

**PERBANDINGAN KADAR INTERLEUKIN-6 PEREMPUAN HAMIL
TERDIAGNOSIS *CORONA VIRUS DISEASE* 2019 DAN TANPA
CORONA VIRUS DISEASE 2019**

***COMPARISON OF INTERLEUKIN-6 LEVEL IN PREGNANT
WOMEN BETWEEN DIAGNOSIS OF CORONA VIRUS DISEASE
2019 AND WITHOUT CORONA VIRUS DISEASE 2019***

DZATUR RIZQI FATHIENAH SYARIFUDDIN



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI OBSTETRI DAN GINEKOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



**PERBANDINGAN KADAR INTERLEUKIN-6 PEREMPUAN HAMIL
TERDIAGNOSIS *CORONA VIRUS DISEASE 2019* DAN TANPA
*CORONA VIRUS DISEASE 2019***

Tesis

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

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan Diajukan Oleh

**DZATUR RIZQI FATHIENAH SYARIFUDDIN
C055191002**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023



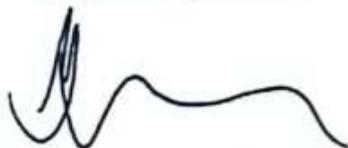
TESIS
PERBANDINGAN KADAR INTERLEUKIN-6 PEREMPUAN HAMIL
TERDIAGNOSIS *CORONA VIRUS DISEASE* 2019 DAN TANPA
***CORONA VIRUS DISEASE* 2019**

Disusun dan diajukan oleh:
DZATUR RIZQI FATHIENAH SYARIFUDDIN
Nomor Pokok: C055191002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 5 Desember 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp. OG, Subsp. KFM
NIP : 196903172000032001

Pembimbing Pendamping,



dr. Eddy Hartono, Sp. OG, Subsp. Obginsos, FICS
NIP : 19207191988031002

Ketua Program Studi



Nama P., Sp. OG, Subsp. Onk
97406242006041009

Dekan Fakultas Kedokteran,
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK
NIP : 196805301996032001



PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dzatur Rizqi Fathienah Syarifuddin
NIM : C055191002
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul :

PERBANDINGAN KADAR INTERLEUKIN-6 PEREMPUAN HAMIL TERDIAGNOSIS *CORONA VIRUS DISEASE* 2019 DAN TANPA *CORONA VIRUS DISEASE* 2019

adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini, tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diterbitkan sebelumnya, kecuali yang tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka. Apabila dikemudian di dalam naskah tesis dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur penjiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut dan diproses sesuai dengan hukum yang berlaku.

Makassar Desember 2023
METERA TEMPEL
Dzatur Rizqi Fathienah Syarifuddin

Makassar, 7 Desember 2023

Dzatur Rizqi Fathienah Syarifuddin



PRAKATA

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala berkat, rahmat, dan karunia, serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis bertujuan untuk memberikan informasi ilmiah tentang Perbandingan Kadar IL-6 Perempuan Hamil Terdiagnosis COVID-19 dan Perempuan Hamil Tanpa COVID-19 agar dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan penanganan pasien khususnya dalam bidang Obstetri dan Ginekologi. Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, baik isi maupun tata bahasanya, dengan demikian segala kritik yang membangun sangat diharapkan untuk perbaikan tesis ini.

Penulis dengan tulus menyampaikan ucapan terima kasih kepada Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG, Subsp. KFM sebagai Pembimbing I, dr. Eddy Hartono, Sp.OG, Subsp. Obginsos, FICS sebagai Pembimbing II dan sebagai Pembimbing statistik Dr.dr. Siti Maisuri T Chalid, Sp.OG, Subsp. KFM atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih penulis juga sampaikan kepada Dr. dr. Efendi Lukas, Sp.OG, Subsp. KFM dan Dr.dr. Elizabeth C Jusuf, Sp.OG, Subsp. Obginsos sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam penelitian ini. Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Ketua Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG, Subsp. Onk; Ketua Program Studi Dr. dr. Nugraha U.P, Sp.OG, Subsp. Onk, Sekretaris Program studi Dr. dr. Imam Ahmadi Farid, Sp.OG, Subsp. Urogin, RE, dan seluruh staf pengajar beserta pegawai di bagian Obstetri dan Ginekologi FKUNHAS yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi selama pendidikan.



asehat Akademik Dr. dr.H. Eddy R Moeljono, Sp.OG, Subsp. FER, yang mendidik dan memberikan arahan selama saya mengikuti proses pendidikan.

3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi, paramedis Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit pendidikan dan jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
4. Pasien dan keluarga pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini, sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
5. Suami saya yang tercinta dr. Ahmad Ibrahim Rum, kedua anak saya Ahmad Zafran Aldzakiy Ibrahim dan Almahira Zerina Adeeva Ibrahim, kedua orang tua saya yang tercinta Prof.Dr.H. Syarifuddin Ondeng,MA dan Dra.H.Nurzahirah, Bapak dan ibu mertua saya, (Alm) dr. Muh Rum Limpo dan Hj.Indaryati Fudhail,S.Si,Apt, serta kedua saudara saya, Dr. Ahmad Dzul Ilmi,SE,ME dan drg. Amirah Maritsa,M.Kes dan keluarga besar, yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa serta pengertiannya selama penulis mengikuti Pendidikan.
6. Seluruh teman angkatan saya Obgin Juli 2019.
7. Semua pihak yang namanya tidak tercantum, namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhir kata, Semoga tesis ini bermanfaat dalam perkembangan ilmu Obstetri dan Ginekologi di masa mendatang.

Makassar, 6 Juni 2023

Dzatur Rizqi Fathienah S



ABSTRAK

DZATUR RIZQI FATHIENAH SYARIFUDDIN. Perbandingan Kadar Interleukin-6 Perempuan Hamil Terdiagnosis *Corona Virus Disease 2019* Dan Tanpa *Corona Virus Disease 2019* (dibimbing oleh Isharyah Sunarno, Eddy Hartono, Siti Maisuri T. Chalid, Efendi Lukas, Elizabeth C Jusuf).

Potensi dampak penyakit virus corona 2019 (COVID-19) terhadap kesehatan ibu hamil dan janin telah menyita perhatian. Wanita hamil dianggap sebagai kategori rentan terhadap infeksi saluran pernapasan. Selain itu, beberapa sitokin proinflamasi meningkat 2-100 kali lebih banyak pada COVID-19 dengan badai sitokin dibandingkan pada orang normal, terutama interleukin 6 (IL-6) yang meningkat tajam. Tujuan penelitian ini adalah menyelidiki hubungan potensial antara kadar serum IL-6 dan tingkat keparahan gejala COVID-19 pada wanita hamil. Enam puluh dua wanita hamil yang memenuhi syarat dibagi menjadi kelompok positif COVID-19 (n=31) dan kelompok negatif COVID-19 (n=31) dalam studi cross-sectional ini. Subyek penelitian dipilih dengan menggunakan *consecutive sampling*. IL-6 diukur dari spesimen darah vena menggunakan metode ELISA. Kelompok positif COVID-19 memiliki median kadar serum IL-6 yang lebih tinggi (45,35 (35,15-153,99) vs. $38,86 \pm 11,43$ (15,02-59,52), $p=0,03$) dibandingkan kelompok negatif. Di sisi lain, kadar serum IL-6 memiliki nilai yang sebanding sesuai dengan tingkat keparahan gejala COVID-19 ($88,35 \pm 36,14$ ng/mL vs. $51,09 \pm 25,48$ ng/mL vs. $56,02 \pm 33,20$ ng/mL pada gejala sedang, gejala ringan, dan tanpa gejala, masing-masing; $p=0,152$). Meskipun kadar IL-6 dalam serum tidak berhubungan dengan tingkat keparahan gejala COVID-19, peningkatan biomarker ini ditemukan pada wanita hamil dengan diagnosis yang terpengaruh.

Kata Kunci: interleukin-6, kehamilan, COVID-19



ABSTRACT

DZATUR RIZQI FATHIENAH SYARIFUDDIN. *Comparison of Interleukin-6 Level in Pregnant Women between Diagnosis of Corona Virus Disease 2019 and Without Corona Virus Disease 2019* (supervised by Isharyah Sunarno, Eddy Hartono, Siti Maisuri T. Chalid, Efendi Lukas, Elizabeth C Jusuf).

The potential impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on the health of expectant mothers and fetuses has strained attention. Pregnant women are considered a vulnerable category to respiratory infections. Moreover, several inflammatory cytokines are 2-100 times more abundant in COVID-19 with cytokine storm than in normal individuals; interleukin 6 (IL-6) exhibits much higher elevations. Investigating potential relationships between IL-6 serum levels and severity of COVID-19 symptoms in pregnant women is the aim of this study. Sixty-two eligible pregnant women were divided into a positive COVID-19 group (n=31) and a negative COVID-19 group (n=31) in this cross-sectional study. The research subjects were selected using consecutive sampling. The IL-6 was measured from a vein blood specimen using ELISA methods. The COVID-19 positive group had a higher median IL-6 serum level (45.35 (35.15-153.99) vs. 38.86 ± 11.43 (15.02-59.52), $p=0.03$) than the negative group. On the other hand, the IL-6 serum level had comparable value according to the COVID-19 symptoms severity (88.35 ± 36.14 ng/mL vs. 51.09 ± 25.48 ng/mL vs. 56.02 ± 33.20 ng/mL in moderate symptoms, mild symptoms, and asymptomatic, respectively; $p=0.152$). Although the IL-6 serum levels are not related to COVID-19 symptoms severity, an elevated of this biomarker was found in pregnant women with affected diagnoses.

Keywords: interleukin-6, pregnancy, COVID-19



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	v
PRAKATA	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat pelayanan	5
1.4.2 Manfaat akademis	6
1.4.3 Manfaat penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 COVID-19	7
2.1.1 Patogenesis Covid-19	8
2.1.2 Faktor Risiko.....	11
2.1.3 Manifestasi Klinis.....	12
2.1.4 Pemeriksaan Penunjang	14
2.2 Sistem Imun.....	17
2.2.1 Innate Immunity	18
2.2.2 Adaptive Immunity	19
2.3 Sitokin	21
2.4 Interleukin-6	22
2.4.1 Tingkat serum sitokin pro dan antiinflamasi pada perempuan tidak hamil dan selama kehamilan	24
2.4.2 SARS-CoV-2 Selama Kehamilan	25
2.4.3 Pengukuran IL-6.....	26
2.5 Kerangka Teori	28
2.6 Kerangka Konsep	29
2.7 Hipotesis Penelitian	29
2.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	30
BAB III METODE PENELITIAN	35
3.1 Desain Penelitian.....	35
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	35
3.2.1 Tempat Penelitian.....	35
3.2.2 Waktu Penelitian.....	35
3.3 Populasi dan Sampel.....	35
3.3.1 Populasi Penelitian	35
3.3.2 Sampel Penelitian.....	35
3.3.3 Besar sampel.....	36



3.3.4 Teknik sampling.....	36
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	36
3.4.1 Kriteria Inklusi	36
3.4.2 Kriteria Eksklusi	36
3.5 Alat dan Bahan	37
3.6 Cara Kerja.....	37
3.7 Alur Penelitian.....	38
3.8 Pengolahan dan Analisis Data.....	39
3.9 Aspek Etis.....	39
3.10 Personalia Penelitian	40
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	41
4.1 Hasil Penelitian	41
4.1.1 Karakteristik Subyek Penelitian	41
4.1.2 Perbandingan Kadar IL-6 Serum pada Ibu hamil antara Positif dan Negatif COVID-19.....	42
4.1.3 Faktor yang berhubungan dengan kadar IL-6 ibu hamil.....	43
4.2 Pembahasan.....	44
4.2.1 Karakteristik subyek penelitian	44
4.2.2 Perbandingan kadar IL-6 serum ibu hamil antara yang terdiagnosis positif dan negatif COVID-19	48
4.2.3 Faktor yang berhubungan dengan kejadian COVID-19 dan kadar IL-6 serum ibu hamil	52
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	56
5.1 Kesimpulan	56
5.2 Saran	56
DAFTAR PUSTAKA.....	57



DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Skema replikasi dan patogenesis virus.....	9
2. Skema perjalanan penyakit COVID-19	13
3. Perjalanan penyakit pada COVID-19 berat.....	13
4. Gambaran foto toraks pada pasien COVID-19	14
5. Gambaran CT Scan pada COVID-19. Tampak gambaran <i>ground-glass</i> bilateral	15
6. Aktivitas pleiotropik IL-6. IL-6 bertindak sebagai BSF-2, yang menginduksi sel B yang teraktivasi menjadi produksi antibodi.	23
7. Kerangka Teori.	28
8. Kerangka Konsep	29
9. Alur Penelitian	38



DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
Tabel 1. Nilai sitokin fisiologis dalam keadaan tidak hamil dan hamil pada manusia.....	25
Tabel 2. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	30
Tabel 3. Karakteristik subyek penelitian	41
Tabel 4. Hasil uji normalitas data	42
Tabel 5. Perbandingan kadar IL-6 serum ibu hamil antara terdiagnosis positif dan negatif COVID-19	43
Tabel 6. Hubungan antara karakteristik ibu hamil dengan kadar IL-6 serum ibu hamil	43
Tabel 7. Hubungan antara gejala COVID-19 dengan kadar IL-6 serum ibu hamil	44



DAFTAR LAMPIRAN

Nomor Urut	Halaman
1. Lampiran 1 Surat Etika Penelitian	62
2. Lampiran 2 Kuesioner	63
3. Lampiran 3 Data Induk	68
4. Lampiran 4 Output SPSS.....	74



DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
ACE2	<i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CAR-T	<i>Chimeric Antigen Receptor T</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CRP	<i>C-Reactive protein</i>
CT- scan	<i>Computed Tomography Scan</i>
G-CSF	<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>
HPHT	Hari Pertama Haid Terakhir
IFN- γ	<i>Interferon- γ</i>
IIC	<i>Infiltrating Immune Cells</i>
IMT	Indeks Massa Tubuh
IL	Interleukin
MERS-COV	<i>Middle East Respiratory Syndrome-Related Corona Virus</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
SARS-CoV	Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus
SGOT	<i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	<i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor Beta</i>
Th	<i>T-Helper</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial GrowthFactor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Secara global, berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) hingga bulan Agustus 2020, lebih dari 19 juta kasus *Corona Virus Disease-19* (COVID-19) terdiagnosis telah dilaporkan. Sejak laporan pertama di Wuhan, sebuah kota di Provinsi Hubei, China, pada akhir tahun 2019, kasus telah dilaporkan di semua benua, kecuali Antartika. Insiden kumulatif bervariasi di setiap negara bagian dan cenderung tergantung dari sejumlah faktor, termasuk densitas populasi dan demografi, tes dan pelaporan, serta kapan strategi penanganan mulai dilakukan (Park, 2020). Hingga saat ini, COVID-19 telah mempengaruhi 372.757 orang di seluruh dunia, dengan tingkat kematian 4,35% (X. Chen *et al.*, 2020). Di Indonesia, saat ini penderita COVID-19 hingga Februari 2021 berjumlah lebih dari 1,9 juta dengan angka kematian 35.014 (Komite Penanganan COVID-19 dan Pemulihan Ekonomi Nasional, 2021). Sementara itu, di Kota Makassar hingga saat ini, angka kasus yang terdiagnosis positif berjumlah 26.817 dengan angka kematian sebesar 496 jiwa (Pemerintah Kota Makassar, 2021). Data dari Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo sejak bulan Januari 2020-November 2022 berkisar 111 kasus ibu hamil terdiagnosis COVID-19 yang ditangani.

Meskipun telah banyak penelitian yang menggambarkan karakteristik klinis dari populasi umum dengan COVID-19, masih sedikit dari studi tersebut yang melaporkan dampak infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome-2* (SARS-CoV-2) pada pertempuhanhamil. Beberapa studi sebelumnya menunjukkan bahwa pasien hamil lebih cenderung mengalami komplikasi dan luaran kehamilan yang buruk seperti sepsis dan gangguan hepar dengan infeksi SARS-CoV dan *Middle East Respiratory Syndrome-Related Corona Virus* (MERS-CoV) (Yin *et al.*, 2020). Pada kehamilan, pelemahan imunitas yang dimediasi sel oleh sel Th1 karena pergeseran fisiologis ke lingkungan dominan Th2 berkontribusi terhadap morbiditas infeksi secara keseluruhan dengan meningkatkan kerentanan ibu patogen intraseluler seperti virus (Dashraath *et al.*, 2020).

itokin yang diproduksi oleh limfosit T-helper (Th) mengatur kekebalan dan jan. Sitokin tipe Th1 adalah mikrobisida dan proinflamasi serta termasuk γ (IFN- γ) interleukin (IL) 1 α , IL-1 β , IL-6, dan IL-12. Sebaliknya, sitokin



tipe Th2 adalah anti-inflamasi dan terdiri dari IL-4, IL-10, IL-13, dan *transforming growth factor- β* (TGF- β) (Dashraath *et al.*, 2020).

Sitokin terdapat pada semua stadium dan tingkat dari reproduksi dan kehamilan. Sitokin tersebut dalam berbagai komposisi dan konsentrasi, diekspresikan di semua cairan tubuh berkaitan dengan reproduksi, termasuk plasma seminal, cairan folikuler, eksudat mukosa dan cairan amnion, namun juga diekspresikan di berbagai jaringan terkait. Berbagai kelainan fertilitas dan kehamilan dapat berasal dari disregulasi pola sitokin. Oleh karena pola ini dapat memberikan strategi terapi baru dalam perkembangan biomarker baru (Dashraath *et al.*, 2020).

Profil sitokin pada infeksi SARS-CoV dan SARS-COV-2 pasien tidak hamil dapat diramalkan dalam perhitungan perbedaan derajat beratnya penyakit kehamilan yang terdampak, pasien dengan SARS menunjukkan aktivasi preferensial dari imunitas Th1, berakibat meningkatnya sitokin proinflamasi (IFN-G, IL-1 β , IL-6, dan IL-12) selama paling tidak 2 minggu setelah onset penyakit, mengakibatkan kerusakan paru ekstensif. Sebaliknya, pasien dengan COVID-19 mendemonstrasikan aktivasi imunitas Th1 dan Th 2 pada periode yang sama dengan kejadian penyakit, yang berpuncak pada kehadiran IFN-G dan IL-1 β sebagai tambahan dari IL-4 dan IL-10. Meningkatnya IL-6 (didominasi oleh respon Th1) berkaitan dengan peningkatan mortalitas pasien COVID-19 (Park, 2020).

IL-6 dapat terlibat dalam memodulasi banyak respon imun host. Penelitian juga menunjukkan bahwa IL-6, bersama dengan TNF- α dan IL-1 β , dapat mempengaruhi banyak komponen dan respon imun pada infeksi virus, terutama peran IL-6 pada pasien dengan COVID19. Di sisi lain, peningkatan ekspresi IL-6 pada beberapa infeksi virus, seperti COVID-19, menyebabkan banyak kerusakan pada jaringan paru-paru dan menyebabkan perkembangan infeksi. Studi pada pasien yang terinfeksi CoV (yaitu, SARS-CoV, MERS-CoV, dan SARS-CoV-2) telah menunjukkan bahwa limfopenia dan badai sitokin adalah dua temuan imunopatologi yang signifikan pada pasien ini. Badai sitokin juga terjadi karena gangguan ekspresi dan produksi sitokin inflamasi seperti IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-18 IL-33, IFN- γ , dan TNF-a yang dapat mengakibatkan peradangan meningkat dan tidak terkontrol dan terkadang merusak berbagai jaringan dan organ.

Kekebalan yang menghancurkan ini biasanya diamati pada gangguan infeksi virus, syok septik bakteri, *Acute Respiratory Distress Syndrome* toksisitas obat, penyakit autoimun, dan juga mengikuti terapi sel *Chimeric*



Antigen Receptor T (CAR-T). Badai sitokin, bersama dengan infiltrating immune cells (IIC) seperti neutrofil dan monosit, terutama pada infeksi saluran pernafasan virus seperti influenza, SARS, dan COVID-19, juga dapat menyebabkan cedera paru akibat peradangan. Dalam kasus yang terinfeksi SARS-CoV-2, badai sitokin juga dapat menyebabkan multi-organ failure (MOF) dan pada akhirnya menyebabkan kematian. Oleh karena itu, memahami peran pasti dari sitokin inflamasi seperti IL-6 sangat penting dalam imunopatogenesis COVID-19 (Abbasifard dan Khorramdelazad, 2020).

Dalam kaitannya dengan ibu hamil, interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin multifungsi dengan peran penting dalam respon inflamasi dan dalam mengarahkan diferensiasi sel T dalam imunitas adaptif. Interleukin-6 secara luas diekspresikan dalam saluran reproduksi perempuan dan jaringan gestasional, dan memberikan fungsi pengaturan dalam implantasi embrio dan perkembangan plasenta, serta adaptasi imun yang dibutuhkan untuk toleransi terhadap kehamilan (Prins, Gomez-Lopez dan Robertson, 2012).

Studi Murine mengenai influenza telah menunjukkan bahwa kehamilan meningkatkan influenza-related pathology melalui gangguan klirens virus, meningkatkan pulmonary IL-6, IL-1 α , ekspresi *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (G-CSF), serta peningkatan stress fisiologis di paru yang dipengaruhi oleh perubahan prostaglandin dan tingkat progesteron. Namun demikian pada COVID-19, rentang respon imun telah dijelaskan, dan respon imun adaptif awal dapat bersifat prediktif pada derajat penyakit ringan (Dashraath *et al.*, 2020).

Peningkatan IL-6 seringkali menjadi bukti perubahan karakteristik profil sitokin pada unexplained infertility, abortus berulang, preeklampsia, dan persalinan prematur. Pada penyulit kehamilan lain, Oztas, et al. meneliti kadar IL-6 pada kehamilan trimester ke-1 untuk memprediksi luaran kehamilan yang buruk pada pasien dengan autoantibodi tiroid positif dan negatif. Dalam studinya, ditunjukkan bahwa kadar IL-6 yang tinggi pada pasien dengan autoantibodi tiroid positif berkorelasi secara signifikan serta bersifat prediktif terhadap hasil luaran yang buruk (Oztas *et al.*, 2015).

Virus korona patogen lainnya, seperti SARS CoV dan sindrom pernapasan Timur Tengah-Coronavirus (MERS-CoV), dapat menyebabkan Cytokine g Syndrome (CRS), yang dapat menyebabkan morbiditas yang luas ppanavar dan Perlman, 2017). CRS ditandai dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi serum, seperti interleukin (IL) -6. Pada CRS dengan



Covid-19, penanda inflamasi lainnya, seperti *C-Reactive protein* (CRP), lactate dehydrogenase (LDH), ferritin, dan fibrinogen sangat terkait dengan kadar IL-6 plasma (Lee *et al.*, 2014). Pasien Covid-19 dengan IL-6 dan CRP yang meningkat tajam lebih mungkin untuk memiliki penyakit yang lebih buruk dan mortalitas yang lebih besar (G. Chen *et al.*, 2020).

Meski data yang tersedia sangat terbatas, belum ada bukti dari infeksi Coronavirus (termasuk SARS atau MERS) bahwa ibu hamil lebih rentan tertular virus corona. Sejauh ini, dalam wabah infeksi virus corona yang baru pada saat ini, lebih banyak laki-laki yang terkena daripada perempuan. Perbedaan gender yang diamati ini dapat disebabkan oleh perbedaan dalam pelaporan, kerentanan, pajanan, atau pengenalan dan diagnosis infeksi. Belum tersedia data yang akurat untuk menginformasikan apakah kehamilan meningkatkan kerentanan terhadap COVID-19 (Rasmussen *et al.*, 2020).

Data SARS dan MERS sebelumnya menunjukkan bahwa temuan klinis selama kehamilan dapat berkisar dari tanpa gejala hingga penyakit parah dan kematian. Gejala COVID-19 yang paling umum adalah demam dan batuk, dengan lebih dari 80% pasien rawat inap menunjukkan gejala ini. Dalam studi terbaru oleh Chen *et al.*, dilaporkan 9 perempuan yang didiagnosis dengan COVID-19 selama trimester ketiga kehamilan. Dalam seri kecil ini, presentasi klinis serupa dengan yang terlihat pada orang dewasa tidak hamil, dengan demam pada 7 orang, batuk pada 4 orang, mialgia pada 3 orang, dan sakit tenggorokan dan malaise masing-masing pada 2 perempuan. Lima menderita limfopenia. Semua menderita pneumonia, tetapi tidak ada yang memerlukan ventilasi mekanis, dan tidak ada yang meninggal. Semua perempuan menjalani persalinan sesar, dan skor Apgar adalah 8-9 pada 1 menit dan 9-10 pada 5 menit (G. Chen *et al.*, 2020).

Dalam seri kedua dari 9 kehamilan dengan 10 bayi (1 pasang kembar) yang dilaporkan oleh Zhu *et al.*, Onset gejala sebelum persalinan (1-6 hari) pada 4, pada hari persalinan pada 2, dan setelah persalinan (1 -3 hari) dalam 3 kasus. Presentasi klinis COVID-19 serupa dengan yang terlihat pada pasien tidak hamil. Di antara 9 kehamilan, gawat janin intrauterine tercatat ada 6, 7 dari ibu yang dirawat menjalani sesar, dan 6 bayi lahir prematur. Berdasarkan laporan terbatas ini dan data yang tersedia dari patogen pernapasan lain seperti SARS dan , tidak diketahui apakah ibu hamil dengan COVID-19 akan mengalami yang lebih parah (Zhu *et al.*, 2020).



Keterbatasan temuan dari studi-studi pada ibu hamil yang terpapar oleh COVID-19 serta peran penting IL-6 yang telah banyak dievaluasi dalam berbagai macam penyakit dalam kehamilan menjadi alasan penulis ingin melaksanakan penelitian ini. Penelitian ini membandingkan kadar serum IL-6 pada ibu hamil dengan COVID-19 dan tanpa infeksi COVID-19. Untuk memahami respons imunologis terhadap infeksi COVID-19 selama kehamilan dan menyelidiki potensi dampak kesehatannya, penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan perbedaan kadar IL-6 antara kedua kelompok tersebut. Penelitian ini memajukan pengetahuan yang semakin luas tentang dampak virus pada kelompok spesifik ini dengan memberikan analisis komprehensif tentang IL-6 sebagai biomarker dan terapi yang ditargetkan.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar IL-6 perempuan hamil terdiagnosis positif COVID-19 dan perempuan hamil terdiagnosis negatif COVID-19?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan kadar IL-6 perempuan hamil terdiagnosis positif COVID-19 dan perempuan hamil terdiagnosis negatif COVID-19.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar IL-6 perempuan hamil terdiagnosis positif COVID-19
2. Mengukur kadar IL-6 perempuan hamil terdiagnosis negatif COVID-19.
3. Membandingkan kadar IL-6 perempuan hamil terdiagnosis positif COVID-19 dan perempuan hamil terdiagnosis negatif COVID-19.
4. Mengidentifikasi faktor yang berhubungan dengan kadar IL-6 ibu hamil.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat pelayanan

Memberikan informasi mengenai kadar IL-6 perempuan hamil terdiagnosis COVID-19 dan perempuan hamil terdiagnosis negatif COVID-19.



1.4.2 Manfaat akademis

Penelitian ini bermanfaat sebagai sarana pelatihan pembuatan karya ilmiah dan merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan PPDS-1 di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan memberikan pemahaman mengenai perubahan kadar IL-6 pada ibu hamil terdiagnosis positif COVID-19 dan perempuan hamil terdiagnosis negatif COVID-19.

1.4.3 Manfaat penelitian

Sebagai bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya mengenai sitokin terutama IL-6 pada perempuan hamil terdiagnosis penyakit akibat virus dengan pola dan morfologi yang serupa dengan COVID-19.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 COVID-19

Selama dua dekade terakhir, virus corona (CoV) telah dikaitkan dengan wabah penyakit yang signifikan di Asia Timur dan Timur Tengah. Sindrom pernapasan akut parah (SARS) dan sindrom pernapasan Timur Tengah (MERS) mulai muncul masing-masing pada tahun 2002 dan 2012. Saat ini, virus korona baru, sindrom pernapasan akut parah, coronavirus 2 (SARS-CoV-2), yang menyebabkan Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19), telah muncul pada akhir 2019, yang telah menimbulkan ancaman kesehatan global dengan pandemi yang terus berlanjut di banyak negara dan wilayah (Dhama *et al.*, 2020).

Sampel yang diteliti menunjukkan etiologi coronavirus baru. 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). Virus ini dapat ditularkan dari manusia ke manusia dan telah menyebar secara luas di China dan lebih dari 190 negara dan teritori lainnya. Pada 12 Maret 2020, WHO mengumumkan COVID-19 sebagai pandemik. Hingga tanggal 29 Maret 2020, terdapat 634.835 kasus dan 33.106 jumlah kematian di seluruh dunia. Sementara di Indonesia sudah ditetapkan 1.528 kasus dengan positif COVID-19 dan 136 kasus kematian (Susilo *et al.*, 2020).

Coronavirus adalah virus *Ribonucleic Acid* (RNA) dengan ukuran partikel 120-160 nm. Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. Sebelum terjadinya wabah COVID-19, ada 6 jenis coronavirus yang dapat menginfeksi manusia, yaitu alphacoronavirus 229E, alphacoronavirus NL63, betacoronavirus OC43, betacoronavirus HKU1, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus* (SARS-CoV), dan Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). Coronavirus yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus betacoronavirus. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini termasuk dalam subgenus yang sama dengan coronavirus yang menyebabkan SARS pada 2002-2004 silam, yaitu Sarbecovirus. Atas dasar ini,



International Committee on Taxonomy of Viruses mengajukan nama SARS-CoV-2 (Susilo *et al.*, 2020).

Perbandingan genom SARS-CoV-2 dengan CoV lain yang identik seperti SARS atau yang terkait erat mengungkapkan bahwa urutan pengkodean untuk protein lonjakan dengan total panjang 1.273 asam amino menunjukkan 27 substitusi asam amino. Enam dari substitusi ini berada di wilayah domain pengikat reseptor, dan enam substitusi lainnya berada di subdomain (SD) pendukung. Analisis filogenetik telah mengungkapkan bahwa SARS-CoV-2 terkait erat (88% kesamaan) dengan dua CoV serupa dengan SARS yang berasal dari kelelawar (kelelawar-SL-CoVZC45 dan kelelawar-SL-CoVZXC21). Lebih lanjut, SARS-CoV-2 secara genetik berbeda dari SARS-CoV (79% kesamaan) dan MERS-CoV (50%). COVID-19 dikaitkan dengan penyakit paru-paru dalam semua kasus dan menghasilkan temuan tomografi komputer dada yang khas, seperti adanya beberapa lesi di lobus paru-paru yang tampak sebagai struktur buram kaca tanah padat dan kadang-kadang hidup berdampingan dengan bayangan konsolidasi (Dhama *et al.*, 2020).

2.1.1 Patogenesis Covid-19

Patogenesis SARS-CoV-2 masih belum banyak diketahui, tetapi diduga tidak jauh berbeda dengan SARS-CoV yang sudah lebih banyak diketahui. Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang terdapat pada envelope spike virus akan berikatan dengan reseptor selular berupa *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) pada SARS-CoV-2. Di dalam sel, SARS-CoV-2 melakukan duplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan, kemudian membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel (Li *et al.*, 2020).

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 Golgi sel. Terjadi

akan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein psid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan I. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan



bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru (De Wit *et al.*, 2016).

Pada SARS-CoV, Protein S dilaporkan sebagai determinan yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu. Telah diketahui bahwa masuknya SARS-CoV ke dalam sel dimulai dengan fusi antara membran virus dengan plasma membran dari sel. 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 pejamu. Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi SARS-CoV. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi. Disregulasi sistem imun kemudian berperan dalam kerusakan jaringan pada infeksi SARS-CoV-2. Respons imun yang tidak adekuat menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Di sisi lain, respons imun yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Simmons *et al.*, 2004).



Gambar 1 . Skema replikasi dan patogenesis virus
Sumber: (Susilo *et al.*, 2020)

Respons imun yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 juga belum sepenuhnya dapat dipahami, namun dapat dipelajari dari mekanisme yang ditemukan pada SARS-CoV dan MERS-CoV. Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke antigen presentation cells (APC). Presentasi

virus terutama bergantung pada molekul *Major Histocompatibility Complex* kelas I. Namun, MHC kelas II juga turut berkontribusi. Presentasi antigen juga menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang



dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus. 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. 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 (Fan *et al.*, 2009).

1. Respons Imun pada Pejamu pada COVID-19 dengan Klinis Ringan

Respons imun yang terjadi pada pasien dengan manifestasi COVID-19 yang tidak berat tergambar dari sebuah laporan kasus di Australia. Pada pasien tersebut didapatkan peningkatan sel T CD38+HLA-DR+ (sel T teraktivasi), terutama sel T CD8 pada hari ke 7-9. Selain itu didapatkan peningkatan Antibody Secreting Cells (ASCs) dan sel *T helper follicular* di darah pada hari ke-7, tiga hari sebelum resolusi gejala. Peningkatan IgM/IgG SARS-CoV-2 secara progresif juga ditemukan dari hari ke-7 hingga hari ke-20. Perubahan imunologi tersebut bertahan hingga 7 hari setelah gejala beresolusi. Ditemukan pula penurunan monosit CD16+CD14+ dibandingkan kontrol sehat. Sel *Natural Killer* (NK) HLA-DR+CD3-CD56+ yang teraktivasi dan *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1; CCL2) juga ditemukan menurun, namun kadarnya sama dengan kontrol sehat. Pada pasien dengan manifestasi COVID-19 yang tidak berat ini tidak ditemukan peningkatan kemokin dan sitokin proinflamasi, meskipun pada saat bergejala (Susilo *et al.*, 2020).

2. Respons Imun pada Pejamu pada COVID-19 dengan Klinis Berat

Perbedaan profil imunologi antara kasus COVID-19 ringan dengan berat bisa dilihat dari suatu penelitian di China. Penelitian tersebut mendapatkan hitung limfosit yang lebih rendah, leukosit dan rasio neutrofil-limfosit yang lebih tinggi, serta persentase monosit, eosinofil, dan basofil yang lebih rendah pada kasus COVID-19 yang berat. Sitokin proinflamasi yaitu TNF- α , IL-1 dan IL-6 serta IL-8 dan penanda infeksi seperti prokalsitonin, ferritin dan *C-Reactive Protein* (CRP) juga didapatkan lebih tinggi pada kasus dengan klinis berat. Sel T helper, T supresor, dan T regulator ditemukan menurun pada pasien COVID-19 dengan klinis berat. Sel T helper dan T regulator yang lebih rendah pada kasus berat. Laporan kasus pasien COVID-19 dengan ARDS juga menunjukkan penurunan limfosit terutama limfosit CD8. Limfosit CD4 dan CD8 tersebut berada dalam status hiperaktivasi



yang ditandai dengan tingginya proporsi fraksi HLA-DR+CD38+. Limfosit T CD8 didapatkan mengandung granula sitotoksik dalam konsentrasi tinggi (31,6% positif perforin, 64,2% positif granulin, dan 30,5% positif granulin dan perforin). Selain itu ditemukan pula peningkatan konsentrasi Th17 CCR6+ yang proinflamasi. 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 dalam jumlah besar (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , dan TGF β) serta kemokin dalam jumlah besar (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, dan CXCL10) seperti terlihat pada gambar 3.3, 30 G-CSF, *Interferon- γ - Inducible Protein 10*, *Monocyte Chemoattractant Protein 1*, dan *Macrophage Inflammatory Protein 1 Alpha* juga didapatkan peningkatan. Respon imun yang berlebihan ini dapat menyebabkan kerusakan paru dan fibrosis sehingga terjadi disabilitas fungsional (Susilo *et al.*, 2020).

2.1.2 Faktor Risiko

Berdasarkan data yang sudah ada, penyakit komorbid hipertensi dan diabetes melitus, jenis kelamin laki-laki, dan perokok aktif merupakan faktor risiko dari infeksi SARS-CoV-2. Distribusi jenis kelamin yang lebih banyak pada laki-laki diduga terkait dengan prevalensi perokok aktif yang lebih tinggi. Pada perokok, hipertensi, dan diabetes melitus, diduga ada peningkatan ekspresi reseptor ACE2 (Cai, 2020).

Pasien kanker dan penyakit hati kronik lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2. Kanker diasosiasikan dengan reaksi immunosupresif, sitokin yang berlebihan, supresi induksi agen proinflamasi, dan gangguan maturasi sel dendritik. Pasien dengan sirosis atau penyakit hati kronik juga mengalami penurunan respons imun, sehingga lebih mudah terjangkit COVID-19, dan dapat mengalami luaran yang lebih buruk. Studi Guan, *et al.* menemukan bahwa dari 261 pasien COVID-19 yang memiliki komorbid, 10 pasien di antaranya adalah dengan kanker dan 23 pasien dengan hepatitis B (Liang *et al.*, 2020).

Infeksi saluran napas akut yang menyerang pasien *Human Immunodeficiency* (HIV) umumnya memiliki risiko mortalitas yang lebih besar dibanding pasien yang tidak HIV. Namun, hingga saat ini belum ada studi yang menganalisis hubungan HIV dengan infeksi SARS-CoV-2. Hubungan infeksi SARS-CoV-2 dengan hipersensitivitas dan penyakit autoimun juga belum dilaporkan. Belum ada



studi yang menghubungkan riwayat penyakit asma dengan kemungkinan terinfeksi SARS-CoV-2. Namun, studi meta-analisis yang dilakukan oleh Yang, et al. menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan riwayat penyakit sistem respirasi akan cenderung memiliki manifestasi klinis yang lebih parah (Yang *et al.*, 2020).

Beberapa faktor risiko lain yang ditetapkan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) adalah kontak erat, termasuk tinggal satu rumah dengan pasien COVID-19 dan riwayat perjalanan ke area terjangkit. Berada dalam satu lingkungan namun tidak kontak dekat (dalam radius 2 meter) dianggap sebagai risiko rendah.⁵³ Tenaga medis merupakan salah satu populasi yang berisiko tinggi tertular. Di Italia, sekitar 9% kasus COVID-19 adalah tenaga medis. Di China, lebih dari 3.300 tenaga medis juga terinfeksi, dengan mortalitas sebesar 0,6% (Wang, Zhou dan Liu, 2020).

2.1.3 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis pasien COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, ARDS, sepsis, hingga syok sepsis. Sekitar 80% kasus tergolong ringan atau sedang, 13,8% mengalami sakit berat, dan sebanyak 6,1% pasien jatuh ke dalam keadaan kritis. Berapa besar proporsi infeksi asimtomatik belum diketahui. Viremia dan viral load yang tinggi dari swab nasofaring pada pasien yang asimtomatik telah dilaporkan (Kam *et al.*, 2020).

Gejala ringan didefinisikan sebagai pasien dengan infeksi akut saluran napas atas tanpa komplikasi, bisa disertai dengan demam, fatigue, batuk (dengan atau tanpa sputum), anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, atau sakit kepala. Pasien tidak membutuhkan suplementasi oksigen. Pada beberapa kasus pasien juga mengeluhkan diare dan muntah. Pasien COVID-19 dengan pneumonia berat ditandai dengan demam, ditambah salah satu dari gejala: (1) frekuensi pernapasan >30x/menit (2) distres pernapasan berat, atau (3) saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen. Pada pasien geriatri dapat muncul gejala-gejala yang atipikal (*World Health Organization*, 2020).

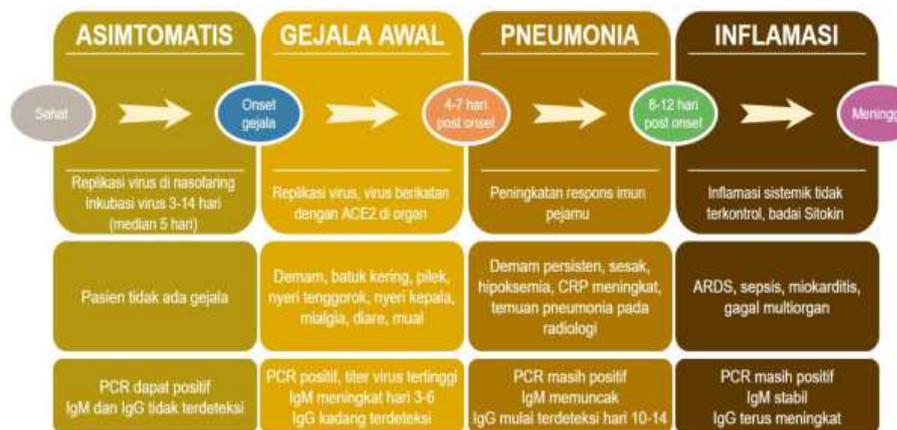
Sebagian besar pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan gejala-gejala pada sistem pernapasan seperti demam, batuk, bersin, dan sesak napas.



kan data 55.924 kasus, gejala tersering adalah demam, batuk kering, dan gejala lain yang dapat ditemukan adalah batuk produktif, sesak napas, tenggorokan, nyeri kepala, mialgia/artralgia, menggigil, mual/muntah,

kongesti nasal, diare, nyeri abdomen, hemoptisis, dan kongesti konjungtiva. Lebih dari 40% demam pada pasien COVID-19 memiliki suhu puncak antara 38,1-39°C, sementara 34% mengalami demam suhu lebih dari 39°C (J. Chen *et al.*, 2020).

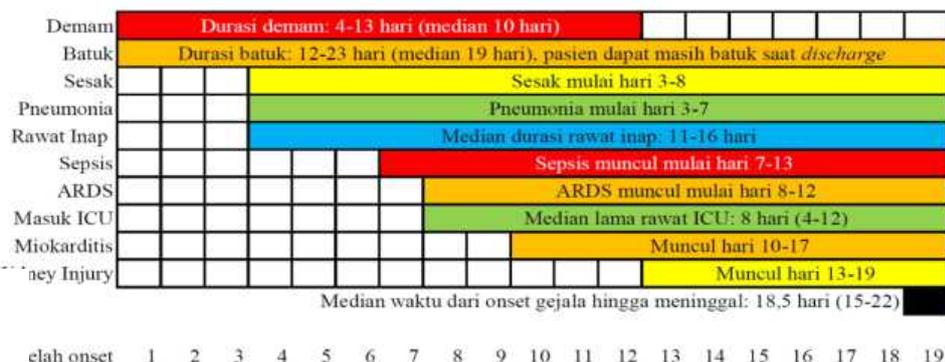
Perjalanan penyakit dimulai dengan masa inkubasi yang lamanya sekitar 3-14 hari (median 5 hari). Pada masa ini leukosit dan limfosit masih normal atau sedikit menurun dan pasien tidak bergejala. Pada fase berikutnya (gejala awal), virus menyebar melalui aliran darah, diduga terutama pada jaringan yang mengekspresi ACE2 seperti paru-paru, saluran cerna dan jantung. Gejala pada fase ini umumnya ringan. Serangan kedua terjadi empat hingga tujuh hari setelah timbul gejala awal. Pada saat ini pasien masih demam dan mulai sesak, lesi di paru memburuk, limfosit menurun. Penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika tidak teratasi, fase selanjutnya inflamasi makin tak terkontrol, terjadi badai sitokin yang mengakibatkan ARDS, sepsis, dan komplikasi lainnya (Gambar 2).



Gambar 2 Skema perjalanan penyakit COVID-19

Sumber: (Susilo *et al.*, 2020)

Gambar 3 menunjukkan perjalanan penyakit pada pasien COVID-19 yang berat dan onset terjadinya gejala dari beberapa laporan (Susilo *et al.*, 2020).



Gambar 3 Perjalanan penyakit pada COVID-19 berat

Sumber: (Susilo *et al.*, 2020)



2.1.4 Pemeriksaan Penunjang

1. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium lain seperti hematologi rutin, hitung jenis, fungsi ginjal, elektrolit, analisis gas darah, hemostasis, laktat, dan prokalsitonin dapat dikerjakan sesuai dengan indikasi. Trombositopenia juga kadang dijumpai, sehingga kadang diduga sebagai pasien *dengue*. Yan, et al. di Singapura melaporkan adanya pasien positif palsu serologi dengue, yang kemudian diketahui positif COVID-19. Karena gejala awal COVID-19 tidak khas, hal ini harus diwaspadai (Yan *et al.*, 2020).

2. Pencitraan

Modalitas pencitraan utama yang menjadi pilihan adalah foto toraks dan Computed Tomography Scan (CT- scan) toraks. Pada foto toraks dapat ditemukan gambaran seperti opasifikasi *ground-glass*, infiltrat, penebalan peribronkial, konsolidasi fokal, efusi pleura, dan atelectasis, seperti terlihat pada Gambar 4. Foto toraks kurang sensitif dibandingkan CT scan, karena sekitar 40% kasus tidak ditemukan kelainan pada foto toraks (Susilo *et al.*, 2020).

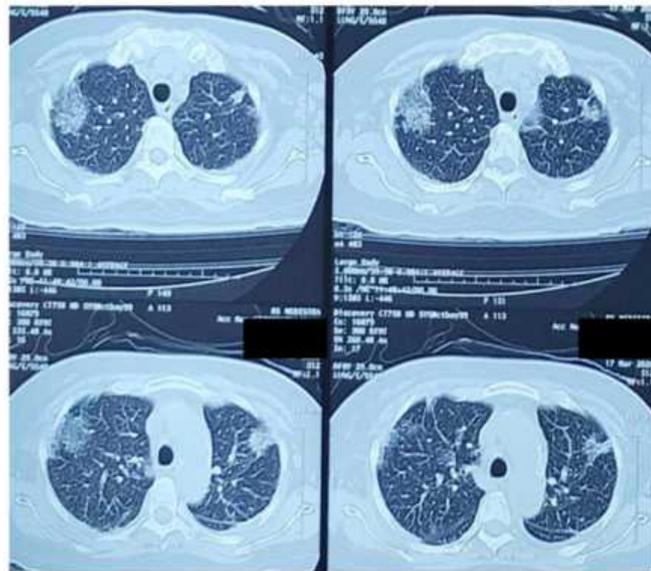


Gambar 4. Gambaran foto toraks pada pasien COVID-19
Sumber: (Susilo *et al.*, 2020)

Studi dengan USG toraks menunjukkan pola B yang difus sebagai temuan utama. Konsolidasi subpleural posterior juga ditemukan walaupun jarang. Studi lain mencoba menggunakan 18F-FDG PET/CT, namun dianggap kurang praktis untuk praktik sehari-hari. Berdasarkan telaah sistematis oleh Salehi, et al. temuan utama pada CT scan toraks adalah opasifikasi *ground-glass* (88%), dengan atau tanpa konsolidasi, sesuai dengan pneumonia viral. Keterlibatan paru cenderung (87,5%), multilobular (78,8%), lebih sering pada lobus inferior dengan lebih perifer (76%). Penebalan septum, penebalan pleura, bronkiektasis,



dan keterlibatan pada subpleural tidak banyak ditemukan. Gambar 5 menunjukkan contoh gambaran CT scan toraks pada pasien COVID-19 (Susilo *et al.*, 2020).



Gambar 5. Gambaran CT Scan pada COVID-19. Tampak gambaran *ground-glass bilateral*
 Sumber: (Susilo *et al.*, 2020)

Gambaran CT scan yang lebih jarang ditemukan yaitu efusi pleura, efusi perikardium, limfadenopati, kavitas, CT halo sign, dan pneumotoraks. Walaupun gambaran-gambaran tersebut bersifat jarang, namun bisa saja ditemui seiring dengan progresivitas penyakit. Studi ini juga melaporkan bahwa pasien di atas 50 tahun lebih sering memiliki gambaran konsolidasi (Susilo *et al.*, 2020).

Gambaran CT scan dipengaruhi oleh perjalanan klinis (Susilo *et al.*, 2020):

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



3. Pemeriksaan Diagnostik SARS-CoV-2

a. Pemeriksaan Antigen-Antibodi

Ada beberapa perusahaan yang mengklaim telah mengembangkan uji serologi untuk SARS-CoV-2, namun hingga saat ini belum banyak artikel hasil penelitian alat uji serologi yang dipublikasi. Salah satu kesulitan utama dalam melakukan uji diagnostik tes cepat yang sah adalah memastikan negatif palsu, karena angka deteksi virus pada rRT-PCR sebagai gold standard tidak ideal. Selain itu, perlu mempertimbangkan onset paparan dan durasi gejala sebelum memutuskan pemeriksaan serologi. IgM dan IgA dilaporkan terdeteksi mulai hari 3-6 setelah onset gejala, sementara IgG mulai hari 10-18 setelah onset gejala. Pemeriksaan jenis ini tidak direkomendasikan WHO sebagai dasar diagnosis utama. Pasien negatif serologi masih perlu observasi dan diperiksa ulang bila dianggap ada faktor risiko tertular (World Health Organization, 2020b).

b. Pemeriksaan Virologi

Saat ini WHO merekomendasikan pemeriksaan molekuler untuk seluruh pasien yang termasuk dalam kategori suspek. Pemeriksaan pada individu yang tidak memenuhi kriteria suspek atau asimtomatis juga boleh dikerjakan dengan mempertimbangkan aspek epidemiologi, protokol skrining setempat, dan ketersediaan alat. Pengerjaan pemeriksaan molekuler membutuhkan fasilitas dengan biosafety level 2 (BSL-2), sementara untuk kultur minimal BSL-3. Kultur virus tidak direkomendasikan untuk diagnosis rutin (World Health Organization, 2020b).

Metode yang dianjurkan untuk deteksi virus adalah amplifikasi asam nukleat dengan *Real-Time Reversetranscription Polymerase Chain Reaction* (rRT-PCR) dan dengan *sequencing*. Sampel dikatakan positif (konfirmasi SARS-CoV-2) bila rRT-PCR positif pada minimal dua target genom (N, E, S, atau RdRP) yang spesifik SARS-CoV-2; ATAU rRT-PCR positif *betacoronavirus*, ditunjang dengan hasil *sequencing* sebagian atau seluruh genom virus yang sesuai dengan SARS-CoV-2 (World Health Organization, 2020b).

Berbeda dengan WHO, CDC sendiri saat ini hanya menggunakan primer N dan RP untuk diagnosis molekuler. *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat juga telah menyetujui penggunaan rapid test molekuler berbasis t[®] yang diberi nama Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2. Perusahaan lain juga mengembangkan teknologi serupa. Tes cepat molekuler lebih mudah



dikerjakan dan lebih cepat karena prosesnya otomatis sehingga sangat membantu mempercepat deteksi (*World Health Organization, 2020b*).

Hasil negatif palsu pada tes virologi dapat terjadi bila kualitas pengambilan atau manajemen spesimen buruk, spesimen diambil saat infeksi masih sangat dini, atau gangguan teknis di laboratorium. Oleh karena itu, hasil negatif tidak menyingkirkan kemungkinan infeksi SARS- CoV-2, terutama pada pasien dengan indeks kecurigaan yang tinggi (*World Health Organization, 2020b*).

2.2 Sistem Imun

Sistem imun adalah sistem yang membentuk kemampuan tubuh untuk melawan bibit penyakit dengan menolak berbagai benda asing yang masuk ke tubuh agar terhindar dari penyakit (Arsyadi, 2014). Imunitas terdiri atas 2 jenis yaitu imunitas alamiah (*innate/native*) dan imunitas adaptif (*spesifik/didapat*). Imunitas alamiah adalah mekanisme pertahanan tubuh yang timbul pertama kali terhadap infeksi. Respons imun ini dengan segera membunuh mikroba, menstimulasi imunitas adaptif, memberi sinyal yang penting untuk memulai respons limfosit B dan T terkait antigen spesifik. Komponen imunitas alamiah meliputi sel epitel, fagosit (*neutrofil dan monosit*), sel dendrit, sel mast, sel NK beberapa jenis limfosit, sistem komplemen, protein plasma, dan sitokin. Proteksi respons imun alamiah terhadap berbagai jenis mikroba meliputi pertahanan terhadap bakteri-intra dan ekstraselular, jamur, dan virus. Respons inflamasi akut terhadap bakteri ekstraselular dan jamur diperantarai oleh neutrofil, monosit, dan sistem komplemen. Pertahanan terhadap bakteri intraselular diperantarai oleh makrofag dan sitokin, sedangkan pertahanan terhadap virus diperantarai oleh *interferon 1* dan sel NK. Imunitas adaptif berkembang lebih lambat dibandingkan alamiah, memerlukan proliferasi dan diferensiasi limfosit untuk beradaptasi terhadap invasi mikroba, sehingga menghasilkan respons yang lebih efisien ketika menghadapi paparan mikroba yang sama. Terdapat dua jenis imunitas adaptif yaitu humoral dan selular. Imunitas humoral diperantarai oleh antibodi yang diproduksi oleh sel limfosit B, dan berperan sebagai pertahanan terhadap mikroba ekstraselular. Sedangkan imunitas selular diperantarai oleh sel limfosit T, dan sebagai pertahanan terhadap mikroba intraselular (Martinus *et al.*, 2019).



2.2.1 Innate Immunity

Umumnya merupakan imunitas bawaan (innate immunity), dalam artian bahwa respons terhadap zat asing dapat terjadi walaupun tubuh sebelumnya tidak pernah terpapar oleh zat tersebut. Sebagai contoh dapat dijelaskan sebagai berikut : salah satu upaya tubuh untuk mempertahankan diri terhadap masuknya antigen misalnya, bakteri, adalah dengan cara menghancurkan bakteri tersebut dengan cara nonspesifik melalui proses fagositosis. Dalam hal ini makrofag, neutrofil dan monosit memegang peranan yang sangat penting. Supaya dapat terjadi fagositosis, sel-sel fagositosis tersebut harus berada dalam jarak yang dekat dengan partikel bakteri, atau lebih tepat lagi bahwa partikel tersebut harus melekat pada permukaan fagosit. Untuk mencapai hal ini maka fagosit harus bergerak menuju sasaran. Hal ini dapat terjadi karena dilepaskannya zat atau mediator tertentu yang disebut dengan faktor leukotaktik atau kemotaktik yang berasal dari bakteri maupun yang dilepaskan oleh neutrofil, makrofag atau komplemen yang telah berada di lokasi bakteri (Suardana, 2017).

Selain faktor kemotaktik yang berfungsi untuk menarik fagosit menuju antigen sasaran, untuk proses fagositosis selanjutnya, bakteri perlu mengalami opsonisasi terlebih dahulu. Ini berarti bahwa bakteri terlebih dahulu dilapisi oleh immunoglobulin atau komplemen (C3b), supaya lebih mudah ditangkap oleh fagosit. Selanjutnya partikel bakteri masuk ke dalam sel dengan cara endositosis dan oleh proses pembentukan fagosom, ia terperangkap dalam kantong fagosom, seolah-olah ditelan dan kemudian dihancurkan baik dengan proses oksidasi-reduksi maupun oleh derajat keasaman yang ada dalam fagosit atau penghancuran oleh lisozim dan gangguan metabolisme bakteri (Suardana, 2017).

Selain fagositosis di atas, manifestasi lain dari respons imun nonspesifik adalah reaksi inflamasi. Reaksi ini terjadi akibat dilepaskannya mediator-mediator tertentu oleh beberapa jenis sel, misalnya histamine yang dilepaskan oleh basofil dan mastosit, *vasoactive amine* yang dilepaskan oleh trombosit, serta anafilatoksin yang berasal dari komponen – komponen komplemen, sebagai reaksi umpan balik dari mastosit dan basofil. Mediator- mediator ini akan merangsang Bergeraknya sel-sel *polymorfonuklear* (PMN) menuju lokasi masuknya antigen serta meningkatkan permeabilitas dinding vaskuler yang mengakibatkan eksudasi plasma dan cairan. Gejala inilah yang disebut dengan respons inflamasi (Suardana, 2017).



2.2.2 Adaptive Immunity

Merupakan respon imun yang didapat (*acquired*), yang timbul akibat dari rangsangan antigen tertentu, sebagai akibat tubuh pernah terpapar sebelumnya. Respon imun spesifik dimulai dengan adanya aktifitas makrofag atau *Antigen Presenting Cell* (APC) yang memproses antigen sedemikian rupa sehingga dapat menimbulkan interaksi dengan sel-sel imun. Dengan rangsangan antigen yang telah diproses tadi, sel-sel system imun berproliferasi dan berdiferensiasi sehingga menjadi sel yang memiliki kompetensi imunologik dan mampu bereaksi dengan antigen (Suardana, 2017).

Walaupun antigen pada kontak pertama (respon primer) dapat dimusnahkan dan kemudian sel-sel system imun mengadakan involusi, namun respon imun primer tersebut sempat mengakibatkan terbentuknya klon atau kelompok sel yang disebut dengan *memory cells* yang dapat mengenali antigen bersangkutan. Apabila dikemudian hari antigen yang sama masuk kedalam tubuh, maka klon tersebut akan berproliferasi dan menimbulkan respon sekunder spesifik yang berlangsung lebih cepat dan lebih intensif dibandingkan dengan respon imun primer. Mekanisme efektor dalam respon imun spesifik dapat dibedakan menjadi dua, antara lain (Suardana, 2017):

1. Respon imun seluler

Telah banyak diketahui bahwa mikroorganisme yang hidup dan berkembang biak secara intra seluler, antara lain didalam makrofag sehingga sulit untuk dijangkau oleh antibody. Untuk melawan mikroorganisme intraseluler tersebut diperlukan respon imun seluler, yang diperankan oleh limfosit T. Subpopulasi sel T yang disebut dengan sel T penolong (*T-helper*) akan mengenali mikroorganisme atau antigen bersangkutan melalui *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II yang terdapat pada permukaan sel makrofag. Sinyal ini menyulut limfosit untuk memproduksi berbagai jenis limfokin, termasuk diantaranya *interferon*, yang dapat membantu makrofag untuk menghancurkan mikroorganisme tersebut. Sub populasi limfosit T lain yang disebut dengan sel T-sitotoksik (*T-cytotoxic*), juga berfungsi untuk menghancurkan mikroorganisme intraseluler yang disajikan melalui MHC kelas I secara langsung (*cell to cell*). Selain menghancurkan mikroorganisme secara langsung, sel T-sitotoksik, juga ilkan *gamma interferon* yang mencegah penyebaran mikroorganisme sel lainnya (Tanaka dan Kishimoto, 2014).



2. Respons Imun Humoral

Respons imun humoral, diawali dengan diferensiasi limfosit B menjadi satu populasi (klon) sel plasma yang melepaskan antibody spesifik ke dalam darah. Pada respons imun humoral juga berlaku respons imun primer yang membentuk klon sel B memory. Setiap klon limfosit diprogramkan untuk membentuk satu jenis antibody spesifik terhadap antigen tertentu (*Clonal selection*). Antibodi ini akan berikatan dengan antigen membentuk kompleks antigen – antibody yang dapat mengaktivasi komplemen dan mengakibatkan hancurnya antigen tersebut. Supaya limfosit B berdiferensiasi dan membentuk antibody diperlukan bantuan limfosit *T-helper*, yang atas sinyal-sinyal tertentu baik melalui MHC maupun sinyal yang dilepaskan oleh makrofag, merangsang produksi antibody. Selain oleh sel *T-helper*, produksi antibody juga diatur oleh sel T penekan (*T-supresor*), sehingga produksi antibody seimbang dan sesuai dengan yang dibutuhkan (Soeroso, 2007).

Interaksi antara respons imun seluler dengan humoral disebut dengan *Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity* (ADCC), karena sitolisis baru terjadi bila dibantu oleh antibody. Dalam hal ini antibody berfungsi melapisi antigen sasaran, sehingga sel NK, yang mempunyai reseptor terhadap fragmen Fc antibody, dapat melekat erat pada sel atau antigen sasaran. Perlekatan sel NK pada kompleks antigen antibody tersebut mengakibatkan sel NK dapat menghancurkan sel sasaran (Suardana, 2017).

Respons imun spesifik (adaptif) dapat dibedakan dari respons imun bawaan, karena adanya ciri-ciri umum yang dimilikinya yaitu; bersifat spesifik, heterogen dan memiliki daya ingat atau memori. Adanya sifat spesifik akan membutuhkan berbagai populasi sel atau zat yang dihasilkan (antibodi) yang berbeda satu sama lain, sehingga menimbulkan sifat heterogenitas tadi. Kemampuan mengingat, akan menghasilkan kualitas respons imun yang sama terhadap konfigurasi yang sama pada pemaparan berikutnya (Suardana, 2017).



2.3 Sitokin

Sitokin adalah golongan protein/glikoprotein/polipeptida yang larut dan diproduksi oleh sel limfosit dan sel-sel lain seperti makrofag, eosinofil, sel mast dan sel endotel. Sitokin berfungsi sebagai sinyal interseluler yang mengatur hampir semua proses biologis penting seperti halnya aktivasi, pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi, proses inflamasi sel, imunitas, serta pertahanan jaringan ataupun morfogenesis. Kesemuanya terjadi akibat rangsangan dari luar. Sitokin mempunyai berat molekul rendah, sekitar 8-40 KD, di samping kadarnya juga sangat rendah (Soeroso, 2007).

Sitokin biasanya diproduksi oleh sel sebagai respons terhadap rangsangan. Sitokin yang dibentuk segera dilepas dan tidak disimpan di dalam sel. Sitokin yang sama dapat diproduksi oleh berbagai sel. Satu sitokin dapat bekerja terhadap beberapa jenis sel dan dapat menimbulkan efek melalui berbagai mekanisme. Berbagai sitokin dapat memiliki banyak fungsi yang sama, Sitokin dapat/sering mempengaruhi sintesis atau efek sitokin lain, efeknya akan tampak saat berikatan dengan reseptor yang spesifik pada permukaan sel sasaran atau sel target (Soeroso, 2007).

Pada dasarnya sitokin berfungsi sebagai autokrin, namun pada kenyataannya juga dapat berfungsi sebagai parakrin ataupun endokrin. Dalam melaksanakan tugasnya, sitokin dapat juga bekerja sebagai inhibitor atau antagonis sitokin lain, bahkan dapat pula menghambat kerja sitokin yang bersangkutan. Diketahui pula bahwa sitokin ikut berperan dalam sistem imunitas alamiah maupun imunitas daptan/spesifik (Soeroso, 2007; Tanaka dan Kishimoto, 2014).

Banyak ilmuwan yang mengelompokkan klasifikasi sitokin sesuai dengan kebutuhan masing-masing, antara lain berdasar pada sumber sel yang memproduksinya, efeknya pada sel, atau berdasar pada jenis ikatan dengan reseptornya. Abbas pada tahun 1994 mengelompokkan sitokin berdasar pada fungsinya yaitu sitokin yang berperan dalam imunitas bawaan (*cytokines that mediated nature immunity*). Yang termasuk dalam kelompok ini adalah: interferon tipe I, TNF- α (*tumor necrosis factor- α*), IL-1 (*interleukin-1*), IL-6 (*interleukin-6*),

1. Keduanya yaitu sitokin pengatur aktivasi, pertumbuhan dan diferensiasi sel, antara lain: IL-2 (*interleukin-2*), IL-4 (*interleukin-4*), TGF- β (*transforming factor - β*). Yang ketiga adalah sitokin pengatur mediator imun dalam proses inflamasi, antara lain: interferon- γ (*limfotoksin*), IL-10 (*interleukin-10*), IL-2



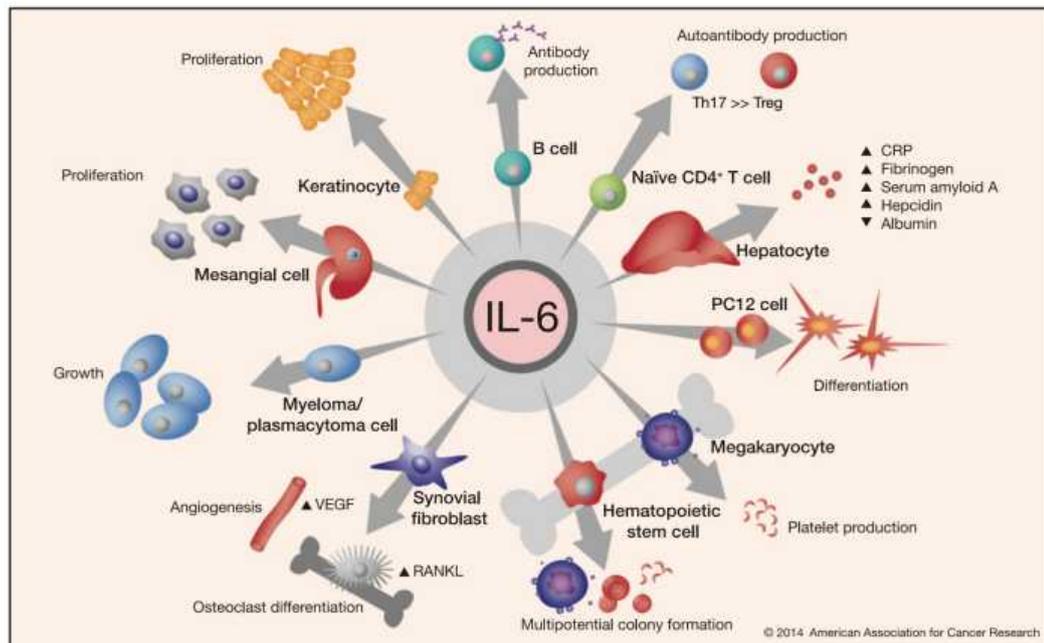
(*interleukin-2*), *migration inhibition factors*, *TNF- α* (*tumor necrosis factor- α*) sitokin merangsang haematopoetik, contoh : C - kit ligand, IL-3 (*interleukin-3*), *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, *monocyte-macrophage colony-stimulating factor*, *interleukin-7* (IL-7), *colony stimulating factors cytokines* (Soeroso, 2007; Febry, 2018).

2.4 Interleukin-6

Sitokin adalah mediator larut yang membantu komunikasi sel-ke-sel dalam respon imun. Mereka termasuk IFN, kemokin, limfokin, interleukin, TGF- β , faktor perangsang koloni (CSF), dan TNF dan ditandai dengan redundansi fungsional dan pleiotropi. Interleukin adalah sitokin yang bekerja terutama pada leukosit. Sampai saat ini, hampir 40 interleukin telah diidentifikasi. Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin prototipe. Setelah gen yang mengkode IL-6 diklon, sitokin ditemukan melakukan berbagai aktivitas biologis, beberapa di antaranya telah terbukti berlebihan dengan anggota lain dari famili IL-6 sitokin. Ekspresi sementara IL-6 berkontribusi untuk pertahanan tubuh terhadap infeksi dan cedera jaringan dengan merangsang respon imun fase akut dan hematopoiesis. Ketika homeostasis jaringan pulih, sintesis IL-6 berhenti (Tanaka dan Kishimoto, 2014).

IL-6 awalnya diidentifikasi sebagai *B-cell-stimulating factor 2* (BSF-2) dalam supernatan kultur sel mononuklear darah perifer yang distimulasi oleh mitogen atau antigen, yang menginduksi produksi imunoglobulin dalam jalur sel B yang ditransformasikan oleh virus Epstein-Barr atau dalam sel B yang terstimulasi *Staphylococcus aureus* Cowan. Gen pengkode BSF-2 diklon pada tahun 1986. Selanjutnya, BSF-2 ditemukan identik dengan faktor perangsang hepatosit, faktor pertumbuhan hibridoma, dan IFN- γ , yang kemudian ditemukan kekurangan aktivitas antivirus; molekul tersebut kemudian dikenal sebagai IL-6. IL-6 manusia terdiri dari 184 asam amino dengan dua situs N-glikosilasi potensial dan empat residu sistein; protein inti sekitar 20 kDa, dan glikosilasi menyumbang ukuran 21 hingga 26 kDa dari IL-6 alami (Tanaka dan Kishimoto, 2014).





Gambar 6. Aktivitas pleiotropik IL-6. IL-6 bertindak sebagai BSF-2, yang menginduksi sel B yang teraktivasi menjadi produksi antibodi.
Sumber: (Tanaka dan Kishimoto, 2014)

IL-6 merangsang hepatosit untuk menghasilkan protein fase akut, seperti protein C-reaktif (CRP), *serum amiloid A* (SAA), fibrinogen, hepcidin, dan *a1-antichymotrypsin*, dan mengurangi produksi fibronectin, albumin, dan transferin. Peningkatan kadar protein fase akut mengeluarkan sinyal stres darurat dan berkontribusi pada pertahanan tubuh. IL-6 memberikan efek lain yang sering terdeteksi pada penyakit inflamasi kronis. Sel stroma sumsum tulang menghasilkan IL-6 yang menstimulasi aktivator reseptor *ligan NF- κ B* (RANKL), yang penting untuk diferensiasi dan aktivasi osteoklas, yang mengarah pada resorpsi tulang dan osteoporosis. IL-6 juga menginduksi produksi VEGF, menghasilkan angiogenesis dan peningkatan permeabilitas vaskular, yang merupakan gambaran patologis kanker dan lesi inflamasi pada jaringan *sinovial arthritis rheumatoid*. Selain itu, telah dilaporkan bahwa IL-6 meningkatkan proliferasi keratinosit dan sintesis kolagen dalam fibroblas dermal dan diferensiasinya menjadi miofibroblas, yang dapat menyebabkan fibrosis kulit pada pasien dengan sklerosis sistemik. Proliferasi sel mesangial dan produksi berlebih matriks merupakan ciri khas penyakit glomerulus, dan IL-6 telah ditemukan dalam deposit an mungkin terlibat dalam proliferasi sel mesangial. Akhirnya, IL-6 telah berinteraksi dengan dan mempengaruhi berbagai sel dan sistem organ, sel endotel vaskular, sistem endokrin dari sumbu hipotalamus-hipofisis- dan sistem neuropsikologis (Tanaka dan Kishimoto, 2014).



2.4.1 Tingkat serum sitokin pro dan antiinflamasi pada perempuan tidak hamil dan selama kehamilan

Meskipun sistem kekebalan memiliki kemampuan unik untuk mengenali antigen yang sangat spesifik, kerentanannya terhadap sitokin memungkinkan molekul-molekul ini mendominasi semua jenis reaksi kekebalan. Protein ini, diproduksi dengan cara autokrin atau parakrin, mengikat reseptor spesifik yang memulai serangkaian reaksi. pada target berbeda yang memiliki efek menguntungkan atau merugikan karena sifat redundansi dan / atau pleiotropiknya dapat menjelaskan semua kemungkinan reaksi. Dengan limfosit T *helper* (Th) sebagai penghasil utama sitokin, diyakini bahwa keseimbangan sitokin Th1 versus Th2 yang seimbang menentukan kesehatan organisme (Vassiliadis *et al.*, 1998).

Kehamilan adalah contoh alami dari reaksi kekebalan yang terjadi untuk jangka waktu tertentu dalam organisme yang bertentangan dengan aturan penolakan cangkok. Komponen janin semi atau alogenik yang tumbuh di tempat istimewa uterus, tidak hanya lolos dari serangan kekebalan tetapi juga didukung oleh sistem kekebalan ibu. Peran penting dalam pemeliharaan kehamilan dimainkan oleh sitokin, di mana hasil akhir janin yang berhasil berkorelasi dengan produksi sitokin Th2 dan penolakan janin terhadap sitokin Th1. Meskipun peran protektif dari sitokin IL-10 Th2 selama pertengahan kehamilan, serta efek berbahaya dari sitokin Th1 IL-2,4 TNF- α dan IFN- γ telah dibuktikan pada tikus, penelitian lain menunjukkan bahwa setiap sitokin mengikuti pola ekspresi tertentu setiap hari kehamilan pada tikus. Pengamatan ini menunjukkan bahwa terlepas dari efek menguntungkan atau merugikan dari sitokin selama perjalanan waktu tertentu dari siklus kehamilan, regulasi naik atau turun yang ditentukan dari faktor-faktor ini harus diikuti, pola yang akan menentukan keberhasilan atau tidak dari kehamilan (Vassiliadis *et al.*, 1998).



Tabel 1. Nilai sitokin fisiologis dalam keadaan tidak hamil dan hamil pada manusia

Cytokine	Cytokine levels (ng/ml \pm SEM) during the following states			
	Non-pregnant state	1st trimester	2nd trimester	3rd trimester
IL-1 α	1.76 \pm 0.40	1.73 \pm 0.53	1.55 \pm 0.34	1.89 \pm 0.42
IL-2	3.60 \pm 0.30	3.63 \pm 0.60	3.56 \pm 0.46	3.41 \pm 0.61
IL-3	3.80 \pm 0.40	3.85 \pm 0.52	3.36 \pm 0.54	3.32 \pm 0.55
IL-4	0.16 \pm 0.01	0.14 \pm 0.02	0.16 \pm 0.05	0.17 \pm 0.04
IL-6	2.70 \pm 0.30	2.55 \pm 0.24	2.91 \pm 0.38	2.91 \pm 0.34
IL-10	0.77 \pm 0.02	0.76 \pm 0.07	0.74 \pm 0.09	0.88 \pm 0.10
IL-12	0.83 \pm 0.11	0.79 \pm 0.10	0.85 \pm 0.27	0.80 \pm 0.08
GM-CSF	2.70 \pm 0.25	2.78 \pm 0.28	3.01 \pm 0.32	3.14 \pm 0.73
TNF- α	0.62 \pm 0.04	0.60 \pm 0.06	0.57 \pm 0.09	0.60 \pm 0.07
IFN- γ	1.07 \pm 0.14	1.06 \pm 0.08	1.14 \pm 0.11	1.33 \pm 0.14
<i>n</i>	15	19	17	18

Sumber: (Vassiliadis et al., 1998)

Tabel 1 menggambarkan perbedaan tingkat sitokin antara keadaan tidak hamil dan kehamilan untuk IL-1 α (penurunan pada trimester kedua sebesar 13%), IL-2 (penurunan terutama saat persalinan sebesar 11%), IL-3 (penurunan pada saat kedua dan trimester ketiga sebesar 14%), IL-10 (meningkat saat persalinan sebesar 28%), GM-CSF (meningkat pada trimester ketiga dan persalinan masing-masing sebesar 16% dan 30%) dan IFN- γ (meningkat pada trimester ketiga dan persalinan masing-masing pada 25% dan 26%). Perbedaan yang signifikan dalam tahap kehamilan yang berbeda diperoleh oleh IL-1 α (produksi minimal pada trimester kedua), IL-2 (penurunan pada trimester ketiga dan persalinan), IL-3 (penurunan setelah trimester pertama), IL-6 (peningkatan setelah trimester pertama), IL-10 (meningkat selama persalinan), GM-CSF dan IFN- γ (peningkatan stabil setelah trimester pertama) (Vassiliadis *et al.*, 1998).

2.4.2 SARS-CoV-2 Selama Kehamilan

Infeksi ibu juga dapat mempengaruhi perkembangan janin dan plasenta. Risiko pneumonia virus lebih tinggi pada perempuan hamil dibandingkan dengan populasi umum. SARS adalah penyakit novel coronavirus. Infeksi SARS menyebabkan pneumonia atipikal, berlanjut ke kegagalan parah. Aborsi spontan, kelahiran prematur, dan hambatan pertumbuhan intrauterin adalah akibat dari infeksi SARS selama kehamilan. Komplikasi ini terjadi karena hipoksemia dan penurunan sirkulasi pada ibu dan janin akibat infeksi SARS. Peningkatan jumlah inflamasi dalam serum (misalnya IL1B, IL6, IL12, IFN γ , IP10, dan MCP1) dengan inflamasi paru dan kerusakan paru yang luas pada pasien SARS (2020).



Perempuan hamil pada trimester pertama dan ketiga berada pada keadaan pro-inflamasi. Badai sitokin yang disebabkan oleh SARS CoV-2 dapat menyebabkan keadaan inflamasi yang lebih parah pada perempuan tersebut. Terjadinya peradangan ibu akibat infeksi virus selama kehamilan dapat mempengaruhi beberapa aspek perkembangan otak janin, fungsi saraf yang memburuk, dan perubahan perilaku atipikal. Patologi ini dapat dikenali di kemudian hari dalam kehidupan pascakelahiran. Tingkat respon inflamasi ibu dan kadar sitokin inflamasi, seperti *interleukin* IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF- α sangat tinggi, yang dapat mempengaruhi perkembangan otak janin dan sistem peredaran darah, dan dapat meningkatkan risiko skizofrenia, autisme, dan gangguan mental. Peradangan perinatal juga diakui sebagai faktor risiko penting untuk cedera otak dan gangguan perkembangan termasuk cerebral palsy, cedera materi putih, dan autisme. Peningkatan sitokin IL-6 dan IL-1 β dalam cairan ketuban, serta inflamasi plasenta, merupakan prediktor cedera otak pada bayi prematur (Gülçin, 2020).

2.4.3 Pengukuran IL-6

Total kadar IL-6 dapat dihitung dengan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) yaitu suatu teknik biokimia yang terutama digunakan dalam bidang imunologi untuk mendeteksi kehadiran antibodi atau antigen dalam suatu sampel. ELISA telah digunakan sebagai alat diagnostik dalam bidang medis, patologi tumbuhan, dan juga berbagai bidang industri. Dalam pengertian sederhana, sejumlah antigen yang tidak dikenal ditempelkan pada suatu permukaan, kemudian antibodi spesifik dicucikan pada permukaan tersebut, sehingga akan berikatan dengan antigennya. Antibodi ini terikat dengan suatu enzim, dan pada tahap terakhir, ditambahkan substansi yang dapat diubah oleh enzim menjadi sinyal yang dapat dideteksi. Penggunaan ELISA melibatkan setidaknya satu antibodi dengan spesifitas untuk antigen tertentu. Sampel dengan jumlah antigen yang tidak diketahui diimobilisasi pada suatu permukaan solid (biasanya berupa lempeng mikrotiter polistirene), baik yang non-spesifik (melalui penyerapan pada permukaan) atau spesifik (melalui penangkapan oleh antibodi lain yang spesifik untuk antigen yang sama, disebut „sandwich’ ELISA). Setelah antigen diimobilisasi, antibodi pendeteksi ditambahkan, membentuk kompleks dengan

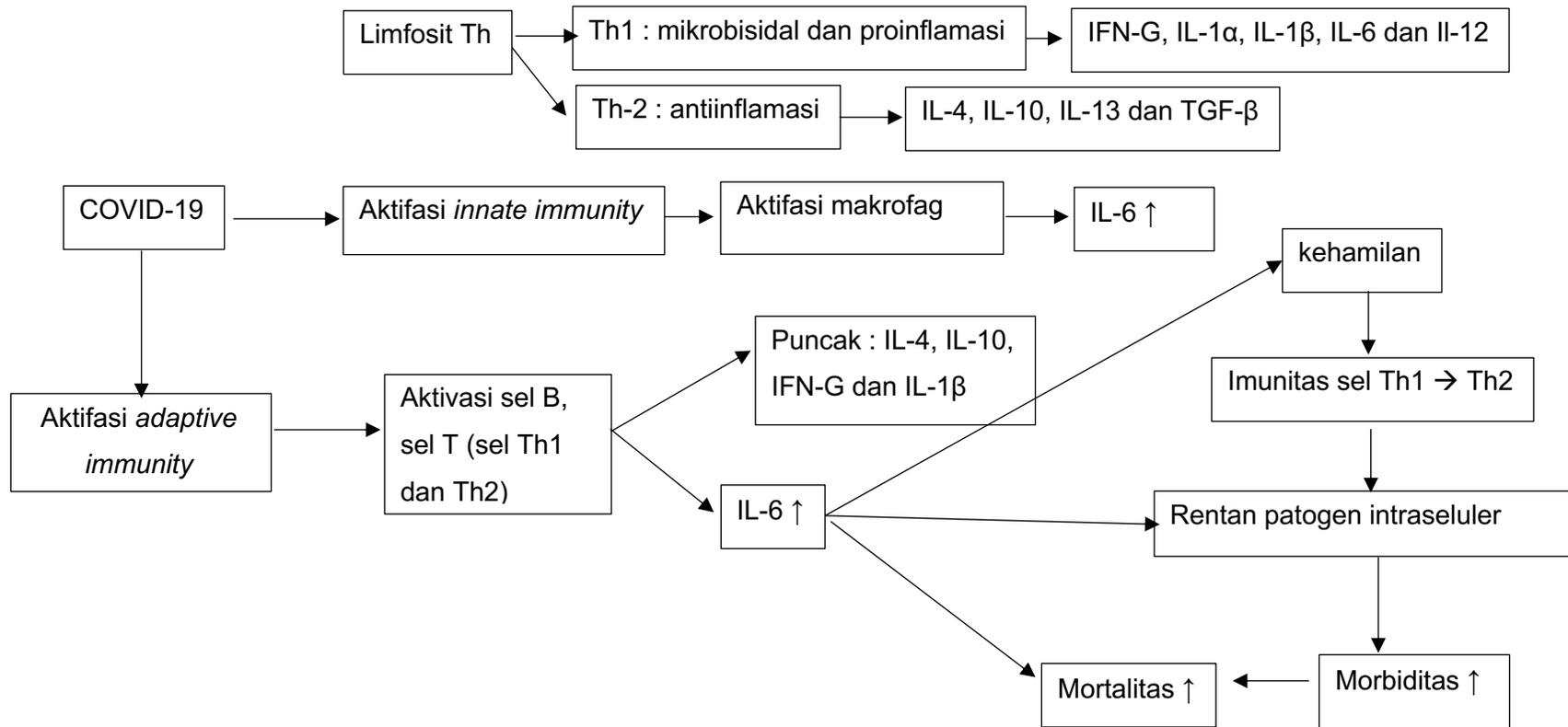
Antibodi pendeteksi dapat berikatan juga dengan enzim, atau dapat secara langsung oleh antibodi sekunder yang berikatan dengan enzim biokonjugasi. Di antara tiap tahap, plate harus dicuci dengan larutan



deterjen lembut untuk membuang kelebihan protein atau antibodi yang tidak terikat. Setelah tahap pencucian terakhir, dalam plate ditambahkan substrat enzimatis untuk memproduksi sinyal yang visibel, yang menunjukkan kuantitas antigen dalam sampel. Teknik ELISA yang lama menggunakan substrat kromogenik, meskipun metode-metode terbaru mengembangkan substrat fluorogenik yang jauh lebih sensitif (Febry, 2018)



2.5 Kerangka Teori

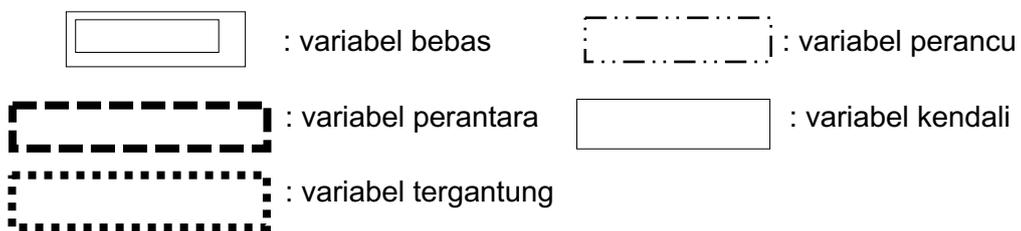
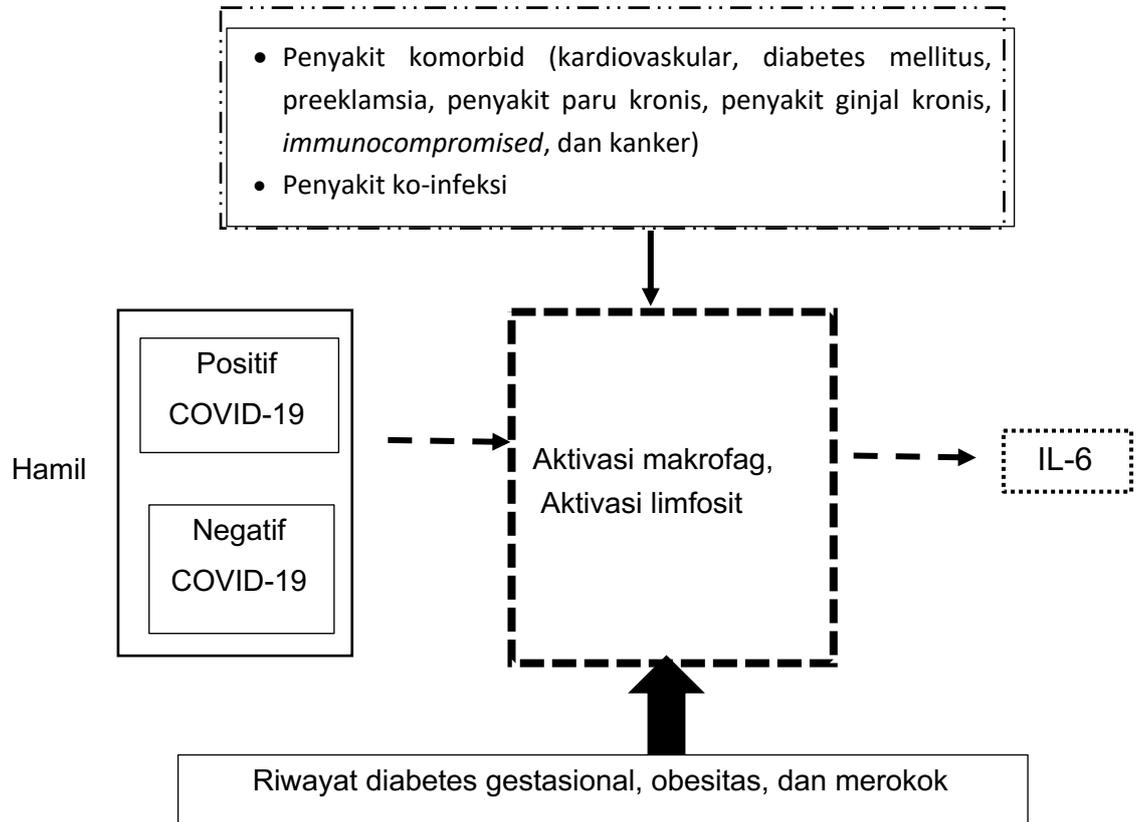


Gambar 7. Kerangka Teori.

Th : T helper, Th-1 : T helper 1, Th-2 : T helper 2, IFN -G : Interferon G, IL-1α : Interleukin 1α, IL-1β : Interleukin 1β, IL-6 : Interleukin-6, IL-12 : Interleukin 12, IL-4 : Interleukin 4, IL-10 : Interleukin-10, IL-13 : Interleukin-13 dan TGF-β : Tumor Growth Factor- β, IFN-G : Interferon



2.6 Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan kadar InterLeukin-6 (IL-6) pada perempuan hamil terdiagnosis positif COVID-19 dan terdiagnosis negatif COVID-19.



2.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

Tabel 2. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
COVID- 19	Hasil diagnosis COVID-19 berdasarkan hasil pemeriksaan swab nasopharing PCR	Swab Nasofaring PCR	Positif Negatif	Kategorik
IL-6	Sitokin prototipe yang bersifat <i>pleiotropic</i> , salah satunya sebagai sitokin pertahanan tubuh terhadap infeksi dan cedera jaringan dengan merangsang respon imun fase akut dan hematopoiesis. yang akan diperiksa kadarnya pada pasien ibu hamil yang telah diperiksakan swab nasopharing PCR.	Pengukuran ELISA	Normal Meningkat	Numerik



Lanjutan Tabel 2

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Rokok	Riwayat perokok aktif yang mengkonsumsi rokok dan langsung menghisap rokok secara rutin meskipun hanya 1 batang per hari atau orang yang menghisap rokok meskipun tidak rutin atau hanya sekedar coba-coba atau cara menghembuskan rokok hanya sekedar menghembuskan asap walaupun tidak dihirup masuk sampai ke paru – paru yang terjadi sebelum atau selama kehamilan.	Kuesioner	Ya Tidak	Kategorik
Penyakit komorbid	Penyakit kronis yang muncul sebelum kehamilan dan mempengaruhi kadar IL-6 seperti diabetes mellitus, gangguan ginjal, gangguan hepar, penyakit kardiovaskular, penyakit	Kuesioner	Ya Tidak	Kategorik



Lanjutan Tabel 2

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Usia maternal	Usia adalah rentang waktu pasien dari lahir hingga pada saat pengambilan sampel dilakukan.	Kuesioner	Resiko rendah: umur 25-35 tahun Risiko tinggi: < 20 tahun atau > 35 tahun	Ordinal
Pekerjaan	Aktivitas yang sengaja dilakukan manusia untuk menghidupi diri sendiri, orang lain, atau memenuhi kebutuhan	Kuesioner	Bekerja Tidak bekerja	Kategorik
Pendidikan	Pendidikan adalah pendidikan formal terakhir yang ditempuh dan mendapat ijazah pasien saat pengambilan sampel dilakukan.	Kuesioner	Pendidikan rendah : < 9 tahun: tidak sekolah sampai lulus SMP sederajat Pendidikan tinggi : ≥ 9 tahun: Lulus SMA	Kategorik



Lanjutan Tabel 2

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Usia kehamilan	Usia kehamilan yang dihitung dari hari pertama haid terakhir (HPHT)	HPHT (Hari Pertama Haid Terakhir) USG trimester 1	Trimester I : rentang usia kehamilan 13 minggu + 0 sampai 6 hari Trimester II : rentang usia kehamilan 14 minggu + 0 sampai 6 hari hingga 27 minggu + 0 sampai 6 hari Trimester III : rentang usia kehamilan 28 minggu + 0 sampai 6 hari hingga partus	Ordinal
Paritas	Jumlah anak yang pernah dilahirkan baik lahir hidup maupun mati	Kuesioner	Nulipara: 0 kelahiran Primipara: 1 kelahiran Multipara: > 1 kelahiran Grandemultipara >4 kelahiran	Kategorik



Lanjutan Tabel 2

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Status gizi	Status gizi ibu yang diukur berdasarkan perbandingan antara berat badan dan tinggi badan	<i>Microtoise</i> dan timbangan berat badan	<i>Underweight</i> : < 18,5 kg/m ² Normal: 18,5-22,9 kg/m ² <i>Overweight</i> : 23-24,9 kg/m ² Obesitas: ≥ 25 kg/m ²	Kategorik
Lama rawat	Lama ibu hamil menjalani perawatan rawat inap di Rumah Sakit terhitung sejak mulai masuk sampai keluar rumah sakit	Kuesioner	≤ 3 hari > 3 hari	Kategorik

