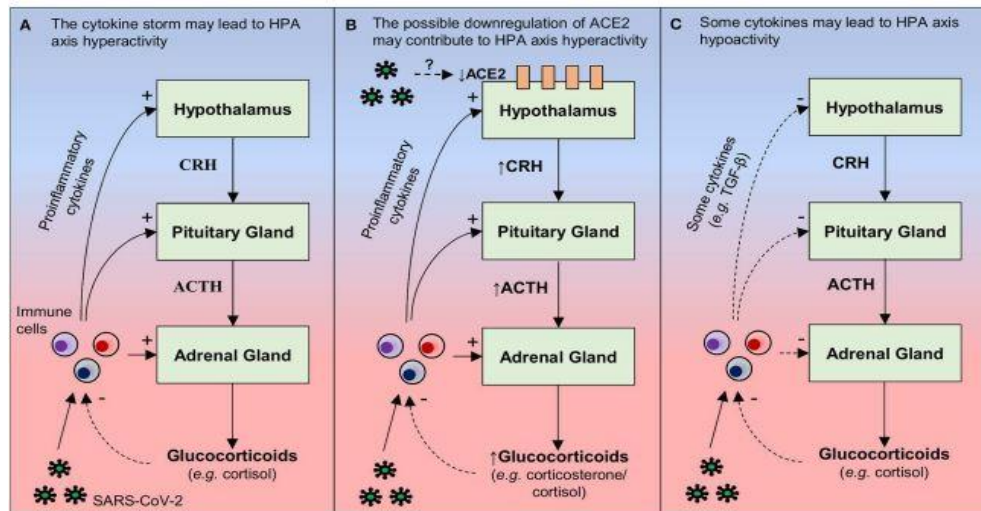
Aktivasi HPA aksis telah diamati selama patologi yang melibatkan proses kekebalan/ inflamasi, termasuk infeksi virus (Silverman et al., 2005). Aktivasi sumbu neuroendokrin ini oleh sitokin proinflamasi menyebabkan peningkatan produksi glukokortikoid, respons fisiologis yang berkontribusi untuk menghindari efek merusak dari produksi mediator inflamasi yang

berlebihan dan perekrutan sel non-spesifik tanpa afinitas atau rendah untuk memicu antigen (Morris et al., 2017) Dalam hal ini, tampaknya masuk akal untuk membayangkan keadaan hiperaktivitas sumbu HPA pada pasien yang terinfeksi, karena "badai sitokin" yang diamati pada individu ini.(Gambar 1A)

Aspek kedua yang perlu didiskusikan adalah fakta bahwa ACE2 ekspresi berlebih di CRH memproduksi neuron di inti paraventricular hipotalamus mengubah pemrosesan stres psikogenik pada tikus, menurunkan kandungan CRH di hipotalamus dan plasma kortikosteron meningkat (yaitu, aktivasi sumbu HPA kurang), serta seperti kecemasan perilaku. Infeksi SARS-CoV menurunkan ekspresi ACE2 di paru-paru dan miokardium tikus yang terinfeksi (Kuba et al., 2006). Meskipun urutan genom SARS-CoV telah ditemukan di hipotalamus manusia. Masih harus ditentukan apakah virus juga menurunkan kandungan ACE2 di wilayah otak ini. Bagaimanapun, penurunan regulasi level ACE2 hipotalamus dapat dianggap sebagai mekanisme potensial lain di mana SARS-CoV/SARS-CoV-2 menginduksi hiperaktivitas sumbu HPA dengan gangguan kejiwaan konsekuen yang diamati pada pasien ini. (Gambar 1B). Namun, peran ACE2 dalam SARS-CoV-2 patogenesis masih belum diketahui dan lebih banyak penelitian diperlukan untuk menguji mekanisme ini.



Sebaliknya, dalam sebuah penelitian yang secara prospektif menilai adanya perubahan hormonal pada 61 penderita SARS (tanpa gangguan endokrin yang sudah ada sebelumnya) 3 bulan setelah pemulihan, 24 pasien (39,3%) menunjukkan hipoaktivitas aksis HPA terlambat, dengan hipokortisolisme (Leow et al., 2005). Karena "badai sitokin" terlihat pada fase akut SARS, peningkatan kadar sitokin tidak mungkin terjadi akibat hipofungsi sumbu HPA. Meskipun sitokin proinflamasi secara klasik meningkatkan aktivitas sumbu HPA (yaitu, mekanisme regulasi turun dari respons inflamasi), dalam beberapa kondisi, TNF- $\alpha$  dan transformasi faktor pertumbuhan beta (TGF- $\beta$ ) dapat menyebabkan hipoaktivitas sumbu HPA (Morris et al., 2017; Serrano-Castro et al., 2020). Oleh karena itu, ada kemungkinan bahwa beberapa sitokin yang meningkat pada pasien SARS memainkan peran penyebab dalam hipokortisolisme terkait SARS. Karena hiperaktif dan hipoaktivitas sumbu HPA dikaitkan dengan depresi, (Leow et al., 2005; Raony et al., 2020) hipokortisolisme juga dapat dikaitkan dengan gejala depresi yang dapat terjadi pada penderita SARS. Selain itu, karena kesamaan antara SARS-CoV-2 dan SARS-CoV, kemungkinan mekanisme ini terlibat dalam hipoaktivitas HPA aksis juga dapat diamati pada Covid-19 (Gambar 1C)



Skema 5. Mekanisme hipotetis di mana SARS-CoV-2 dapat menyebabkan perubahan aktivitas HPA aksis (Raony et al., 2020)

#### II.4. HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*)

Pada penelitian ini, skala yang digunakan untuk menentukan berat ringannya depresi adalah skala *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS).

*Hamilton Depression Rating Scale* merupakan instrumen untuk mengukur derajat depresi pada anak-anak maupun orang dewasa. HDRS dikembangkan oleh Max Hamilton sejak tahun 1960, skala ini terdiri dari pertanyaan pilihan ganda yang menggambarkan : perasaan depresi, perasaan bersalah, keinginan bunuh diri, insomnia, gangguan pekerjaan dan kegiatan sehari-hari, keterlambatan dalam berpikir dan berbicara, kegelisahan, kecemasan (psikis dan somatik), gejala somatik (umum,

pencernaan), gejala genital, hipokondriasis, kehilangan berat badan, pemahaman diri. (Istriana et al., 2013; Mario et al., 2012)

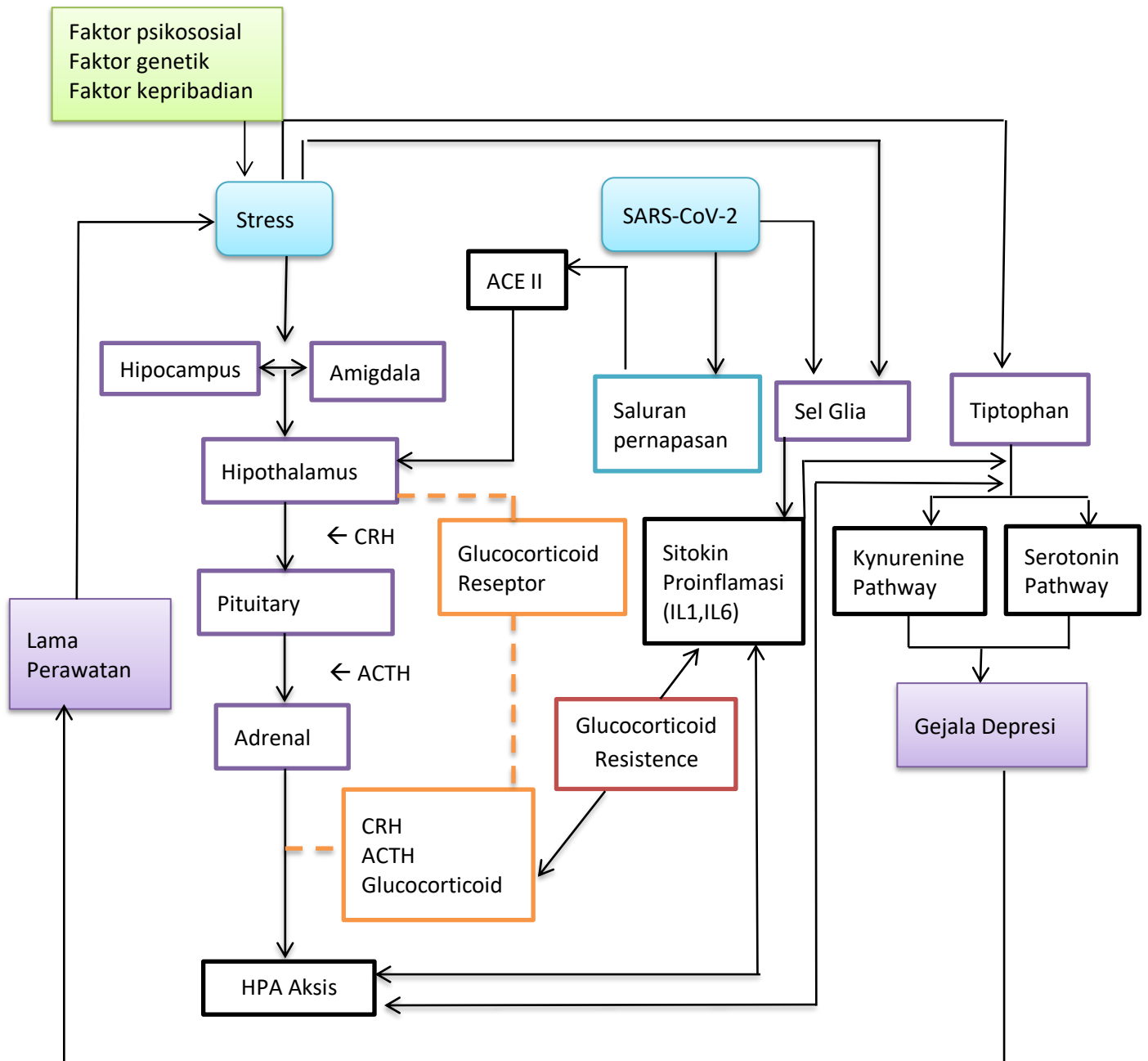
Skor *Hamilton Depression Rating Scale for depression* (HDRS) terdiri dari 21 kelompok gejala yang masing-masing dirinci lagi dengan gejala-gejala yang spesifik. Total nilai dikelompokkan ke dalam kategori:

- Normal : 0 – 7
- Depresi ringan : 8 – 13
- Depresi sedang : 14 – 18
- Depresi berat : 19 – 22
- Depresi sangat berat  $\geq$  23

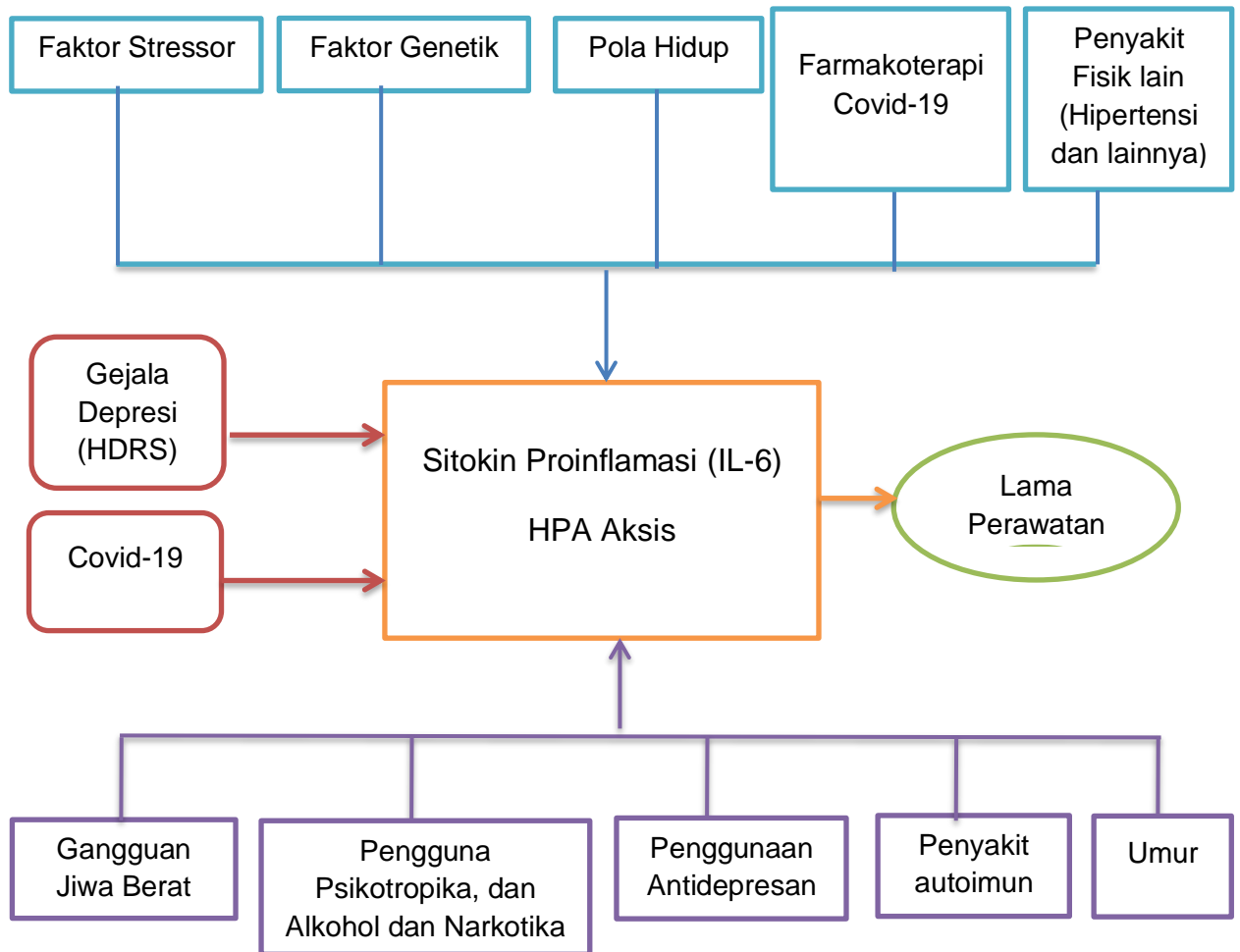
### BAB III

## KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

### III.1. Kerangka Teori



### III.2. Kerangka Konsep



#### Keterangan

- |  |                     |                                       |                              |
|--|---------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| <span style="border: 1px solid red; display: inline-block; width: 20px; height: 10px; vertical-align: middle;"></span>                       | Variabel Bebas      | <span style="color: red;">→</span>    | Hubungan Variabel Bebas      |
| <span style="border: 1px solid blue; display: inline-block; width: 20px; height: 10px; vertical-align: middle;"></span>                      | Variabel Perancu    | <span style="color: blue;">→</span>   | Hubungan Variabel Perancu    |
| <span style="border: 1px solid purple; display: inline-block; width: 20px; height: 10px; vertical-align: middle;"></span>                    | Variabel Kendali    | <span style="color: purple;">→</span> | Hubungan Variabel Kendali    |
| <span style="border: 1px solid orange; display: inline-block; width: 20px; height: 10px; vertical-align: middle;"></span>                    | Variabel Antara     | <span style="color: orange;">→</span> | Hubungan Variabel Antara     |
| <span style="border: 1px solid green; border-radius: 50%; display: inline-block; width: 20px; height: 10px; vertical-align: middle;"></span> | Variabel Tergantung | <span style="color: green;">→</span>  | Hubungan Variabel Tergantung |