

# **KARYA AKHIR**

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-6 (IL-6), D-DIMER DAN  
FAKTOR KOAGULASI TERHADAP DERAJAT COVID-19  
DAN KOMORBID PADA PASIEN COVID-19 YANG DIRAWAT  
DI RUMAH SAKIT DAN BERAKHIR DENGAN KEMATIAN**

*ANALYSIS OF INTERLEUKIN-6 (IL-6), D-DIMER, AND  
COAGULATION FACTORS LEVELS ON THE COVID-19  
DEGREE AND COVID-19 PATIENTS WITH COMORBID THAT  
GET TREATMENT IN THE HOSPITAL AND ENDED UP WITH  
DEATH*



**NATALIA WIDJAYA**

**C095 181 001**

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

**KARYA AKHIR (TESIS)**

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-6 (IL-6), D-DIMER  
DAN FAKTOR KOAGULASI TERHADAP DERAJAT  
COVID-19 DAN KOMORBID PADA PASIEN COVID-  
19 YANG DIRAWAT DI RUMAH SAKIT DAN  
BERAKHIR DENGAN KEMATIAN**

*ANALYSIS OF INTERLEUKIN-6 (IL-6), D-DIMER, AND  
COAGULATION FACTORS LEVELS ON THE COVID-19  
DEGREE AND COVID-19 PATIENTS WITH COMORBID THAT  
GET TREATMENT IN THE HOSPITAL AND ENDED UP WITH  
DEATH*

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

Program Studi  
Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal

Disusun dan diajukan oleh

**NATALIA WIDJAYA  
(C095181001)**

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

**LEMBAR PENGESAHAN (KARYA AKHIR)**  
**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-6 (IL-6), D-DIMER DAN**  
**FAKTOR KOAGULASI TERHADAP DERAJAT COVID-19**  
**DAN KOMORBID PADA PASIEN COVID-19 YANG DIRAWAT**  
**DI RUMAH SAKIT DAN BERAKHIR DENGAN KEMATIAN**

Disusun dan diajukan oleh:

**NATALIA WIDJAYA**

Nomor pokok : C095181001

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

Pada tanggal 04 Juli 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

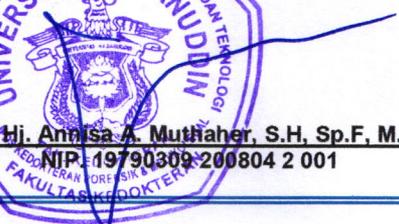
Pembimbing Pendamping,

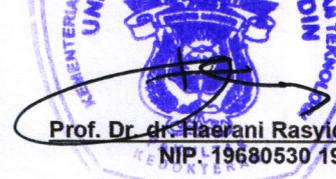
  
Dr. dr. Gatot S. Lawrence, Sp.PA(K), Sp.F, DFM,  
MSc FESC  
NIP. 19600411 199002 1 001

  
Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil, Sp.PA(K), DFM  
NIP. 19670429 199202 2 002

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

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

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

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

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : NATALIA WIDJAYA

Nomor Pokok : C095181001

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Forensik dan  
Medikolegal, Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya, bahwa karya akhir saya yang berjudul:

**“ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-6 (IL-6), D-DIMER DAN  
FAKTOR KOAGULASI TERHADAP DERAJAT COVID-19  
DAN KOMORBID PADA PASIEN COVID-19 YANG DIRAWAT  
DI RUMAH SAKIT DAN BERAKHIR DENGAN KEMATIAN”**

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

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

Makassar, 03 Juli 2022

Yang menyatakan,



(Natalia Widjaya)

## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan limpahan kasih karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir (tesis) ini dengan baik. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat yang harus dipenuhi untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Forensik dan Medikolegal.

Penulis menyadari bahwa Tesis ini masih belum sempurna dan masih memiliki banyak kekurangan. Oleh sebab itu, penulis dengan segala kerendahan hati sangat mengharapkan masukan dan koreksi dari berbagai pihak. Penulis juga menyadari bahwa Tesis ini dapat terselesaikan karena adanya bantuan dan partisipasi dari berbagai pihak, oleh karenanya ada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Dr. dr. Gatot S. Lawrence, Sp.PA(K), Sp.F, DFM, M.Sc., FESC** sebagai Pembimbing Pertama dalam penelitian ini dan untuk semua bimbingan, perhatian, usaha dan dorongannya selama proses penelitian ini sehingga dapat diselesaikan dengan baik.
2. **Dr. dr. Rina Masadah, M.Phill, Sp.PA(K)** sebagai Pembimbing ke-dua yang telah bersedia meluangkan waktu ditengah padatnya kesibukan untuk memberikan arahan, masukan, dan bimbingan kepada penulis sehingga tesis ini dapat disusun dengan memuaskan.
3. **dr. Joko Hendaro, M. Biomed, Ph.D** yang telah bersedia memberikan arahan, masukan, dan bimbingan untuk metodologi penelitian dan analisa statistik kepada penulis dalam penelitian ini.
4. **dr. Gunawan Arsyadi, Sp.PA(K), Sp.F, dr. Djumadi Achmad, Sp.PA(K), Sp.F, dan dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, SpPA(K), Sp.S** sebagai Anggota Tim Penilai yang telah banyak memberikan saran dan bimbingan sejak masa penelitian hingga seminar akhir penelitian ini terlaksana.

5. **dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA, DFM** (Ketua Departemen Ilmu Forensik dan Medikolegal) dan **dr. Afriani Early, Sp.FM, S.H.** (Sekretaris Departemen Ilmu Forensik dan Medikolegal) yang telah memberikan arahan, membimbing, mengajar, dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
6. **Dr. dr. Hj. Annisa A. Muthaher, S.H., Sp.F, M.Kes.** (Ketua Program Studi Ilmu Forensik dan Medikolegal) selaku guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat, dan dorongan kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.
7. Seluruh staf pengajar di bagian Forensik dan Medikolegal Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin-Makassar tanpa terkecuali (khususnya **dr. Peter Sahelangi, DFM, SpOF, Dr. dr. Berti Nelwan, M.Si, SpPA(K), SpF, DFM, dr. Jerny Dase, M.Kes, S.H., SpF, dr. Denny Mathius S, M.Kes, SpF, dr. Tjiang Sari Lestari, SpFM, dr. Herri D. O. Mundung, SpFM**) yang senantiasa memberikan bimbingan dan dorongan selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan tesis ini.
8. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin-Makassar, atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Forensik dan Medikolegal Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin-Makassar.
9. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Forensik dan Medikolegal Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin-Makassar yang senantiasa memantau kelancaran pendidikan penulis.
10. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal (khususnya **dr. Indrayaty AR, dan dr. Jaury P. Sutjianto**) yang telah banyak berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan, dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini, serta **dr. Riadi, dr. Olivia Desty Sabunga, dr. Astuti dan dr. Aries Maulana** (PPDS Patologi Anatomi) yang senantiasa membantu dalam

penyusunan dan penyelesaian hasil penelitian ini. Semoga rasa persaudaraan tersebut dapat terus terjaga.

11. Pegawai Administrasi Departemen dan Prodi Forensik & Medikolegal, Ibu **Kartini** dan Ibu **Arinil Haq, S.Psi** yang senantiasa memberikan bantuan dalam pengurusan administrasi dan berkas selama penulis menjalani Pendidikan sampai pada penyusunan tesis ini.
12. Seluruh staf di Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin dan Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo yang senantiasa memberikan bantuan selama penulis melakukan penelitian di rumah sakit.
13. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi – tingginya kepada orang tua penulis, Tony, dan Heidy atas kasih sayang, kesabaran, jerih payah, dan dukungan kepada penulis. Terima kasih kepada drg. Caroline, dan drg. Raymond, saudara-saudara penulis, yang telah banyak memberikan dukungan doa dan semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Khususnya kepada suami penulis, **dr. Liu Sukirman, SpOG** dan anak penulis, **Kezia Laura Liu**, atas pengertian, pengorbanan, kesabaran, dan kasih sayang saat mendampingi penulis selama masa pendidikan.

Akhir kata, tak lupa penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya atas segala khilaf dan salah kepada semua pihak terutama guru-guru kami dan teman-teman residen selama penulis menjalani masa pendidikan sampai akhir penulisan karya akhir ini.

Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangsih bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal dimasa yang akan datang.

Makassar, 03 Juli 2022



(Natalia Widjaya)

## ABSTRAK

**Natalia Widjaya.** Analisis Kadar Interleukin-6 (IL-6), D-dimer, dan Faktor Koagulasi Terhadap Derajat Covid-19 dan Komorbid Pada Pasien Covid-19 Yang Di Rawat Di Rumah Sakit Dan Berakhir Dengan Kematian. (Dibimbing oleh **Gatot S. Lawrence** dan **Rina Masadah**)

Tingginya angka penularan dan kematian akibat infeksi virus Corona 2019 (Covid-19) masih menjadi masalah global sampai saat ini. Derajat morbiditas dan mortalitas pasien Covid-19 semakin meningkat pada pasien Covid-19 yang memiliki penyakit komorbid. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa kadar IL-6, D-dimer, dan faktor koagulasi (jumlah trombosit, PT, dan APTT) pada pasien Covid-19 yang masuk dan di rawat di Rumah Sakit terhadap mortalitas.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian retrospektif. Data umur, jenis kelamin, IL-6, D-dimer, jumlah trombosit, PT, dan APTT di peroleh dari rekam medis pasien Covid-19 yang meninggal sepanjang tahun 2021, kemudian dilakukan analisa data secara statistik dengan menggunakan uji Chi-Square..

Sebanyak 39 pasien menjadi subjek penelitian, 33 pasien (84,6%) masuk Rumah Sakit dengan derajat Covid-19 yang *severe*, dan 6 pasien (15,4%) masuk dengan derajat Covid-19 yang *non-severe*. Dan 28 pasien Covid-19 (71,8%) memiliki penyakit komorbid, dan 11 orang pasien Covid-19 (28,2%) tanpa penyakit komorbid. Perbandingan jumlah trombosit, PT, dan APTT terhadap derajat Covid-19 yang *severe* dan yang *non-severe* masing-masing memiliki *p-value* 0,69; 0,74; 0,63. Perbandingan jumlah trombosit, PT, dan APTT terhadap pasien Covid-19 yang memiliki riwayat komorbid dan tanpa riwayat komorbid masing-masing memiliki *p-value* 0,57; 0,34; 0,43. Dan perbandingan antara derajat Covid-19 terhadap ada tidaknya penyakit komorbid pada pasien Covid-19 terkait D-dimer dan IL-6 masing-masing memiliki *p-value* 0,2 dan 0,2.

Tidak ditemukan hubungan antara IL-6, D-dimer, dan faktor koagulasi (jumlah trombosit, PT, dan APTT) terhadap derajat Covid-19 dan riwayat komorbid pada pasien Covid-19, meskipun IL-6 dan D-dimer pada seluruh subjek penelitian ini tercatat meningkat.

**Kata Kunci:** APTT, Covid-19, D-dimer, IL-6, koagulasi, komorbid, meninggal, PT, trombosit

## ABSTRACT

**Natalia Widjaya.** Analysis Of Interleukin-6 (IL-6), D-Dimer, And Coagulation Factors Levels On The Covid-19 Degree And Covid-19 Patients With Comorbid That Get Treatment In The Hospital And Ended Up With Death. (Supervised by **Gatot S. Lawrence** dan **Rina Masadah**)

The high number of transmissions and deaths due to Corona virus infection 2019 (Covid-19) is still a global problem until today. The degree of morbidity and mortality of Covid-19 patients is increasing in Covid-19 patients who have comorbid diseases. This study aims to analyze the levels of IL-6, D-dimer, and coagulation factors (platelet count, PT, and APTT) in Covid-19 patients admitted and treated at the hospital for mortality.

A total of 39 patients were the subjects of the study, 33 patients (84.6%) were admitted to the hospital with a severe degree of Covid-19, and 6 patients (15.4%) were admitted with a non-severe degree of Covid-19. And 28 Covid-19 patients (71.8%) had comorbid diseases, and 11 Covid-19 patients (28.2%) without comorbid diseases. Comparison of the number of platelets, PT, and APTT to the degree of severe and non-severe Covid-19 each has a p-value of 0.69; 0.74; 0.63. Comparison of platelet counts, PT, and APTT for Covid-19 patients who have a history of comorbid and without a history of comorbid, each has a p-value of 0.57; 0.34; 0.43. And the comparison between the degree of Covid-19 and the presence or absence of comorbid disease in Covid-19 patients related to D-dimer and IL-6 has p-values of 0.2 and 0.2, respectively.

There was no relationship between IL-6, D-dimer, and coagulation factors (platelet count, PT, and APTT) on the degree of Covid-19 and a history of comorbid in Covid-19 patients, although IL-6 and D-dimer in all study subjects this has increased.

**Keywords:** APTT, coagulation, comorbid, Covid-19, death, D-dimer, IL-6, platelet, PT

## DAFTAR ISI

PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
I.1. Latar Belakang Masalah .....	1
I.2. Rumusan Masalah .....	5
I.3. Tujuan Penelitian.....	5
I.4. Hipotesis Penelitian .....	6
I.5. Manfaat Penelitian .....	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
II. 1 Corona Virus .....	7
II. 2 Corona Virus 2019 (COVID-19).....	8
II. 3 Interleukin-6 (IL-6).....	20
II. 4 Hemostasis.....	24
II. 5 Disseminated Intravascular Coagulation (DIC).....	26
II. 6 Faktor Koagulasi.....	30
II. 7 D-dimer .....	33
II. 8. Kerangka Teori.....	38

BAB III. KERANGKA KONSEP .....	39
BAB IV. METODOLOGI.....	40
IV. 1. Rancangan Penelitian .....	40
IV. 2. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	40
IV. 3. Materi Penelitian .....	40
IV. 4. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	41
IV. 5. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif .....	42
IV. 6. Cara Kerja .....	44
IV. 7. Pengolahan dan Analisa Data .....	45
IV. 8. Persetujuan Penelitian .....	45
IV. 9. Alur Penelitian.....	46
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	47
V. 1. Hasil.....	47
V. 2. Pembahasan .....	59
V. 3 Keterbatasan dan Kelemahan Penelitian .....	72
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....	73
VI. 1 Kesimpulan.....	73
VI. 2 Saran .....	73
DAFTAR PUSTAKA.....	74
LAMPIRAN .....	xviii

## DAFTAR TABEL

Tabel 5.1. Karakteristik Umum.....	47
Tabel 5.2. Karakteristik Umum hasil pemeriksaan laboratorium.....	48
Tabel 5.3. Perbedaan rerata median hasil laboratorium terhadap derajat Covid-19 .....	49
Tabel 5.4. Perbedaan rerata median hasil laboratorium terhadap Komorbid .....	50
Tabel 5.5. Analisis hubungan Jenis kelamin terhadap Derajat Covid-19 dan komorbid .....	51
Tabel 5.6. Analisis hubungan umur terhadap Derajat Covid-19 dan komorbid .....	52
Tabel 5.7. Hubungan derajat Covid-19 dengan Trombosit.....	53
Tabel 5.8. Hubungan komorbid dengan Trombosit .....	54
Tabel 5.9. Hubungan derajat Covid-19 dengan PT .....	55
Tabel 5.10. Hubungan komorbid dengan PT.....	55
Tabel 5.11. Hubungan derajat Covid-19 dengan APTT .....	56
Tabel 5.12. Hubungan komorbid dengan APTT .....	57
Tabel 5.13. Hubungan Derajat Covid-19 terhadap Komorbid terkait D-dimer.....	58
Tabel 5.14. Hubungan Derajat Covid-19 terhadap komorbid terkait kadar IL-6 .....	59

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Genom, gen, dan protein dari virus corona yang berbeda.....	1
Gambar 2	Struktur morfologi SARS-CoV-2.....	7
Gambar 3	Total jumlah kasus COVID-19 di dunia sampai tanggal 30 November 2021. ....	10
Gambar 4	Replikasi virus SARS-CoV-2.....	12
Gambar 5	Badai Sitokin.....	18
Gambar 6	Classic signaling and IL-6 Trans-signaling .....	22
Gambar 7	Kriteria Diagnosis overt DIC .....	29
Gambar 8	Aktivasi sistem koagulasi yang menyebabkan pembentukan trombin.....	34
Gambar 9	Patofisiologi terbentuknya D-dimer .....	35

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Rekomendasi Persetujuan Etik .....	xviii
Lampiran 2 Daftar Subjek Penelitian .....	xix
Lampiran 3 Jenis Kelamin.....	xxi
Lampiran 4 Umur.....	xxi
Lampiran 5 Derajat Klinis Covid-19 .....	xxi
Lampiran 6 Riwayat Komorbid Pada Pasien Covid-19 .....	xxi
Lampiran 7 Karakteristik Hasil Pemeriksaan Laboratorium .....	xxi
Lampiran 8 Rerata Median Hasil Pemeriksaan Laboratorium Terhadap Derajat Covid-19.....	xxii
Lampiran 9 Rerata Median Hasil Pemeriksaan Laboratorium Terhadap Riwayat Komorbid Pada Pasien Covid-19 .....	xxiii
Lampiran 10 Hubungan Jenis Kelamin Terhadap Derajat Klinis Covid-19 .....	xxv
Lampiran 11 Hubungan Jenis Kelamin Terhadap Riwayat Komorbid Pada Pasien Covid-19.....	xxv
Lampiran 12 Hubungan Umur Terhadap Derajat Klinis Covid-19 .....	xxvi
Lampiran 13 Hubungan Umur Terhadap Riwayat Komorbid Pada Pasien Covid-19 .....	xxvii
Lampiran 14 Hubungan Jumlah Trombosit Terhadap Derajat Klinis Covid-19 .....	xxvii
Lampiran 15 Hubungan Jumlah Trombosit Terhadap Riwayat Komorbid Pada Pasien Covid-19.....	xxviii
Lampiran 16 Hubungan PT Terhadap Derajat Klinis Covid-19.....	xxix
Lampiran 17 Hubungan PT Terhadap Riwayat Komorbid Pada Pasien Covid-19 .....	xxix
Lampiran 18 Hubungan APTT Terhadap Derajat Klinis Covid-19.....	xxx
Lampiran 19 Hubungan APTT Terhadap Riwayat Komorbid Pada Pasien Covid-19 .....	xxxi
Lampiran 20 Hubungan Derajat Klinis Covid-19 Terhadap Riwayat Komorbid Pasien Covid-19 Terkait D-dimer .....	xxxii
Lampiran 21 Hubungan Derajat Klinis Covid-19 Terhadap Riwayat Komorbid Pasien Covid-19 Terkait IL-6 .....	xxxii

## DAFTAR SINGKATAN

AA	: Asam Arakidonat
ACE-2	: Angiotensin Converting Enzyme-2
ADP	: Adenosin Difosfat
Ang II	: Angiotensin II
APTT	: Activated Partial Thromboplastin Time
ARB	: Angiotensin Receptor Blocker
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
AT III	: Antitrombin III
ATP	: Adenosin Trifosfat
Covid-19	: Corona virus 2019
CRP	: C-Reactive Protein, Protein C-Reaktif
CRS	: Cytokine Release Syndrome
DD	: D-dimer
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation, Koagulasi intravaskular diseminata
DM	: Diabetes Melitus
E	: Envelope
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FDPs	: Fibrin Degradation Products
Fg	: Fibrinogen
HCoV	: Human Corona Virus
HMWK	: High Molecular Weight Kininogen
HS	: Heparan Sulfat
ICAM	: Intercellular Adhesion Molecule
IgG	: Immunoglobulin G
IL	: Interleukin
IL-6R	: Reseptor Interleukin-6
INR	: International Normalized Ratio
IP	: Induced Protein
ISTH	: International Society of Thrombosis and Haemostasis

JAK	:	Janus Kinase
M	:	Membran
MCP	:	Monosit Chemoattractant Protein
MERS-CoV	:	Middle East Respiratory Syndrome Corona Virus
MHC	:	Major-tissue Histocompatibility
MIP	:	Macrophage Inflammatory Protein
mRNA	:	Messenger Ribonucleic Acid
N	:	Nukleokapsid
NK	:	Natural Killer
ORF	:	Open Reading Frames
PAI-1	:	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PECAM	:	Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule
PK	:	Prekallikrein
PT	:	Prothrombin Time, Waktu protrombin
RAAS	:	Renin-Angiotensin Aldosteron System
RAS	:	Renin-Angiotensin System
RNA	:	Ribonucleic Acid, Asam Ribonukleat
RS	:	Rumah Sakit
RSUP	:	Rumah Sakit Umum Pendidikan
S	:	Spike
SARS	:	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV-2	:	Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2
SIRS	:	Systemic inflammatory response syndrome, Sindrom Respons Infamasi Sistemik
ssRNA	:	Single Strain Ribonucleic Acid, RNA berantai tunggal
STAT	:	Signal Transducer and Activator of Transcription
TAT	:	Thrombin-Antithrombin
TF	:	Tissue Factor
TFPI	:	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TLR	:	Toll Like Receptor
TM	:	Trombomodulin
TNF- $\alpha$	:	Tumor Necrosis Factor-Alpha

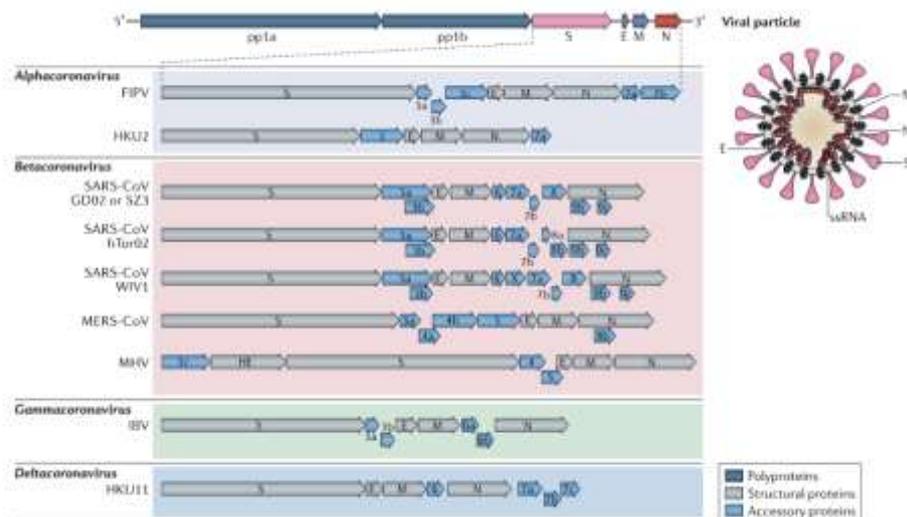
tPA	:	Tissue Plasminogen Activator
VEGF	:	Vascular Endothelial Growth Factor
VTE	:	Venous Thromboembolism
vWF	:	von Willebrand
WHO	:	World Health Organization

## BAB I. PENDAHULUAN

### I.1. Latar Belakang Masalah

Penyakit Corona virus 2019 (Covid-19) adalah sindrom klinis yang disebabkan oleh virus RNA mutan bernama *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2* (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2, adalah beta-coronavirus yang mirip dengan dua virus corona lainnya yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) yang menjadi epidemi di tahun 2003 dengan 8000 kasus di 26 negara dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) yang menginfeksi 2000 orang di 27 negara dan 4 belahan benua pada tahun 2012. (Khailany, Safdar and Ozaslan, 2020), (Donnelly *et al.*, 2019)

Virus SARS dan MERS juga menyebabkan infeksi saluran pernapasan manusia yang bervariasi dari flu ringan hingga sindrom gangguan pernapasan parah sampai mematikan selama dua dekade terakhir. (Soy *et al.*, 2020) Manifestasi klinis utama dari penyakit Covid-19 adalah pernapasan termasuk gejala saluran pernapasan atas dan bawah tetapi sistem lain seperti saluran pencernaan, kaskade koagulasi, pembuluh darah dan sistem saraf pusat umumnya terlibat. (N. Zhu *et al.*, 2020)



Gambar 1 Genom, gen, dan protein dari virus corona yang berbeda  
Sumber: Cui, J., Li, F. and Shi, Z. L. (2019) 'Origin and evolution of pathogenic coronaviruses', *Nature Reviews Microbiology*.

SARS-CoV-2 menyebar terutama melalui kontak langsung melalui tetesan air liur atau keluarnya cairan dari saluran pernapasan, saat orang yang terinfeksi batuk atau bersin. Setelah mengikat reseptor permukaan sel *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE-2) oleh lonjakan glikoprotein, ia memasuki sitoplasma sel, di mana ia melepaskan genom RNA dan bereplikasi, menghasilkan pembentukan partikel virus baru. Kemudian, sel tersebut hancur dan virus menyebar ke sel lain. Meskipun Covid-19 terutama menyebabkan infeksi saluran pernapasan bagian bawah yang berupa batuk, demam, dispnea, dan kelesuan, Covid-19 juga dapat menyebabkan komplikasi kardiovaskular dan sistem kekebalan seperti kegagalan organ tunggal atau multi-organ dan koagulasi intravaskular diseminata (DIC). (Eljilany and Elzouki, 2020)

Fase awal respons virus berlangsung 7 hingga 10 hari setelah timbulnya gejala yang ditandai dengan replikasi virus yang cepat diikuti oleh fase respons inflamasi yang didorong oleh respons imun bawaan dan adaptif terhadap virus. (Lescure *et al.*, 2020) Pada beberapa pasien, aktivasi ini menjadi begitu masif sehingga berkembang menjadi “badai sitokin”, yang mengakibatkan infiltrasi berbagai sel imun seperti makrofag, neutrofil, dan sel T dari peredaran ke tempat infeksi dengan efek merusak pada jaringan manusia akibat destabilisasi sel endotel ke interaksi sel, kerusakan penghalang pembuluh darah, kerusakan kapiler, kerusakan alveolar difus, kegagalan multiorgan, dan akhirnya kematian. (Soy *et al.*, 2020)

Tiga dari sitokin pro-inflamasi terpenting respon imun bawaan adalah interleukin-1 (IL-1), *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), dan interleukin-6 (IL-6). (Soy *et al.*, 2020) (Ragab *et al.*, 2020) Seluruh proses patologis ini berkontribusi pada permeabilitas vaskular, kebocoran plasma, dan DIC, sehingga menyebabkan kerusakan paru dan ARDS, serta kegagalan multi-organ. (Eljilany and Elzouki, 2020) Kondisi yang mengancam jiwa ini menjadi salah satu penyebab utama kematian pasien Covid-19. (Soy *et al.*, 2020)

Beberapa faktor yang turut mempengaruhi cepatnya penularan dan memperburuk prognosa Covid-19 terkait dengan jenis kelamin dan usia lanjut, pasien dengan sistem imun yang rendah serta pasien yang memiliki komorbid. (Klein *et al.*, 2020), (S. J. Kang and Jung, 2020) Penyakit komorbid terbanyak pada pasien Covid-19 yang dirawat di Rumah Sakit adalah hipertensi, diabetes, penyakit jantung, penyakit paru kronis, penyakit ginjal kronis, keganasan, dan penyakit hati kronis. (Wiersinga *et al.*, 2020)

Epidemi Covid-19 dimulai dari kota Wuhan di China menjelang akhir Desember 2019 dan sejak itu menyebar dengan cepat ke Thailand, Jepang, Korea Selatan, Singapura, dan Iran pada awal tahun 2020. Penyebarannya yang sangat cepat ke seluruh dunia termasuk Spanyol, Italia, Amerika Serikat, Saudi Arabia, Inggris, Australia dan Indonesia membuat Direktur Jenderal WHO menyatakan wabah Covid-19 sebagai “pandemi” pada 12 Maret 2020. (Yüce, Filiztekin and Özkaya, 2021) Saat ini total kasus Covid-19 diseluruh dunia sudah mencapai 539 juta kasus dan 6,3 juta kematian, dan angka ini masih terus bertambah setiap hari. Oleh karena itu, sangat dibutuhkan tes diagnostik yang andal khusus untuk memastikan kasus yang dicurigai, skrining pasien, dan surveilans virus.

Karena penularan SARS-CoV-2 yang cepat, peran pengujian diagnostik bergantung pada jenis pengujian yang tersedia, sumber daya yang diperlukan untuk pengujian, dan waktu untuk memperoleh hasil. Dengan kata lain, identifikasi cepat kasus yang dicurigai tetap menjadi prioritas untuk mencegah penyebaran nosokomial dengan penularan komunitas berikutnya. (Younes *et al.*, 2020) Penerapan uji diagnostik Covid-19 sangat bervariasi di seluruh dunia.

Parameter laboratorium yang paling sering terganggu antara lain waktu protrombin (PT) yang memanjang dan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (APTT). Hal ini kemudian diikuti oleh penurunan kadar keduanya karena konsumsi koagulopati, peningkatan

fibrinogen, peningkatan jumlah trombosit, peningkatan kadar D-dimer, dan peningkatan Protein C-Reaktif.(Eljilany and Elzouki, 2020)(Ji *et al.*, 2020) D-dimer adalah produk degradasi fibrin yang meningkat pada kejadian trombotik, menunjukkan fibrinolisis. Nilai D-dimer yang meningkat berkontribusi pada prognosis yang buruk dan kematian yang tinggi pada pasien. Nilai D-Dimer yang begitu tinggi dapat dikaitkan dengan aktivasi kaskade koagulasi Sekunder untuk Sindrom Respons Inflamasi Sistemik (SIRS) pada pasien COVID-19.(Eljilany and Elzouki, 2020)

Pada tahap akhir trombolitik DIC, PT, APTT, fibrinogen, dan trombosit menurun karena koagulopati konsumtif. Kompleks trombin-antitrombin meningkat, begitu juga dengan produk degradasi fibrin, terutama D-dimer, ikut mengalami peningkatan. Derajat perubahan kadar menunjukkan tingkat keparahan hasil penyakit.(Eljilany and Elzouki, 2020)

Interleukin 6 (IL-6) adalah sitokin pro-inflamasi yang kuat, yang menginduksi ekspresi gen faktor jaringan dalam sel endotel dan monosit, sintesis fibrinogen, dan produksi trombosit, tanpa mempengaruhi fibrinolisis.(Ranucci *et al.*, 2020) Pada penelitian Ranucci, mengungkapkan peningkatan IL-6 terkait dengan peningkatan mortalitas pada pasien Covid-19.(Ranucci *et al.*, 2020)

Hasil otopsi pada pasien Covid-19 menunjukkan kematian diakibatkan oleh gumpalan di pembuluh kecil paru-paru, jantung, hati, dan ginjal yang menyebabkan terjadinya serangan jantung dan stroke.(Tang *et al.*, 2020) Kondisi inilah yang mendorong kami untuk menganalisis kadar IL-6, D-dimer dan faktor koagulasi (Jumlah trombosit, PT, dan APTT) terhadap derajat Covid-19 dan komorbid pada pasien yang di rawat di Rumah Sakit (RS) dan berakhir dengan kematian.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Dari latar belakang masalah di atas memberikan dasar bagi peneliti untuk merumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana hubungan kadar IL-6 pada pasien Covid-19 yang tanpa komorbid dan dengan komorbid yang meninggal?
2. Bagaimana kadar IL-6 pada pasien Covid-19 dengan komorbid yang meninggal?
3. Bagaimana kadar D-dimer pada pasien Covid-19 yang meninggal?
4. Bagaimana kadar D-dimer pada pasien Covid-19 dengan komorbid yang meninggal?
5. Bagaimana kadar faktor koagulasi (Jumlah trombosit, PT, dan APTT) pada pasien Covid-19 yang meninggal?
6. Bagaimana kadar faktor koagulasi (Jumlah trombosit, PT, dan APTT) pada pasien Covid-19 dengan komorbid yang meninggal?

## **I.3. Tujuan Penelitian**

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

Menganalisis kadar IL-6, D-dimer dan faktor koagulasi (Jumlah trombosit, PT, dan APTT) pada pasien Covid-19 yang masuk dan dirawat di Rumah Sakit terhadap mortalitas.

### **I.3.2. Tujuan Khusus**

1. Menganalisis hubungan jenis kelamin terhadap Derajat Covid-19 dan terhadap riwayat komorbid.
2. Menganalisis hubungan umur terhadap Derajat Covid-19 dan terhadap riwayat komorbid.
3. Menganalisis hubungan antara faktor koagulasi (Jumlah trombosit, PT, dan APTT) terhadap Derajat Covid-19 dan terhadap riwayat komorbid.
4. Menganalisis hubungan D-dimer terhadap Derajat Covid-19 dan terhadap riwayat komorbid.

5. Menganalisis hubungan IL-6 terhadap Derajat Covid-19 dan terhadap riwayat komorbid.

#### **I.4. Hipotesis Penelitian**

Jumlah trombosit yang semakin rendah dan disertai dengan peningkatan kadar IL-6, D-dimer dan faktor koagulasi, PT, dan APTT yang semakin tinggi pada pasien Covid-19 maka akan memperberat prognosis pasien Covid-19 dan akan memperbesar mortalitas.

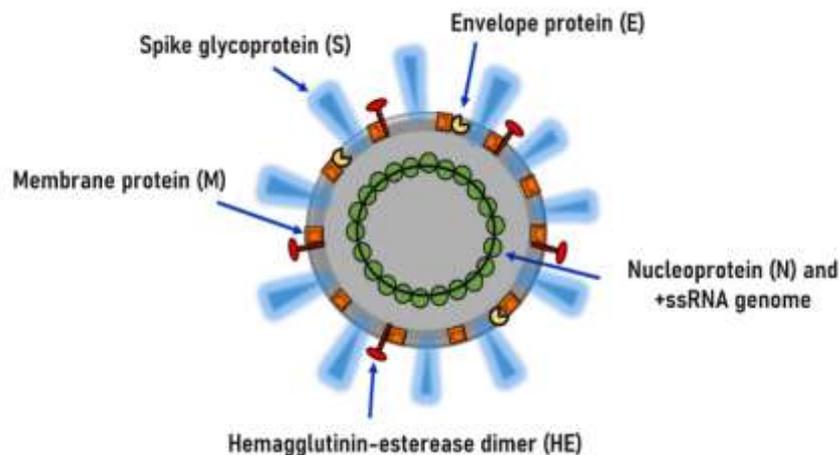
#### **I.5. Manfaat Penelitian**

1. Memberikan konfirmasi ilmiah hubungan antara IL-6, D-dimer dan faktor koagulasi (Jumlah trombosit, PT, dan APTT) dengan pasien Covid-19 yang memiliki komorbid dengan yang tanpa komorbid yang meninggal.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama terhadap kasus kematian dengan Covid-19.
3. Dapat digunakan sebagai acuan bagi pemerintah untuk memandu tatalaksana serta kebijakan regulasi pada pasien Covid-19.

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### II. 1 Corona Virus

Corona virus adalah anggota subfamili Corona-virinae dalam famili Coronaviridae dan ordo Nidovirales (Komite Internasional untuk Taksonomi Virus). Subfamili ini terdiri dari empat genera (Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, dan Deltacoronavirus) berdasarkan hubungan filogenetik dan struktur genomiknya.(Cui, Li and Shi, 2019) Dari jumlah tersebut hanya alfacoronavirus dan betacoronavirus yang diketahui menyebabkan penyakit pada manusia. Coronavirus dinamakan demikian karena terlihat seperti lingkaran cahaya (dikenal sebagai korona) jika dilihat di bawah mikroskop elektron. Virus berselubung berbentuk bola ini memiliki diameter 100–160 nm, panjang 27-32 kilobase dan mengandung *positive-sense* RNA berantai tunggal (ssRNA). Coronavirus memiliki genom virus terbesar yang diketahui dan dapat berisi hingga 10 *Open Reading Frames* (ORF).(Poon *et al.*, 2004)(Donnelly *et al.*, 2019)



Gambar 2 Struktur morfologi SARS-CoV-2

Sumber: Rosales-Mendoza, S. *et al.* (2020) 'What does plant-based vaccine technology offer to the fight against COVID-19?', *Vaccines*.

Dua pertiga terminal 5' genom mengkodekan poliprotein, pp1ab, yang selanjutnya dipecah menjadi 16 protein non-struktural yang

terlibat dalam transkripsi dan replikasi genom. Terminal 3' mengkode protein struktural, termasuk glikoprotein amplop spike (S), envelope (E), membran (M) dan nukleokapsid (N). Protein S dari SARS-CoV-2 menggunakan enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2) sebagai reseptor permukaan selnya, dan pemanfaatannya mempengaruhi tropisme virus. (Brian and Baric, 2005)

Sejak virus corona pertama diisolasi pada tahun 1937, *Human coronavirus* (HCoV) diketahui menyebabkan penyakit saluran pernapasan atas ringan pada manusia. Virus ini menyebar melalui udara dan bertanggung jawab atas sekitar 10-30% dari flu di seluruh dunia. (Donnelly *et al.*, 2019); (Poon *et al.*, 2004)

## II. 2 Corona Virus 2019 (COVID-19)

Penyakit Corona virus 2019 (Covid-19) adalah sindrom klinis yang disebabkan oleh virus RNA mutasi bernama *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2* (SARS-CoV-2). (Soy *et al.*, 2020) Asal usul SARS-CoV-2 dilacak ke kota Wuhan di provinsi Hubei, Cina, di mana sekelompok kasus pneumonia virus pertama kali terdeteksi, banyak yang berhubungan dengan Pasar Grosir Makanan Laut Huanan. China melaporkan wabah ini ke WHO pada 31 Desember 2019 dan segera setelah mengidentifikasi patogen penyebab sebagai betacoronavirus dengan homologi urutan tinggi untuk bat coronavirus (CoVs) menggunakan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) sebagai mekanisme dominan masuk sel ( Lu dkk., 2020a; Wan dkk., 2020b). Setelah limpahan zoonosis, kejadian penularan dari manusia ke manusia dikonfirmasi dengan presentasi klinis mulai dari tidak ada gejala hingga demam ringan, batuk, dan dispnea hingga badai sitokin, kegagalan pernapasan, dan kematian. SARS-CoV-2 juga terkait erat dengan SARS (secara retrospektif bernama SARS-CoV-1) dan CoVs sindrom pernapasan Timur Tengah (MERS), menyebabkan epidemi zoonosis dan wabah lokal pada tahun 2003 dan 2012, masing-masing (de Wit *et al.*, 2016). (Vabret *et al.*, 2020)

Covid-19, yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2, adalah penyakit yang menyebar melalui droplet respirasi saat kontak erat, tatap muka paling tidak selama 15 menit. Infeksi dapat disebarkan oleh pasien *carier* yang bergejala maupun yang tidak bergejala. Waktu rata-rata onset gejala dari awal paparan adalah 5 hari, dan 97.5% pasien akan menunjukkan gejala dalam waktu kurang dari 11,5 hari pertama.(Wiersinga *et al.*, 2020) Hal ini menyebabkan Covid-19 berpotensi fatal terhadap masalah kesehatan masyarakat global. Virus SARS-CoV-2 menginfeksi saluran pernapasan bagian bawah dan menyebabkan pneumonia pada manusia, dengan gejala yang tampak lebih ringan daripada infeksi SARS atau MERS (gejala yang paling umum adalah demam, batuk kering dan sesak napas), tetapi pada akhirnya menjadi penyakit mematikan berupa hiperinflamasi dan disfungsi pernapasan.(Nile *et al.*, 2020)

Infeksi dan penyakit akibat SARS-CoV-2 dapat dibagi menjadi tiga fase: I. fase asimtomatik dengan atau tanpa virus terdeteksi; II. fase gejala non-parah dengan keterlibatan saluran napas bagian atas; dan III. penyakit parah yang berpotensi mematikan dengan hipoksia, infiltrat 'ground glass' di paru-paru, dan berkembang menjadi sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dengan viral load tinggi.(Nile *et al.*, 2020) ARDS adalah penyebab utama kematian pada penyakit Covid-19, dan tampaknya menyebabkan fitur imunopatogenik serupa pada infeksi SARS-CoV dan MERS-CoV. Salah satu ciri utama ARDS adalah badai sitokin yang merupakan respons inflamasi sistemik yang tidak terkontrol yang dihasilkan dari pelepasan sitokin dan kemokin pro-inflamasi oleh sel efektor kekebalan.(Nile *et al.*, 2020)

## **II. 2. 1 Epidemiologi Covid-19**

Epidemi Covid-19 dimulai dari kota Wuhan di China menjelang akhir Desember 2019 lalu menyebar dengan cepat ke Thailand, Jepang, Korea Selatan, Singapura, dan Iran pada awal tahun 2020. Dalam waktu kurang dari tiga bulan, penyebarannya

sudah ke seluruh dunia dan Indonesia sehingga membuat Direktur Jenderal WHO menyatakan wabah Covid-19 sebagai “pandemi” pada 12 Maret 2020.(Yüce, Filiztekin and Özkaya, 2021)

Pada akhir bulan November 2021, penyakit Covid-19 telah menginfeksi lebih dari 259.626.000 jiwa dan jumlah kematian sebanyak 5.177.134 di seluruh dunia. Di Indonesia tercatat 4.250.394 kasus infeksi dan 144.009 kematian yang diakibatkan oleh Covid-19, dan angka ini masih terus bertambah setiap hari. Pada pertengahan Juni 2022, total kasus Covid-19 diseluruh dunia sudah mencapai 539 juta kasus dan 6,3 juta kematian, sedangkan di Indonesia telah tercatat 6 juta kasus infeksi dan 157 ribu kematian yang diakibatkan oleh Covid-19, dan angka ini masih terus bertambah setiap hari.

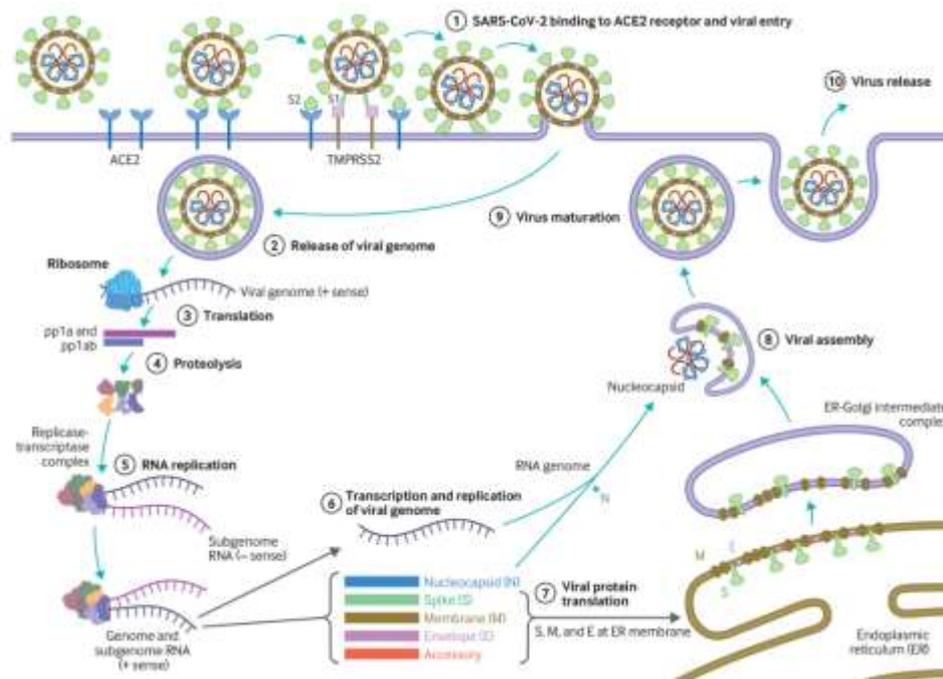


Gambar 3 Total jumlah kasus COVID-19 di dunia sampai tanggal 30 November 2021. Sumber: Google

Seiring berlalunya waktu, vaksin dan obat-obatan gencar di teliti dan dikembangkan diseluruh dunia, sehingga angka kesakitan dan kematian bisa ditekan dan dikendalikan dengan harapan pandemi ini akan berakhir dan berubah menjadi endemi. Harus diakui jika kita akan terus hidup berdampingan bersama virus ini, oleh karena itu tes diagnostik yang andal khusus untuk memastikan kasus yang dicurigai sangat dibutuhkan untuk menskrining pasien, dan surveilans virus.

## II. 2. 2 Patofisiologi COVID-19

Siklus hidup virus dengan inang terdiri dari lima langkah. Dimulai dengan langkah perlekatan di mana virus ditularkan melalui tetesan pernapasan, memasuki aliran darah dan terutama bersarang di jaringan yang mengekspresikan reseptor ACE-2, termasuk sel alveolar tipe 2 paru-paru, saluran pencernaan, sel endotel jantung dan pembuluh darah, perisit, adiposit, dan sel saraf tempat virus berikatan dengan reseptor ACE-2. (Marchandot *et al.*, 2020) Genom coronavirus mengkode empat protein utama: spike (S), nukleokapsid (N), membran (M), dan amplop (E). Protein S yang bertanggung jawab untuk masuknya virus ke dalam sel target *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE-2) yang mengekspresikan tubuh. (Azer, 2020) Selanjutnya, virus menembus sel inang melalui fusi membran atau endositosis. Virus SARS-CoV-2 berikatan dengan ACE2 sebagai reseptor sel target inang bersinergi dengan *Transmembrane Serine Protease 2* (TMPRSS2) yang merupakan protein yang ada dipermukaan sel inang, ACE2 dan TMPRSS2 diekspresikan dalam sel epitel jalan napas dan sel endotel vascular inang, terutama sel epitel alveolar tipe II. (Wiersinga *et al.*, 2020) Ikatan ini menyebabkan fusi membran dan lepasnya genom virus ke dalam sitoplasma inang. Selanjutnya akan terjadi proses translasi genom virus dalam ribosom, proses proteolysis, replikasi-transkripsi kompleks pada RNA, transkripsi dan replikasi genom virus dimana genom RNA baru akan dibungkus oleh nukleokapsid baru bersamaan dengan terjadinya translasi protein virus pada retikulum endoplasmik, kemudian terbentuk virus matur dan virus siap dilepaskan dari sel inang. (Cevik *et al.*, 2020)



Gambar 4 Replikasi virus SARS-CoV-2

Sumber: Cevik, M. et al. (2020) 'Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2', The BMJ

Setelah itu, isi virus dilepaskan di dalam sel inang, dan RNA virusnya memasuki nukleus untuk replikasi dengan menggunakan mRNA virus untuk pembuatan protein virus; langkah ini disebut biosintesis. Kemudian, partikel virus baru dibuat dan, akhirnya, dilepaskan. Virus menggunakan reseptor ACE-2 untuk menginfeksi sel epitel saluran napas dan sel endotel. (Nile *et al.*, 2020) Adhesi virus pada reseptor ACE-2 diikuti dengan replikasi virus menyebabkan infiltrasi sel inflamasi, apoptosis sel endotel dan trombosis mikrovaskuler. (Eljilany and Elzouki, 2020) Saat sistem kekebalan mengenali antigen virus, sel penyaji antigen memproses antigen ini dan menyajikannya ke *Natural Killer Cell* (NK cell) dan sel T sitotoksik positif CD8 dalam konteks antigen histokompatibilitas jaringan utama (*Major tissue Histocompatibility* = MHC) seperti biasa. Presentasi ini mengaktifkan imunitas bawaan dan adaptif yang menyebabkan produksi sitokin dan kemokin proinflamasi dalam jumlah besar. (Soy *et al.*, 2020)

### II. 2. 3 Badai Sitokin

Covid-19 adalah infeksi virus yang dapat menyebabkan badai sitokin, respons inflamasi sistemik, dan koagulopati yang memiliki prognosis buruk. (Zhou *et al.*, 2021) Sitokin adalah bagian penting dari proses inflamasi. Sitokin diproduksi oleh beberapa sel kekebalan termasuk makrofag bawaan, sel dendritik, sel pembunuh alami, dan limfosit T dan B. Tiga dari sitokin pro-inflamasi terpenting respon imun bawaan adalah IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$ . Makrofag jaringan, sel mast, endotel, dan sel epitel adalah sumber utama sitokin ini selama respons imun bawaan. (Fajgenbaum and June, 2020)

Sitokin memainkan peran kunci dalam mengkoordinasikan sel efektor antimikroba dan memberikan sinyal regulasi yang mengarahkan, memperkuat, dan menyelesaikan respon imun. Sitokin memiliki waktu paruh yang pendek, yang biasanya mencegahnya memiliki efek di luar jaringan limfoid dan tempat peradangan. Meskipun biasanya dianggap patologis, produksi sitokin yang berkelanjutan yang mengarah pada peningkatan kadar sirkulasi mungkin diperlukan untuk mengendalikan beberapa infeksi yang menyebar dengan tepat. Pada tingkat yang meningkat, sitokin dapat memiliki efek sistemik dan menyebabkan kerusakan kolateral pada sistem organ vital. (Fajgenbaum and June, 2020)

Badai sitokin adalah istilah umum yang mencakup beberapa gangguan disregulasi imun yang ditandai dengan gejala konstitusional, peradangan sistemik, dan disfungsi multiorgan yang dapat menyebabkan kegagalan multiorgan jika tidak diobati secara memadai. Tiga kriteria untuk mengidentifikasi badai sitokin: peningkatan kadar sitokin dalam sirkulasi, gejala inflamasi sistemik akut, dan disfungsi organ sekunder (seringkali ginjal, hati, atau paru) karena peradangan di luar itu yang dapat dikaitkan dengan respons normal terhadap patogen (jika patogen ada), atau disfungsi organ yang digerakkan oleh sitokin (jika tidak ada patogen). Peningkatan

hasil dengan netralisasi sitokin atau agen antiinflamasi lebih lanjut mendukung peran patologis dari sitokin yang berlebihan dan klasifikasi suatu kondisi sebagai badai sitokin. Namun, kurangnya respon pengobatan tidak serta merta mengesampingkan badai sitokin, karena kondisi yang mendasari kemungkinan berperan, sitokin yang berbeda mungkin menjadi pemicu penyakit, atau waktu pengobatan mungkin buruk.

Onset dan durasi badai sitokin bervariasi, tergantung pada penyebab dan perawatan yang diberikan. Meskipun pemicu awal mungkin berbeda, manifestasi klinis tahap akhir badai sitokin bertemu dan sering tumpang tindih. Hampir semua pasien dengan badai sitokin mengalami demam, dan demam mungkin tinggi pada kasus yang parah.(Grupp *et al.*, 2013) Selain itu, pasien mungkin mengalami kelelahan, anoreksia, sakit kepala, ruam, diare, artralgia, mialgia, dan temuan neuropsikiatri. Gejala-gejala ini mungkin disebabkan langsung oleh kerusakan jaringan yang diinduksi sitokin atau perubahan fisiologis fase akut atau mungkin akibat dari respons yang diperantarai sel imun.(Fajgenbaum and June, 2020)

Kasus dapat berkembang dengan cepat menjadi koagulasi intravaskular diseminata (DIC) dengan oklusi vaskular atau perdarahan masif, dispnea, hipoksemia, hipotensi, ketidakseimbangan hemostatik, syok vasodilatasi, dan kematian. Banyak pasien memiliki gejala pernapasan, termasuk batuk dan takipnea, yang dapat berkembang menjadi sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), dengan hipoksemia yang mungkin memerlukan ventilasi mekanis. Kombinasi hiperinflamasi, koagulopati, dan jumlah trombosit yang rendah menempatkan pasien dengan badai sitokin pada risiko tinggi untuk perdarahan spontan.(Fajgenbaum and June, 2020)

Temuan laboratorium pada badai sitokin bervariasi dan dipengaruhi oleh penyebab yang mendasarinya.(Lee *et al.*, 2014) Kadar sitokin yang bersirkulasi dapat sulit diukur karena sitokin

memiliki waktu paruh yang pendek, kadar yang bersirkulasi mungkin tidak secara akurat mencerminkan kadar jaringan lokal, dan pengukuran mungkin tidak mudah diperoleh di seluruh dunia. Perubahan jumlah sel yang bersirkulasi kemungkinan besar disebabkan oleh interaksi kompleks antara perubahan yang diinduksi sitokin dalam produksi dan mobilisasi sel dari sumsum tulang, destruksi yang dimediasi imun, dan migrasi yang diinduksi kemokin. Biasanya juga dapat ditemukan adanya peningkatan yang menonjol dalam kadar sitokin inflamasi serum, seperti interferon- $\gamma$ , IL-6, IL-10, dan reseptor alfa IL-2 terlarut, penanda aktivasi sel-T. (Fajgenbaum and June, 2020) Terjadinya koagulopati pada pasien Covid-19 juga berhubungan dengan peningkatan faktor prokoagulan seperti fibrinogen serta peningkatan kadar D-dimer yang terkait dengan tingginya tingkat kematian. (Tang *et al.*, 2020)

Pendekatan untuk mengevaluasi pasien dengan badai sitokin harus mencapai tiga tujuan utama berikut: mengidentifikasi gangguan yang mendasari (dan mengesampingkan gangguan yang mungkin meniru badai sitokin), menetapkan keparahan, dan menentukan lintasan klinis. Pemeriksaan lengkap untuk infeksi, serta penilaian laboratorium fungsi ginjal dan hati, harus dilakukan pada semua kasus yang diduga badai sitokin. Pengukuran biomarker fase akut inflamasi, seperti CRP dan feritin, dan jumlah darah harus diperoleh, karena berkorelasi dengan aktivitas penyakit. Pengukuran gas darah arteri harus dilakukan jika evaluasi pernapasan memerlukannya. Profil sitokin dapat membantu dalam menentukan tren dari nilai dasar, meskipun temuan ini biasanya tidak tersedia cukup cepat untuk dimasukkan sebagai bagian dari pemeriksaan langsung atau untuk memandu keputusan pengobatan. Menetapkan gangguan yang mendasari badai sitokin dapat menjadi tantangan. Badai sitokin bukanlah diagnosis eksklusif, dan dapat mencakup banyak gangguan. (Fajgenbaum and June, 2020)

Covid-19, yang disebabkan oleh SARS-CoV-2, ditandai dengan gejala heterogen mulai dari kelelahan ringan hingga pneumonia yang mengancam jiwa, badai sitokin, dan kegagalan multiorgan. Gejala demam yang merupakan ciri klinis badai sitokin, dapat ditimbulkan oleh IL-1, IL-6, atau TNF melalui mekanisme yang berbeda. Interleukin-1 dikodekan oleh dua gen (IL1A dan IL1B), keduanya mengikat reseptor interleukin-1 yang sama, mengaktifkan kaskade jalur sinyal intraseluler, termasuk faktor nuklir B (NF- $\kappa$ B). Antagonis reseptor IL-1 anakinra efektif sebagai agen tunggal dan dalam kombinasi dengan agen lain untuk pengobatan beberapa bentuk badai sitokin. (Durand, Troyanov and Laflamme, 2010)

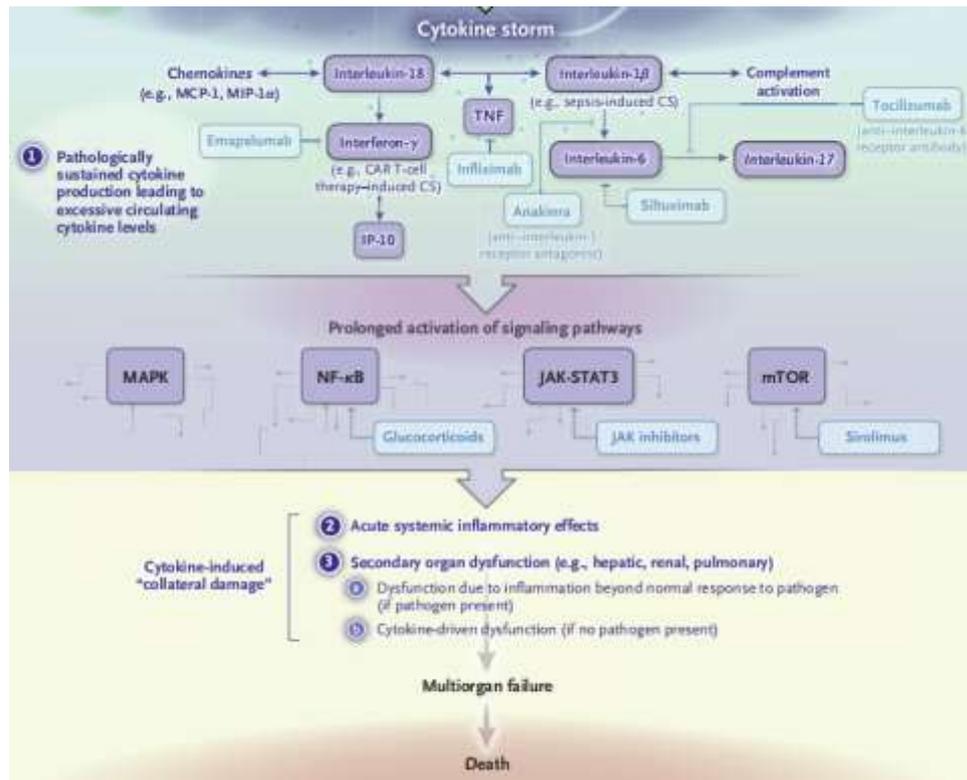
Komorbiditas seperti penyakit kardiovaskular, diabetes, penyakit pernapasan, hipertensi dan usia dapat memperburuk manifestasi penyakit. Baik kasus infeksi Covid-19 sedang maupun berat dapat menyebabkan pneumonia dengan kekeruhan berbulu pada pemindaian tomografi komputer dada, edema paru-paru, dan akumulasi cairan pleura di paru-paru. Kematian Covid-19 sangat terkait dengan perkembangan sindrom gangguan pernapasan parah, yang membutuhkan suplai oksigen invasif. (Gubernatorova *et al.*, 2020)

Badai sitokin juga dilaporkan pada pasien dengan SARS dan dikaitkan dengan hasil yang buruk. (Huang *et al.*, 2005) Meskipun mekanisme cedera paru dan kegagalan multiorgan pada Covid-19 masih dalam penyelidikan, (Sinha, Matthay and Calfee, 2020) laporan tentang hemofagositosis dan peningkatan kadar sitokin – serta efek menguntungkan dari agen immunosupresan — pada pasien yang terkena, terutama mereka yang sakit paling parah, menunjukkan bahwa badai sitokin dapat berkontribusi pada patogenesis Covid-19. (Moore and June, 2020; Horby *et al.*, 2021)

Tingkat sitokin serum yang meningkat pada pasien dengan badai sitokin terkait Covid-19 termasuk IL-1 $\beta$ , IL-6, IP-10, TNF, interferon- $\gamma$ , macrophage inflammatory protein (MIP) 1 $\alpha$  dan 1 $\beta$ , dan

*Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*.(Huang *et al.*, 2020):(Z. Zhu *et al.*, 2020) Tingkat IL-6 yang tinggi sangat terkait dengan kelangsungan hidup yang lebih pendek.(Del Valle *et al.*, 2020) Frekuensi relatif sirkulasi Sel T CD4+ dan CD8+ teraktivasi dan plasma-blast meningkat pada Covid-19.(Mathew *et al.*, 2020) Selain peningkatan kadar sitokin sistemik dan sel imun teraktivasi, beberapa kelainan klinis dan laboratorium, seperti peningkatan kadar CRP dan D-dimer, hipoalbuminemia, disfungsi ginjal, dan efusi, juga diamati pada Covid-19, seperti pada gangguan badai sitokin. Hasil tes laboratorium yang mencerminkan hiperinflamasi dan kerusakan jaringan ditemukan untuk memprediksi hasil yang memburuk pada Covid-19.(Caricchio *et al.*, 2021)

Pasien dengan sindrom inflamasi multisistem sangat jelas memenuhi definisi badai sitokin, karena SARS-CoV-2 tidak ada lagi; Namun, tidak jelas apakah badai sitokin adalah pendorong Covid-19 atau proses sekunder. Lebih lanjut, sekarang jelas bahwa pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 dapat tanpa gejala atau dapat memiliki Covid-19 akut dengan tingkat keparahan yang heterogen, perjalanan kronis Covid-19, atau sindrom inflamasi multisistem. Kondisi yang menyertai seperti hipertensi, diabetes, dan obesitas dikaitkan dengan kasus Covid-19 yang lebih parah, mungkin karena keadaan inflamasi kronis yang sudah ada sebelumnya atau ambang batas yang lebih rendah untuk perkembangan disfungsi organ dari respons imun.(Fajgenbaum and June, 2020)



Gambar 5 Badai Sitokin

Sumber: Cytokine storm, The New England Journal of Medicine. (Fajgenbaum and June, 2020)

Beberapa perbedaan penting dalam pertimbangan terapeutik harus dicatat antara badai sitokin terkait Covid-19 dan banyak gangguan badai sitokin lainnya. (Fajgenbaum and June, 2020)

Pertama, badai sitokin yang dipicu oleh infeksi SARS-CoV-2 mungkin memerlukan terapi yang berbeda dari yang digunakan untuk badai sitokin karena penyebab lain. Sitokin dapat menjadi komponen kunci dari badai sitokin dan faktor penting dalam respon antimikroba. Dengan demikian, memblokir sinyal sitokin sebenarnya dapat mengganggu pembersihan SARS-CoV-2, meningkatkan risiko infeksi sekunder, dan menyebabkan hasil yang lebih buruk, seperti yang terlihat pada virus influenza. (Lauder *et al.*, 2013) Karena IL-6 dan sitokin lainnya berpotensi penting untuk kesehatan Menanggapi SARS-CoV-2 dan badai sitokin yang merugikan, sangat penting bahwa subkelompok pasien Covid-19 yang tepat dipilih untuk

perawatan pada waktu yang tepat. Meskipun laporan anekdot positif, dua uji coba besar, acak, terkontrol dari terapi antibodi reseptor anti-IL-6 tidak menunjukkan manfaat kelangsungan hidup pada pasien rawat inap dengan Covid-19. (Stone *et al.*, 2020; Hermine *et al.*, 2021)

Kedua, situs utama infeksi dan penyakit kemungkinan besar berkontribusi terhadap perbedaan dalam respon imun dan mekanisme yang mendasari badai sitokin, yang memiliki implikasi untuk pengobatan. (Fajgenbaum and June, 2020)

Ketiga, limfopenia tidak sering diamati pada gangguan badai sitokin, tetapi merupakan ciri khas Covid-19 yang parah. Saat ini tidak jelas apakah limfopenia yang diamati pada Covid-19 disebabkan oleh infiltrasi jaringan atau penghancuran limfosit.

Keempat, masalah pembekuan dapat terjadi di seluruh gangguan badai sitokin, tetapi peristiwa tromboemboli tampaknya lebih sering terjadi pada badai sitokin terkait Covid-19. (Klok *et al.*, 2020) Akhirnya, meskipun panel sitokin belum diukur secara bersamaan pada platform yang sama di seluruh sitokin terkait Covid-19 badai dan gangguan badai sitokin lainnya, hasil awal menunjukkan bahwa tingkat sirkulasi beberapa sitokin, seperti IL-6, serta penanda inflamasi lainnya, seperti feritin, tidak terlalu meningkat pada Covid-19 daripada di beberapa gangguan badai sitokin lainnya. (Lucas *et al.*, 2020) Tingkat mediator inflamasi di jaringan paru selama infeksi SARS-CoV-2 tetap tidak diketahui.

Bukti menunjukkan bahwa *cytokine release syndrome* (CRS) mungkin memainkan peran utama dalam Covid-19 yang parah. Sitokin dan kemokin inflamasi, termasuk interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), induced protein 10 (IP10) dan monosit chemoattractant protein-1 (MCP-1) meningkat secara signifikan pada pasien Covid-19 yang parah. Pada pasien Covid-19 dengan peningkatan sitokin inflamasi, patologi post-mortem telah mengungkapkan nekrosis jaringan dan makrofag interstisial dan

infiltrasi monosit di paru-paru, jantung dan mukosa gastrointestinal.(B. Liu *et al.*, 2020)(Xu *et al.*, 2020)

CRS mengacu pada pelepasan mediator proinflamasi yang tidak terkendali dan berlebihan oleh sistem kekebalan yang terlalu aktif.(B. Liu *et al.*, 2020) "Badai sitokin" dihasilkan dari peningkatan akut mendadak dalam tingkat sirkulasi berbagai sitokin proinflamasi yang berbeda termasuk IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , dan interferon. Peningkatan sitokin yang berlebihan ini mengakibatkan masuknya berbagai sel imun seperti makrofag, neutrofil, dan sel T dari peredaran ke tempat infeksi dengan efek merusak pada jaringan manusia akibat destabilisasi sel endotel ke interaksi sel, kerusakan penghalang pembuluh darah, kerusakan kapiler, kerusakan alveolar difus menyebabkan perburukan ARDS, kegagalan multiorgan, dan akhirnya kematian.(Ragab *et al.*, 2020) Menargetkan sitokin selama pengelolaan pasien Covid-19 dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup dan mengurangi kematian.

### **II. 3 Interleukin-6 (IL-6)**

Interleukin 6 (IL-6) adalah protein yang disekresikan oleh 26kDa yang terdiri dari 184 asam amino dengan dua situs N-glikolisasi dan 4 residu sistein. Ini adalah sitokin pleiotropik yang berfungsi dalam berbagai sistem dan organ biologis. Dalam respon imun bawaan, IL-6 disintesis segera oleh sel myeloid, seperti makrofag dan sel dendritik, setelah mengenali patogen steril atau non-steril melalui reseptor seperti toll (TLR) di tempat infeksi atau cedera jaringan. (Kang *et al.*, 2019) Karena itu IL-6 di ketahui sebagai sitokin pro-inflamasi yang kuat, yang menginduksi ekspresi gen faktor jaringan dalam sel endotel dan monosit, sintesis fibrinogen, dan produksi trombosit, tanpa mempengaruhi fibrinolisis.(Ranucci *et al.*, 2020)

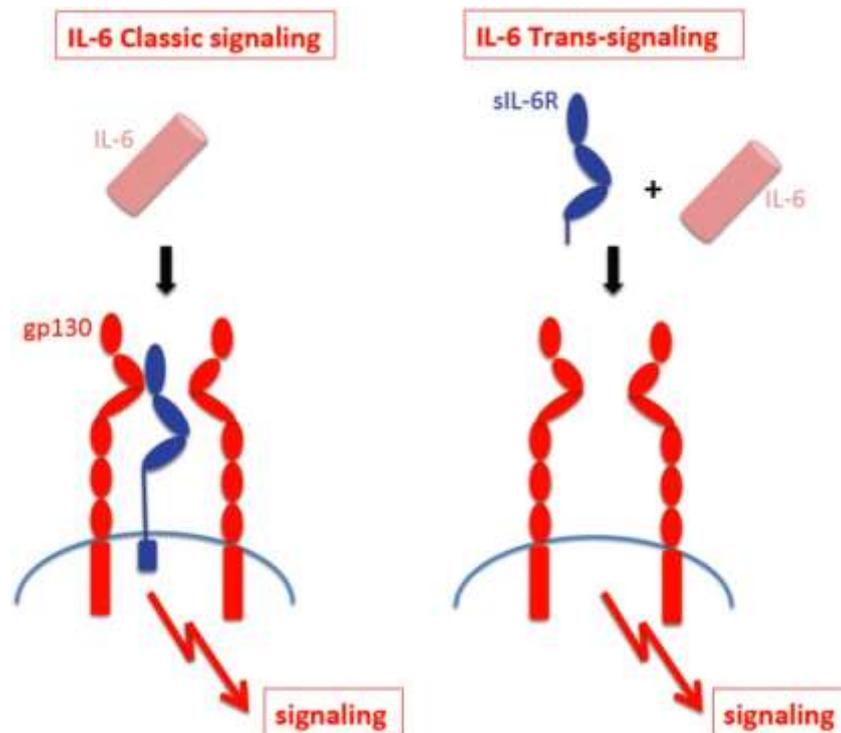
Sedangkan di dalam respon imun adaptif, IL-6 berperan penting dalam sel B, menginduksi diferensiasi sel plasma dan kemampuan untuk menghasilkan antibodi, dan juga diperlukan

untuk proliferasi sel myeloma dan kelangsungan hidup sel plasmablast. (Kang *et al.*, 2019)

Reseptor IL-6 (IL-6R), protein dengan lipatan Ig, mengikat IL-6 dengan afinitas nanomolar. Kompleks IL-6 dan IL-6R berasosiasi dengan protein gp 130 sehingga menginduksi dimerisasi dan memulai persinyalan melalui jalur JAK/STAT. (Rose-John, 2012) Subunit reseptor gp130 tidak mempunyai afinitas terukur untuk IL-6 ataupun IL-6R sehingga IL-6 hanya dapat mengikat dan merangsang sel yang mengekspresikan IL-6R. Sedangkan sel yang hanya mengekspresikan gp130 sama sekali tidak responsif terhadap IL-6.

Bentuk larutan alami dari gp130 (sgp130) sekitar 400 ng/ml bisa ditemukan dalam sirkulasi. Bentuk sgp130 yang lebih pendek ini disebut gp130-RAPS hanya terdiri dari domain terminal-N seperti Ig serta domain pengikatan sitokin gp130 dan karena hanya memiliki berat molekul sekitar 50 kDa, gp130-RAPS bisa ditemukan dalam urin manusia normal, plasma dan cairan sinovial pasien dengan rheumatoid arthritis. Seperti bentuk sgp130, seluruh bentuk ekstraseluler yang larut, bentuk yang lebih pendek gp130-RAPS dapat mengikat kompleks IL-6/sIL-6R. Bentuk larut sgp130 tidak dihasilkan oleh pembelahan proteolitik melainkan dari sambungan uraian mRNA.

Hal ini menunjukkan bahwa pada manusia, sIL-6R bisa dihasilkan melalui dua mekanisme yang berbeda, terbatas proteolisis reseptor terikat membran oleh metalloprotease ADAM17 dan dengan terjemahan mRNA yang digabungkan secara berbeda. Karenanya, diperkirakan turunan dari sIL-6R lebih mungkin dihasilkan melalui *shedding* daripada melalui *differential splicing*.



Gambar 6 *Classic signaling and IL-6 Trans-signaling*

Sumber: IL-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the Pro-Inflammatory Activities of IL-6, *International Journal of Biological Sciences* (Rose-John, 2012)

Pada proses inflamasi, neutrofil yang merupakan sel pertama yang tiba di lokasi kerusakan, melepaskan IL-6R dan memicu stimulasi sel endotel, yang tidak mengekspresikan IL-6R pada permukaan sel sehingga sel tidak responsif terhadap sitokin. Stimulasi sel endotel oleh kompleks IL-6/sIL-6R menyebabkan sekresi sel mononuklear menarik sitokin MCP-1. Dengan demikian, pelepasan IL-6R bertindak sebagai pengukur kerusakan awal yang tercermin dari jumlah neutrofil yang tertarik. (Rose-John, 2012)

Kadar interleukin-6, mediator penting dari respon inflamasi akut dan fitur patofisiologi badai sitokin, sangat meningkat di berbagai gangguan imunopatologis yang mendasari. (Teachey, Rheingold and Maude, 2016) Dengan adanya tingkat sirkulasi interleukin-6 yang tinggi, yang dapat hadir dalam badai sitokin, pensinyalan trans terjadi melalui pengikatan IL-6 ke bentuk IL-6R

yang dapat larut, membentuk kompleks dengan dimer gp130 pada semua sel yang berpotensi. permukaan. Sinyal IL-6-larut IL-6R-gp130-JAK-STAT3 yang dihasilkan kemudian diaktifkan dalam sel yang tidak mengekspresikan IL-6R yang terikat membran, seperti sel endotel. Hal ini menyebabkan hiperinflamasi sistemik yang melibatkan sekresi monosit chemoattractant protein 1 (MCP-1), IL-8, dan IL-6 tambahan, serta peningkatan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) dan penurunan ekspresi E-cadherin pada sel endotel, yang berkontribusi pada hiperpermeabilitas vaskular, kebocoran, hipotensi, dan disfungsi paru.(Kang *et al.*, 2019)

### **II. 3. 1. IL-6 pada Covid-19**

Pada pasien Covid-19, serum asam nukleat SARS-CoV-2 (RNAemia) yang terkait dengan badai sitokin, berkorelasi erat dengan kadar serum IL-6 yang sangat tinggi.(Gubernatorova *et al.*, 2020) Infeksi oleh virus, bakteri, atau jamur menginduksi mekanisme pertahanan tubuh, yang kemudian meningkatkan respon imun seluler dan humoral dengan aktivasi kaskade koagulasi dan pembentukan trombin. Badai sitokin sebagai ciri khas patofisiologi Covid-19 dan ditandai dengan tingkat penanda inflamasi yang tinggi, termasuk IL-1 dan IL-6, yang mendorong trombosis dengan mengaktifkan trombosit, endotelium, monosit, dan jalur faktor jaringan VIIa. Selain itu, mereka menghambat fibrinolisis dan antikoagulan alami, termasuk protein C dan S. Kemokin inflamasi menyebabkan cedera paru lokal dengan merusak alveoli, menyebabkan apoptosis endotel, disregulasi koagulasi, dan menginduksi fibrinolisis paru. Infeksi oleh SARS-CoV-2 menginduksi respon inflamasi sistemik kompleks serupa yang melepaskan sitokin proinflamasi yang memiliki banyak efek pleiotropik, termasuk aktivasi kaskade koagulasi yang berinteraksi dengan koagulopati untuk membentuk lingkaran setan yang secara langsung berkorelasi dengan prognosis buruk.(Eljilany and Elzouki, 2020)

## II. 4 Hemostasis

Hemostasis yang berarti terhentinya aliran darah berasal dari bahasa Yunani. Ini merupakan kombinasi dari peristiwa seluler dan biokimia yang berkerja sama untuk menjaga darah agar tetap dalam keadaan cair di dalam pembuluh darah dan berperan dalam pembentukan bekuan darah untuk mencegah kehilangan darah saat terjadi cedera. Proses yang kompleks ini tergantung pada keseimbangan yang rumit di antara beberapa sistem. Beberapa sistem yang terlibat dalam proses hemostatik meliputi sistem vaskular, sistem koagulasi, sistem fibrinolitik, trombosit, sistem kinin, inhibitor protease serin, dan sistem komplemen. Semua sistem ini akan bekerja sama untuk menghasilkan gumpalan ketika lapisan endotel pembuluh darah terganggu oleh trauma mekanis, agen fisik, atau trauma kimia. Saat perdarahan berhenti, gumpalan tersebut kemudian akan dilarutkan melalui proses fibrinolitik. Gangguan pada proses ini dapat memicu trombosis atau perdarahan sebagai akibat dari hiperkoagulasi atau hipokoagulasi. (Ogedegbe, 2002)

Hemostasis dapat dikategorikan sebagai proses primer atau sekunder. Hemostasis primer adalah proses yang melibatkan respons sistem vaskular dan trombosit terhadap cedera pembuluh darah. Ketika terjadi cedera pada pembuluh darah kecil, pembuluh darah tersebut akan berkontraksi untuk menutup luka dan terjadi mobilisasi trombosit, agregat, dan melekat pada komponen subendotel pembuluh darah. Adhesi trombosit membutuhkan beberapa faktor seperti faktor von Willebrand (vWF) dan reseptor trombosit (IIb/IIIa dan Ib/IX). Trombosit tambahan tertarik ke tempat cedera dengan pelepasan isi granular trombosit, seperti adenosin difosfat (ADP). Sumbat trombosit distabilkan oleh interaksi dengan fibrinogen. Dengan demikian, defek pada fungsi trombosit atau penyakit von Willebrand (vWD) dapat menyebabkan perdarahan yang melemahkan dan terkadang fatal.

Sedangkan pada proses hemostasis sekunder, proses ini melibatkan respons sistem koagulasi terhadap cedera pembuluh darah. Hal ini diperlukan untuk mengontrol perdarahan dari luka yang besar dan merupakan kelanjutan dari mekanisme hemostatik primer. Sehingga, hasil dari proses hemostasis primer adalah pembentukan sumbat trombosit, dan hasil dari proses hemostasis sekunder adalah pembentukan trombus. (Ogedegbe, 2002)

Sistem vaskular terdiri dari pembuluh darah memiliki sifat prokoagulan, antikoagulan, dan fibrinolitik. Sistem vaskular mencegah perdarahan melalui kontraksi pembuluh darah, pengalihan aliran darah dari pembuluh darah yang rusak, inisiasi aktivasi kontak trombosit dengan agregasi, dan aktivasi kontak sistem koagulasi. Trombosit diaktifkan oleh kolagen yang terletak di membran basal. Sel-sel endotel mensekresi vWF, yang diperlukan untuk adhesi trombosit pada kolagen subendotel yang terbuka di arteriol. Sel-sel endotel menghasilkan berbagai molekul adhesi lainnya, yang meliputi P-selectin, molekul adhesi antar sel (ICAM), dan molekul adhesi sel endotel trombosit (PECAMs). Otot polos dan fibroblast melepaskan faktor jaringan (TF), yang mengaktifkan faktor VII (FVII).

Sistem vaskular memberikan sifat antikoagulan yang kuat, yang mencegah inisiasi dan propagasi proses koagulasi. Koagulasi dihambat melalui ekspresi trombomodulin (TM), yang mendorong aktivasi protein C dan heparan sulfat (HS), yang mengaktifkan antitrombin III (AT-III) untuk mempercepat penghambatan trombin. Sel-sel endotel juga melepaskan inhibitor jalur faktor jaringan (TFPI), yang menghambat kompleks faktor VIIa (FVIIa)-TF/faktor Xa (FXa) teraktivasi dan annexin V, yang mencegah pengikatan faktor koagulasi.

Sistem koagulasi adalah tempat dimana faktor koagulasi berinteraksi untuk membentuk bekuan fibrin. Sistem koagulasi terlibat dalam konversi fibrinogen terlarut, komponen utama eksudat

inflamasi akut menjadi fibrin. Gumpalan fibrin memperkuat sumbat trombosit yang terbentuk selama hemostasis primer. Berbagai faktor protein hadir dalam keadaan tidak aktif dalam darah berpartisipasi dalam sistem koagulasi. Faktor koagulasi dapat dikategorikan menjadi substrat, kofaktor, dan enzim. Fibrinogen adalah substrat utama. Kofaktor mempercepat aktivitas enzim, yang terlibat dalam kaskade koagulasi.

Dalam sistem fibrinolitik, diketahui fibrinolisis adalah proses fisiologis yang menghilangkan bekuan fibrin yang tidak larut melalui pencernaan enzimatik dari ikatan silang polimer fibrin. Plasmin bertanggung jawab atas lisis fibrin menjadi produk degradasi fibrin, yang mungkin memiliki efek lokal pada permeabilitas vaskular. Plasmin mencerna fibrin dan fibrinogen melalui hidrolisis untuk menghasilkan fragmen yang lebih kecil. Proses bertahap terjadi pada saat yang sama saat penyembuhan terjadi, dan akhirnya sel-sel sistem fagositik mononuklear memfagosit produk partikulat dari pencernaan hidrolitik. Sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) dapat berpartisipasi dalam regulasi fungsi fibrinolitik. Angiotensin II (Ang II) adalah kandidat utama untuk memediasi hubungan timbal balik ini, karena peptida ini mampu merangsang plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) *in vitro* dan *in vivo*. Aldosteron juga dapat memodulasi fibrinolisis, ini mungkin terjadi jika aldosteron berinteraksi dengan Ang II.

## **II. 5 Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)**

Menurut International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Scientific and Standardization Committee, "Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) adalah sindrom didapat yang ditandai dengan aktivasi koagulasi intravaskular dengan hilangnya lokalisasi yang timbul dari penyebab yang berbeda. Ini dapat berasal dari dan menyebabkan kerusakan mikrovaskuler, yang jika cukup parah, dapat menyebabkan disfungsi organ".(Taylor *et al.*, 2001) Berbagai kondisi klinis yang mungkin

terkait dengan DIC, antara lain: Sepsis/infeksi berat (mikroorganisme apapun), trauma (seperti polytrauma, neurotruma, embolisme lemak), *organ destruction* (misal pankreatitis berat), keganasan, *obstetrical calamities*, kelainan vaskular, gagal ginjal berat, keracunan berat atau reaksi imunologis.

Secara tradisional DIC didiagnosis terkait dengan peristiwa klinis dan patofisiologis berikut:(Taylor *et al.*, 2001)

1. Inisiasi respon inflamasi lokal atau umum yang masif dengan pelepasan protease, sitokin, dan hormon pejamu dari berbagai jenis sel inflamasi dan vaskular yang menyebabkan kerusakan ekstensif pada endotel mikrovaskular.
2. Hal ini disertai dengan (a) vasodilatasi, hilangnya tight junction antara sel endotel yang menyebabkan kebocoran kapiler dan syok, (b) lepas dari kontrol regulasi, aktivasi jalur koagulasi dan pembentukan trombin yang berlebihan dengan pembentukan mikrotrombus secara lokal dan di tempat yang jauh dari tempat cedera awal, yang menyebabkan iskemia dan disfungsi organ multipel, dan (c) konsumsi dan kelelahan trombosit dan faktor koagulasi yang menyebabkan perdarahan dan perdarahan ke dalam jaringan.

Pada sepsis, endotoksin akan mengaktifasi sistem koagulasi yang akan merangsang pelepasan sitokin faktor nekrosis tumor (TNF)-  $\alpha$ , IL-1 dan IL-6 dan komplemen yang menyebabkan kerusakan endotel.(Levi and van der Poll, 2017) Pada infeksi oleh virus, DIC terjadi akibat reaksi antigen-antibodi yang mengaktifasi faktor XII, reaksi pelepasan trombosit, atau kerusakan endotel sebagai akibat dari keadaan hiper-inflamasi. Sel-sel endotel vaskular memainkan peran kunci dalam mekanisme yang berkontribusi terhadap aktivasi koagulasi yang diinduksi inflamasi.(Levi *et al.*, 2003)

Diagnosis DIC mencakup temuan koagulopati atau gangguan fibrinolisis dengan adanya penyebab DIC, misalnya sepsis

atau keganasan.(Gando, Levi and Toh, 2016) Namun, untuk menegakkan diagnosis klinis DIC tidak mudah, dan oleh karena itu perlu telusuri penyakit yang mendasari yang berhubungan dengan DIC dan juga berhubungan dengan abnormalitas laboratorium (hitung trombosit, PT, APTT, fibrinogen serum, dan marker degradasi fibrin).(Wada, Matsumoto and Yamashita, 2014) Karena itu, pemeriksaan laboratorium sangat penting untuk membantu penegakan diagnosis.(Taylor *et al.*, 2001) Karena tidak ada tes laboratorium tunggal yang dapat mengkonfirmasi atau menghilangkan diagnosis DIC secara akurat, pedoman internasional merekomendasikan penggunaan sistem penilaian DIC untuk mendukung diagnosis DIC.(Levi *et al.*, 2009) Sistem penilaian yang ada didasarkan pada tes laboratorium yang tersedia di sebagian besar laboratorium rumah sakit. Salah satu sistem penilaian yang paling banyak digunakan dikembangkan oleh ISTH karena sistem penilaian ini adalah salah satu yang paling banyak digunakan dalam pengaturan klinis di bagian Barat dunia dan karena dapat dihitung hanya berdasarkan catatan database laboratorium, yang mewakili sumber data utama. Skor didasarkan pada jumlah trombosit pasien, rasio normalisasi internasional (INR), fibrinogen, dan fibrin D-dimer. Skor 5 menunjukkan *overt* DIC (gambar 7).(Taylor *et al.*, 2001)

Desain skor ISTH memiliki dasar fisiologi dengan menggunakan konsep “overt” dan “non-overt” sebagai entitas yang berbeda. Overt DIC didefinisikan sebagai kondisi dimana endotel vaskular, darah dan komponennya telah kehilangan kemampuan untuk mengkompensasi dan mengembalikan homeostasis sebagai respons terhadap cedera. Hal ini bermanifestasi sebagai disfungsi multiorgan akibat trombosis dan/atau perdarahan. Skor 5 atau lebih memenuhi definisi DIC overt.

Pemeriksaan	Hasil	Skor
• Hitung trombosit	• >100.000	=0
	• 50.000-100.000	=1
	• <50.000	=2
• Peningkatan marker terkait fibrin ( <i>soluble fibrine monomer, D-dimers, fibrin degenerated products</i> )	• Tidak ada peningkatan	=0
	• Peningkatan sedang	=1
	• Peningkatan kuat	=2
• Pemanjangan protrombin time (dalam detik di atas nilai normal)	• <3 detik	=0
	• 3-6 detik	=1
• Fibrinogen	• >6 detik	=2
	• >1.0 g/dL	=0
	• <1.0 g/dL	=1
Skor Total		=...

Gambar 7 Kriteria Diagnosis overt DIC

Sumber: Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation, Scientific and Standardization Committee Communications.(Taylor et al., 2001)

Sedangkan non-overt DIC didefinisikan sebagai kondisi cedera vaskulata klinis yang mengakibatkan beban berat pada sistem homeostasis dimana untuk suatu waktu cukup mencegah aktivasi inflamasi dan hemostatik lebih lanjut. Sistem skor untuk diagnosis DIC non-overt termasuk tes umum koagulasi (Prothrombin time, Fibrin degeneration products), tes yang lebih spesifik (namun tidak tersedia secara luas) yang merupakan tanda pengganti produksi trombin intravaskular (thrombin–antithrombin (TAT) complexes) dan konsumsi inhibitor koagulasi yang sedang berlangsung seperti antithrombin (AT) protein C. (Taylor et al., 2001)

## II. 6 Faktor Koagulasi

### II. 6. 1 Trombosit

Trombosit adalah fragmen nuklear yang berasal dari megakariosit sumsum tulang yang memiliki struktur internal yang kompleks, dimana ini mencerminkan fungsi hemostatik mereka. Dua granula intraseluler utama yang ada dalam trombosit adalah granula- $\alpha$  dan granula padat. Granula- $\alpha$  mengandung trombospondin trombosit, fibrinogen, fibronektin, faktor trombosit 4, vWF, faktor pertumbuhan turunan trombosit, tromboglobulin- $\beta$ , dan faktor koagulasi V dan VIII. Granula padat mengandung ADP, adenosin trifosfat (ATP), dan serotonin.(Ogedegbe, 2002)

Trombosit jika tidak diaktifkan, maka akan beredar dalam sirkulasi darah selama kurang lebih 10 hari.(Repsold and Joubert, 2021) Saat dirangsang, trombosit akan melepaskan granula- $\alpha$  dan granula padat melalui sistem kanalikuli terbuka. Saat trombosit beragregasi, trombosit mengeluarkan sumber energi yang tersimpan, kehilangan integritas membrannya, dan membentuk massa tidak terstruktur yang disebut *syncytium*. Selain pembentukan sumbat, agregat trombosit melepaskan partikel membran mikroplatelet yang kaya akan fosfolipid dan berbagai protein koagulasi yang menyediakan lingkungan lokal yang mendukung koagulasi plasma.(Ogedegbe, 2002)

Trombosit dan sel endotel memiliki jalur biokimia yang melibatkan metabolisme asam arakidonat (AA), yang dilepaskan dari fosfolipid membran oleh fosfolipase A<sub>2</sub>. Selanjutnya, siklooksigenase mengubah AA menjadi endoperoksida siklik. Endoperoksida kemudian diubah oleh tromboksan sintetase menjadi tromboksan A<sub>2</sub>. Tromboksan A<sub>2</sub> adalah agonis kuat yang menginduksi agregasi trombosit. Sel-sel endotel juga mengandung AA dan secara istimewa mengubah endoperoksida siklik menjadi prostasiklin, yang merupakan penghambat kuat agregasi trombosit.

Selama hemostasis primer, trombosit berinteraksi dengan elemen dinding pembuluh yang rusak yang mengarah pada pembentukan awal sumbat trombosit. Interaksi trombosit/dinding pembuluh darah yang cedera melibatkan serangkaian peristiwa yang meliputi adhesi trombosit pada komponen subendotel, aktivasi, perubahan bentuk, pelepasan butiran trombosit, pembentukan agregat fibrin yang distabilkan oleh fibrin, dan retraksi bekuan. Dalam proses ini, aktivasi trombosit dengan paparan fosfolipid bermuatan negatif memfasilitasi perakitan faktor koagulasi pada membran trombosit teraktivasi, yang mengarah pada pembentukan trombin dan deposisi fibrin berikutnya.

Pada beberapa kelainan, sumbat hemostatik tidak terbentuk secara normal tetapi jumlah trombosit bisa normal, karenanya waktu perdarahan bisa memanjang. Disfungsi trombosit dapat berasal dari defek trombosit intrinsik atau dari faktor ekstrinsik yang mengubah fungsi trombosit normal. Tes fase koagulasi hemostasis seperti waktu tromboplastin parsial teraktivasi (APTT) dan waktu protrombin (PT) adalah normal pada sebagian besar keadaan tetapi tidak semua.

Trombositopenia mungkin merupakan konsekuensi dari produksi trombosit yang gagal, sekuestrasi trombosit oleh limpa, peningkatan penghancuran trombosit, atau pengenceran trombosit. Namun, trombositopenia tidak menyebabkan perdarahan masif ke dalam jaringan, yang merupakan karakteristik perdarahan sekunder akibat gangguan koagulasi. Jumlah trombosit biasanya dipertahankan dalam kisaran 150.000 hingga 400.000/ $\mu$ L dan jumlah 100.000 hingga 150.000/ $\mu$ L dianggap sebagai batas untuk trombositopenia sedangkan jumlah yang kurang dari 100.000/ $\mu$ L dianggap abnormal. Ketika jumlah trombosit turun dikisaran 10.000 hingga 20.000/ $\mu$ L, risiko serius dan perdarahan spontan meningkat. Ini termasuk stroke, perdarahan GI, dan mimisan berkepanjangan. Ketika kondisi ini berkembang, transfusi trombosit sering digunakan

untuk menghentikan pendarahan. Sayangnya, trombosit yang ditransfusikan berumur pendek dan tidak dapat digunakan tanpa batas waktu karena antibodi dapat berkembang melawan trombosit. Transfusi trombosit paling tepat bila penyebab trombositopenia adalah kekurangan produksi sementara seperti setelah kemoterapi intensif.(Ogedegbe, 2002)

### **II. 6. 2 Prothrombin Time (PT)**

Waktu protrombin (PT) merupakan salah satu tes darah rutin yang digunakan dalam praktik klinis untuk menilai status koagulasi pasien. Lebih khusus, PT digunakan untuk mengevaluasi jalur koagulasi ekstrinsik dan umum, yang akan mendeteksi defisiensi faktor II, V, VII, dan X, dan konsentrasi fibrinogen yang rendah. PT mengukur waktu, dalam satuan detik, untuk plasma membeku setelah menambahkan tromboplastin, (campuran faktor jaringan, kalsium, dan fosfolipid) ke sampel plasma pasien. Nilai normal untuk rentang PT dari 10 hingga 13 detik.(Ogedegbe, 2002) Banyak preparat yang berbeda dari reagen tromboplastin tersedia yang dapat memberikan hasil PT yang berbeda bahkan ketika menggunakan plasma yang sama.(Levy *et al.*, 2014)

Tiga dari 5 faktor yang diukur oleh PT (II, VII, X) ini sensitif dan tertekan oleh antikoagulan. Waktu protrombin digunakan secara luas untuk evaluasi penyakit dengan gangguan faktor koagulasi tunggal atau ganda, seperti disfungsi hati yang parah dan DIC. Namun, standarisasi reagen dan metodenya belum ditetapkan untuk tujuan universal kecuali International Normalized Ratio (INR) untuk kontrol terapi antikoagulan oral. Dengan adanya ion kalsium, kompleks tromboplastin jaringan dengan dan mengaktifkan FVII. Ini menyediakan permukaan untuk perlekatan dan aktivasi faktor X, V, dan II.(Ogedegbe, 2002)

### **II. 6. 3 Activated Partial Thromboplastin Time (APTT)**

Tromboplastin adalah lipoprotein yang dapat diklasifikasikan sebagai lengkap atau sebagian, ini berarti bahwa tromboplastin

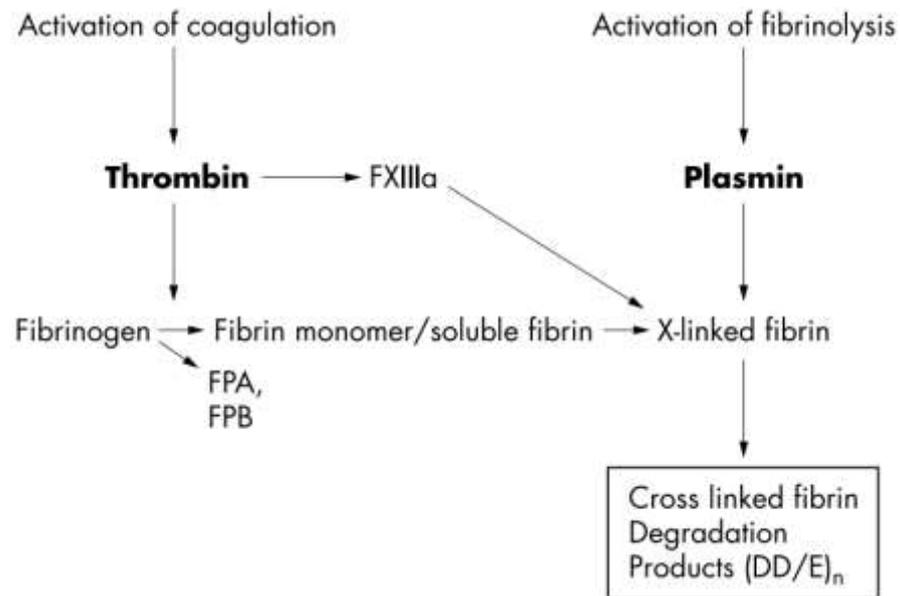
hanya terdiri dari fosfolipid. Penambahan aktivator bermuatan negatif ke sistem menghasilkan waktu pembekuan yang jauh lebih singkat. Waktu tromboplastin parsial teraktivasi (APTT) adalah tes yang paling banyak digunakan untuk menyaring defisiensi faktor dalam jalur intrinsik dan umum. APTT mencerminkan aktivitas *prekallikrein* (PK), *high molecular weight kininogen* (HMWK), dan faktor XII, XI, VIII, X, V, II, dan I. (Ogedegbe, 2002) APTT menunjukkan waktu (dalam satuan detik) plasma pasien untuk membeku setelah penambahan fosfolipid, aktivator jalur intrinsik dan kalsium. Reagen APTT disebut tromboplastin parsial karena faktor jaringan tidak ada hubungannya dengan fosfolipid. APTT dapat memanjang karena defisiensi atau penghambat faktor pembekuan dalam jalur intrinsik. (Kamal, Tefferi and Pruthi, 2007) APTT normal kurang dari 35 detik. APTT dikembangkan dari pengamatan bahwa penderita hemofilia memiliki waktu pembekuan yang lama. Namun, ketika tromboplastin jaringan ditambahkan, plasma menggumpal seperti plasma normal. (Ogedegbe, 2002)

## II. 7 D-dimer

D-dimer adalah suatu biomarker yang berasal dari produk degradasi fibrin yang terbentuk oleh tiga enzim, yaitu trombin (yang dihasilkan dari aktivasi kaskade koagulasi yang mengubah fibrinogen menjadi bekuan fibrin), faktor XIIIa teraktivasi (yang menghubungkan bekuan fibrin melalui ikatan kovalen antara monomer fibrin ) dan plasmin (enzim terakhir dari fibrinolisis yang mendegradasi ikatan silang fibrin). (Wakai, Gleeson and Winter, 2003) (Tripodi, 2011)

D-dimer yang meningkat pada kejadian trombotik, menunjukkan terjadinya fibrinolisis. Banyak kondisi klinis ditandai dengan peningkatan konsentrasi D-dimer. Pengujian D-dimer berpotensi berguna untuk diagnosis dan pengelolaan berbagai kondisi klinis terkait trombotik, termasuk koagulasi intravaskular

diseminata (DIC), tromboemboli vena (VTE), kardiopati iskemik, stroke, dan terapi trombolitik.(Tripodi, 2011)



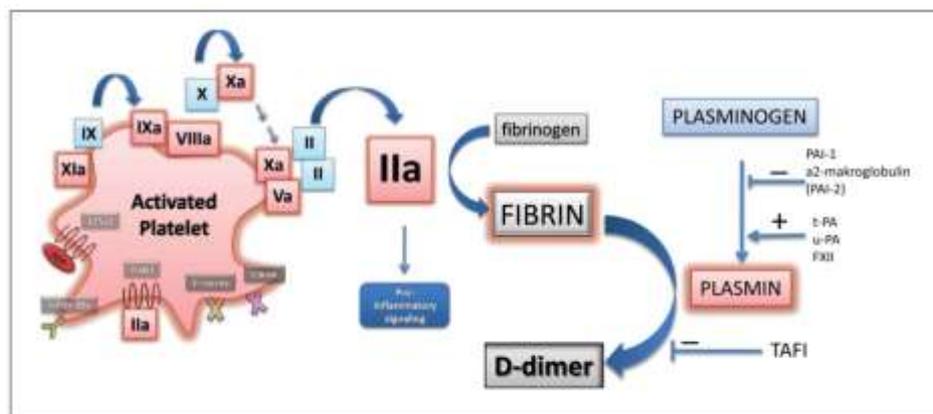
Gambar 8 Aktivasi sistem koagulasi yang menyebabkan pembentukan trombin  
Sumber: Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine.(Wakai, Gleeson and Winter, 2003)

Pada tahap akhir trombolitik DIC, PT, APTT, fibrinogen, dan trombosit menurun karena koagulopati konsumtif. Kompleks trombin-antitrombin meningkat, begitu juga dengan produk degradasi fibrin, terutama D-dimer, ikut mengalami peningkatan. Derajat perubahan kadar menunjukkan tingkat keparahan hasil penyakit. Nilai D-dimer yang sangat tinggi dapat dikaitkan dengan aktivasi kaskade koagulasi Sekunder untuk Sindrom Respons Inflamasi Sistemik (SIRS) pada pasien COVID-19.(Eljilany and Elzouki, 2020)

## II. 7. 1 Proses terjadinya D-dimer

Plasmin adalah enzim fibrinolitik yang berasal dari prekursor tidak aktifnya, plasminogen, melalui kerja trombin dan aktivator plasminogen. Aktivator plasminogen utama adalah aktivator plasminogen jaringan (tPA) dan prourokinase, yang diaktivasi menjadi urokinase antara lain melalui sistem kontak koagulasi. Plasmin dinetralkan oleh 2 antiplasmin sehingga membatasi aktivitas

fibrinolitiknya dan melokalisasi fibrinolisis pada bekuan fibrin. Fibrin adalah komponen utama dari trombus. Ini dibentuk oleh aktivasi sistem koagulasi. Produksinya diikuti oleh aktivasi sistem fibrinolitik, menghasilkan generasi plasmin dan lisis fibrin berikutnya. Dalam kondisi fisiologis normal ada keseimbangan dari dua proses yang berlawanan.(Wakai, Gleeson and Winter, 2003) Proses hemostasis yang terganggu keseimbangannya akan membentuk trombus dalam sistem peredaran darah. Fibrinogen akan dipecahkan oleh trombin sehingga menjadi monomer fibrin. Monomer bisa menyelaraskan dan akan berikatan silang melalui ikatan kovalen sebagai respon untuk mengaktifkan faktor XIII, kalsium dan trombosit. Plasmin mendegradasi ikatan silang fibrin menjadi produk degradasi fibrin termasuk D-dimer.(Giannitsis *et al.*, 2017)



Gambar 9 Patofisiologi terbentuknya D-dimer

Sumber: How to use D-dimer in acute cardiovascular care.(Giannitsis *et al.*, 2017)

Aktivitas D-dimer dianggap mencerminkan aktivitas keseluruhan pembentukan bekuan dan lisis. Karena D-dimer tidak dihasilkan secara *in vitro* selama pengumpulan darah, pengukurannya lebih konsisten mencerminkan aktivitas hemostatik *in vivo* daripada tes lain untuk aktivitas koagulasi atau fibrinolitik yang dapat diaktifkan secara *in vitro*. Ketidakhadirannya mengecualikan adanya trombus intravaskular.(Wakai, Gleeson and Winter, 2003)

## II. 7. 2 Tes D-dimer

Molekul D-dimer terdiri dari dua fragmen D yang berikatan silang dari fibrinogen. Meskipun D-dimer dihasilkan selama fibrinolisis, ini menandakan ada aktivitas trombin dan pergantian fibrin yang mencerminkan hemostasis dan fibrinolisis. D-dimer memiliki waktu paruh sekitar 8 jam dan menjadi terdeteksi dalam darah sekitar 2 jam setelah pembentukan indeks trombus.

D-dimer dapat diukur baik dalam darah utuh maupun plasma menggunakan antibodi monoklonal yang ditujukan terhadap epitop yang terletak di fragmen D-dimer.(Wakai, Gleeson and Winter, 2003) Pemeriksaan D-dimer berfungsi sebagai tes diagnostik untuk menyingkirkan penyakit tromboemboli pada pasien tertentu, atau untuk pemantauan koagulasi intravaskular diseminata (DIC).(Giannitsis *et al.*, 2017)

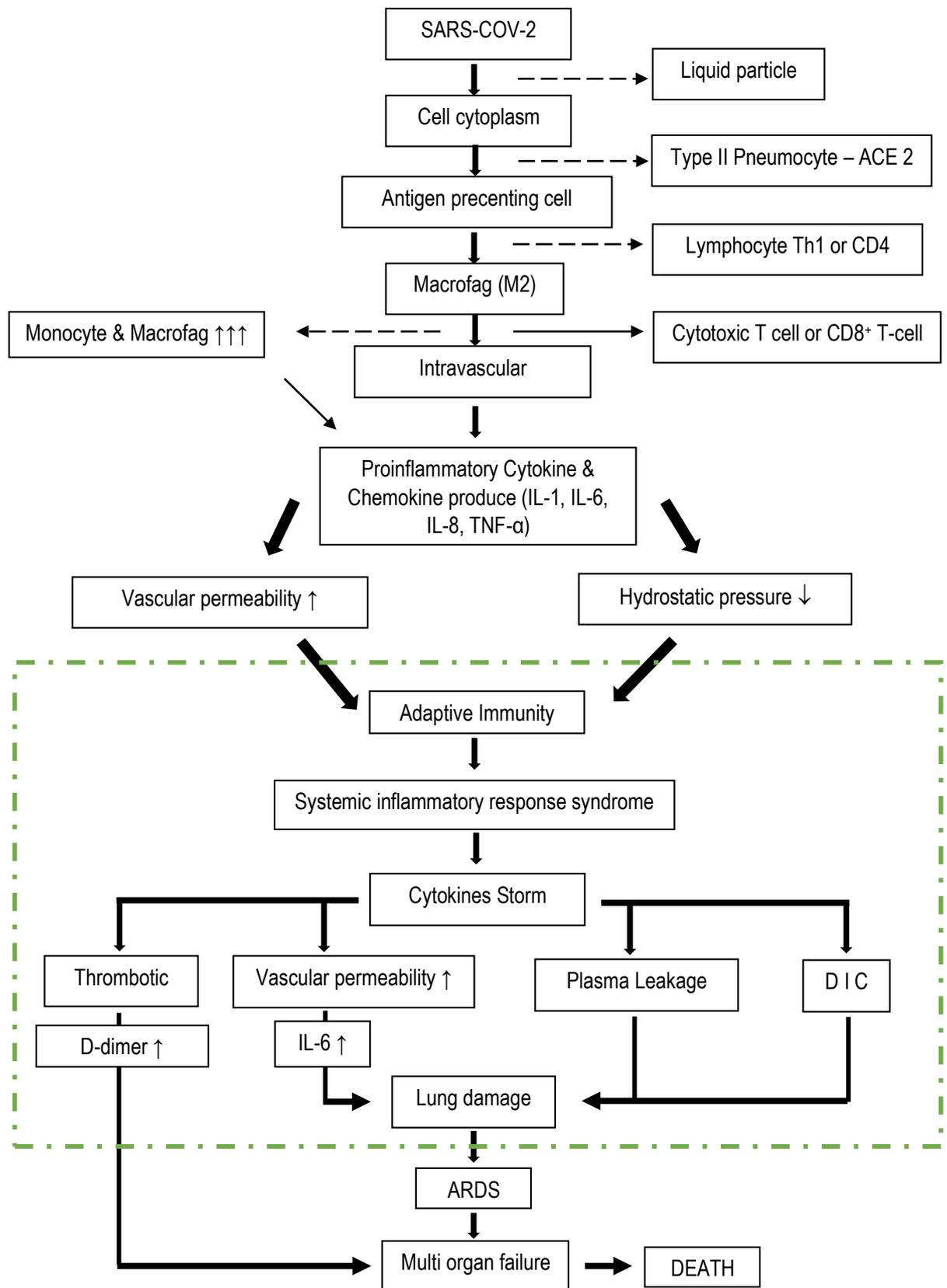
Namun, D-dimer bukanlah penanda spesifik untuk aktivitas koagulasi. Ini karena hubungan yang erat antara koagulasi dan peradangan dan fakta bahwa beberapa 'aktor' dalam kaskade koagulasi terlibat dalam kedua sistem ini. Pembentukan dan lisis fibrin lokal adalah bagian dari respon inflamasi, dan produk degradasi fibrin (FDPs), termasuk D-dimer, telah terbukti memodulasi respon fase akut dan produksi berbagai mediator inflamasi sistemik.(Wakai, Gleeson and Winter, 2003; Giannitsis *et al.*, 2017)

Selain itu, tes D-dimer (terutama tes aglutinasi lateks kualitatif) tidak 100% sensitif, kegunaannya sebagai tes skrining tunggal menjadi terbatas. Karena spesifisitas yang rendah ini, pengujian D-dimer mungkin tidak membantu pada pasien rawat inap dengan komorbiditas yang umum. Terlepas dari keterbatasan ini, ada banyak bukti bahwa dengan tidak adanya peningkatan D-dimer, khususnya oleh enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yang lebih sensitif, VTE jarang terjadi, terutama jika hasil

tes non-invasif lainnya negatif atau non-diagnostik.(Wakai, Gleeson and Winter, 2003)

Parameter laboratorium yang paling sering terganggu pada COVID-19 diantaranya waktu protrombin (PT) yang memanjang dan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (APTT). Ini diikuti oleh penurunan keduanya karena konsumsi koagulopati, peningkatan fibrinogen, peningkatan jumlah trombosit, peningkatan kadar D-dimer, dan peningkatan Protein C-Reaktif.(Eljilany and Elzouki, 2020):(Ji *et al.*, 2020)

## II. 8. Kerangka Teori



### BAB III. KERANGKA KONSEP

