

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Coronavirus disease 2019 (COVID-19)* merupakan penyakit yang disebabkan oleh *novel coronavirus* yaitu *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. Infeksi COVID-19 telah ditetapkan oleh World Health Organization (WHO) sebagai pandemi pada bulan Maret 2020. Infeksi COVID-19 menyebabkan keadaan darurat kesehatan karena transmisinya yang tinggi disertai peningkatan kasus kematian pada pasien kritis (Sabaka *et al.*, 2021; Triggler *et al.*, 2021).

Data WHO bulan September 2021 menunjukkan jumlah kasus global terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 231.551.680 kasus dengan jumlah kematian 4.743.708 kasus (*case fatality rate/CFR* 2,1%). Data jumlah kasus terkonfirmasi COVID-19 diwilayah Asia Tenggara sebanyak 42.879.556 kasus dengan jumlah kematian 674.094 kasus (*case fatality rate/CFR* 1,6%), sedangkan di Indonesia jumlah kasus COVID-19 terkonfirmasi sebanyak 4.208.013 kasus dengan jumlah kematian 141.467 (*case fatality rate/CFR* 3,4%). Data untuk Sumatera Barat dilaporkan sebanyak 89.155 kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan jumlah kematian 2.115 kasus (*case fatality rate/CFR* 2,4%) (WHO, 2021; Kemenkes RI, 2021a).

Infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan inflamasi yang dimediasi imun dan berkaitan dengan *acute respiratory syndrome (ARDS)*. Manifestasi klinis COVID-19 sangat beragam dari asimtomatis, pneumonia berat dengan gagal nafas yang

memerlukan ventilasi mekanik invasif hingga menyebabkan kematian. Karakteristik infeksi COVID-19 diawali dengan perlekatan virus melalui reseptor ACE-2 (*angiotensin-converting enzyme-2*) yang diikuti replikasi virus sehingga memicu respons inflamasi *host*. Badai sitokin dapat terjadi pada pasien COVID-19 berat-kritis ditandai dengan peningkatan produksi berbagai sitokin proinflamasi yang menghasilkan kerusakan jangka panjang dan fibrosis jaringan paru. Interleukin 6 merupakan salah satu mediator utama inflamasi dalam respons imun yang diinisiasi oleh infeksi. Peningkatan kadar interleukin 6 ditemukan pada banyak pasien yang terinfeksi COVID-19 terutama pada derajat berat-kritis (Guirao *et al.*, 2020).

Beberapa penelitian menunjukkan respons hiperinflamasi yang diinduksi oleh SARS-CoV-2 merupakan penyebab utama keparahan penyakit dan mortalitas pada pasien COVID-19. Penelitian Del Valle *et al.*, (2020) pada 1.484 pasien dengan suspek dan COVID-19 terkonfirmasi yang dirawat di Rumah Sakit Sinai New York melaporkan peningkatan IL-6, IL-8 dan TNF- $\alpha$  saat admisi merupakan prediktor kuat dan independen dalam kelangsungan hidup ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,0205$  dan  $p = 0,0140$  secara berurutan). Kadar interleukin 6 dan TNF- $\alpha$  tetap menunjukkan prediktor yang independen untuk risiko mortalitas jika dilakukan penyesuaian untuk tingkat keparahan penyakit, penanda inflamasi lainnya, data klinis dan komorbid.

Penelitian kohort oleh Guirao *et al.*, (2020) pada 50 pasien COVID-19 dengan derajat keparahan penyakit yang berbeda dan membandingkannya dengan temuan klinis serta laboratorium menunjukkan peningkatan kadar interleukin 6 pada pasien dengan pneumonia akibat SARS-CoV-2 berdasarkan skala CURB-65

( $p=0,001$ ), dengan kebutuhan ventilasi mekanik ICU ( $p=0,02$ ), dan yang kemudian meninggal ( $p=0,003$ ) dengan rerata kadar interleukin 6 adalah 166,46(97,36) pg/mL. Interleukin 6 merupakan prediktor paling efektif dalam keparahan penyakit dan mortalitas pada penelitian ini. Peneliti menetapkan *cut-off* untuk kadar interleukin 6 serum  $\geq 35$  pg/mL dari data yang didapatkan pada kurva analisis ROC sebagai risiko mortalitas (OR=20,00; IK 95% 4,214-94,912;  $p = 0,0001$ ) dan admisi ICU (OR=12,750, IK 95% 2,159-75,3,3;  $p=0,005$ ) meningkat.

*Procalcitonin* merupakan biomarker aktivitas inflamasi sistemik pada fase dini setelah infeksi yang berasal dari rangsangan sitokin proinflamasi. *Procalcitonin* merupakan glikoprotein prekursor *calsitonin*. Kadar *procalcitonin* umumnya berkisar dibawah 0,05 ng/mL hingga tidak terdeteksi pada individu sehat. Kadar *procalcitonin* meningkat dengan adanya infeksi bakteri dan relatif rendah pada infeksi virus sehingga dapat digunakan untuk membedakan infeksi bakteri dan virus (Shen *et al.*, 2021). Peningkatan kadar *procalcitonin* pada pasien COVID-19 dapat menunjukkan adanya koinfeksi bakteri yang meningkatkan keparahan penyakit dan kemungkinan sepsis serta terjadinya badai sitokin. Peningkatan kadar interleukin 6 pada badai sitokin dapat menstimulus terjadinya pelepasan dan peningkatan protein fase akut lain antara lain yaitu *procalcitonin* (Boechat *et al.*, 2021).

Penelitian kohort Liu *et al.*, (2020b) tentang hubungan antara kadar *procalcitonin* dan progresivitas serta prognosis pasien COVID-19 pada 1.525 kasus di RS. Leishenshan, Wuhan mendapatkan kelompok dengan kadar *procalcitonin* yang meningkat [ $\geq 0,05$  ng/mL] mempunyai risiko lebih tinggi terjadinya penyakit kritis dan mortalitas dibandingkan kelompok dengan kadar *procalcitonin* normal

[<0,05 ng/mL] (6,8% vs 1,0%). Analisis univariat *cox regression* menunjukkan kadar *procalcitonin* berkorelasi positif dengan risiko mortalitas (HR=3,377; KI 95%=1,102-10,344; p=0,033). Analisis multivariat *cox regression* setelah penyesuaian untuk usia, riwayat penyakit kardiovaskuler, jumlah leukosit, jumlah trombosit, hitung jenis, dan kadar D-dimer menunjukkan kadar *procalcitonin* juga berkorelasi positif dengan risiko mortalitas (HR=4,933; KI 95%=1,170-20,788; p=0,030).

Peningkatan kadar *c-reactive protein* telah diteliti pada pasien COVID-19 dan digunakan untuk skrining triase, diagnostik dan prognosis penyakit. *C-reactive protein* merupakan protein fase akut non spesifik yang dihasilkan oleh hepatosit sebagai respons terhadap peningkatan kadar sitokin inflamasi terutama interleukin 6 dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF-  $\alpha$ ) yang meningkat kadarnya pada infeksi akut dan inflamasi. *C-reactive protein* dapat digunakan untuk membedakan infeksi yang disebabkan virus dan bakteri. Peningkatan kadar *c-reactive protein* dalam sirkulasi terjadi sebagai respons terhadap kerusakan jaringan, infeksi dan selama kejadian inflamasi (Stringer *et al.*, 2021).

Penelitian Stringer *et al.*, (2021) tentang peran *c-reactive protein* saat admisi pada 1.835 pasien dewasa yang terkonfirmasi COVID-19 sebagai penanda prognostik dan prediksi mortalitas di Amerika Serikat melaporkan pasien dengan kadar *c-reactive protein*  $\geq 40$ mg/L memiliki mortalitas 31,9% dibandingkan dengan pasien dengan kadar *c-reactive protein*  $< 40$ mg/L (mortalitas 15%) dengan median waktu *follow-up* (waktu rawatan hingga pasien meninggal atau pulang) selama 13 hari (6-22 hari). Kadar *c-reactive protein*  $\geq 40$ mg/L saat admisi merupakan indikator keparahan penyakit dan prediktor yang baik untuk mortalitas.

Penelitian Guirao *et al.*, (2020) pada 50 pasien COVID-19 dengan derajat keparahan penyakit yang berbeda dan membandingkannya dengan temuan klinis serta laboratorium mendapatkan kadar *c-reactive protein* pada pasien yang meninggal dan sembuh dengan rerata kadar *c-reactive protein* pada pasien meninggal adalah 9,57(2,62) mg/dL dan 6,19(1,12) mg/dL. Penelitian kohort oleh Pitre *et al.*, (2021) pada 336 pasien COVID-19 di Amerika Utara mendapatkan *cut off* kadar *c-reactive protein*  $\geq 78,4$ mg/L berkaitan dengan peningkatan risiko mortalitas dalam 28 hari dan didapatkan *log-c-reactive protein* (HR yang disesuaikan=2,43; IK 95% 1,44; 4,07). Penelitian El-Shabrawy *et al.*, (2021) tentang peran interleukin 6 dan *c-reactive protein* sebagai prediksi keparahan dan mortalitas pada 116 pasien yang terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Zagazig melaporkan interleukin 6 dan *c-reactive protein* dapat memprediksi keparahan penyakit dan mortalitas dalam 1-30 hari (median 14 hari) *follow up* dengan tingkat mortalitas 6,9% dan OR 87,7 (IK 95%=18,9-408,2;  $p < 0,0001$ ). Nilai ROC-AUC untuk interleukin 6 dan *c-reactive protein* yaitu 0,939 dan 0,923 secara berurutan.

Penelitian Hodges *et al.*, (2020) tentang hubungan antara biomarker, derajat keparahan dan mortalitas COVID-19 pada 1.310 pasien terkonfirmasi COVID-19 berusia  $\geq 18$  tahun di Denmark mendapatkan kadar *c-reactive protein* awal yang lebih tinggi dengan median 131 (68,25-218) mg/L berhubungan dengan risiko absolut mortalitas atau admisi ICU dan mortalitas saja yang lebih tinggi dalam 30 hari berdasarkan usia dan jenis kelamin (21,5% [IK 95%: 18,1%-24,9%] dan 39,2% [IK 95%: 35,6%-43%] dengan  $p < 0,001$  dibandingkan dengan kadar *c-reactive protein* normal.

Tinjauan meta-analisis dari 18 penelitian terhadap 15.000 kasus COVID-19 menunjukkan peningkatan prevalensi pada individu dengan komorbid hipertensi (23%), diabetes melitus (DM) (11,5%), penyakit kardiovaskuler (10%), penyakit ginjal dan penyakit paru obstruktif kronik (10%) yang merupakan faktor risiko sehingga meningkatkan terjadinya badai sitokin yaitu kondisi hiperinflamasi berbagai sitokin pada COVID-19 derajat berat-kritis yang akan meningkatkan mortalitas (Triggle *et al.*, 2021).

Penelitian tentang hubungan kadar interleukin 6, *procalcitonin*, *c-reactive protein* dan mortalitas pada pasien COVID-19 belum pernah dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang, sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai hubungan kadar interleukin 6, *procalcitonin*, *c-reactive protein* dan mortalitas pada pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP. Dr. M. Djamil Padang.

## 1.2 Rumusan Masalah

Masalah penelitian dirumuskan berdasarkan uraian pada latar belakang, yaitu sebagai berikut:

1. Berapakah kadar interleukin 6, *procalcitonin*, dan *c-reactive protein* pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
2. Berapakah persentase mortalitas pasien COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
3. Apakah terdapat hubungan kadar interleukin 6 dan mortalitas pada pasien COVID-19?
4. Apakah terdapat hubungan kadar *procalcitonin* dan mortalitas pada pasien COVID-19?

5. Apakah terdapat hubungan kadar *c-reactive protein* dan mortalitas pada pasien COVID-19?
6. Apakah penanda inflamasi (interleukin 6, *procalcitonin*, dan *c-reactive protein*) yang paling berperan terhadap mortalitas pada pasien COVID-19?
7. Berapakah nilai *cut off* kadar interleukin 6, *procalcitonin*, dan *c-reactive protein* sebagai prediktor mortalitas pada pasien COVID-19?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan kadar interleukin 6, *procalcitonin*, *c-reactive protein* dan mortalitas pada pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar interleukin 6, *procalcitonin*, dan *c-reactive protein* pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui persentase mortalitas pasien COVID-19 di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Menganalisis hubungan kadar interleukin 6 dan mortalitas pada pasien COVID-19.
4. Menganalisis hubungan kadar *procalcitonin* dan mortalitas pada pasien COVID-19.
5. Menganalisis hubungan kadar *c-reactive protein* dan mortalitas pada pasien COVID-19.

6. Menganalisis penanda inflamasi (interleukin 6, *procalcitonin*, dan *c-reactive protein*) yang paling berperan terhadap mortalitas pada pasien COVID-19.
7. Mendapatkan nilai *cut off* kadar interleukin 6 *procalcitonin*, dan *c-reactive protein* sebagai prediktor mortalitas pada pasien COVID-19.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan**

Penelitian ini dapat memberikan data tentang hubungan kadar interleukin 6, *procalcitonin*, *c-reactive protein*, dan mortalitas pada pasien COVID-19 dan nilai *cut off* dalam memprediksi mortalitas. Data penelitian ini dapat dimanfaatkan untuk penelitian selanjutnya.

##### **1.4.2 Bagi Klinisi**

Penelitian ini akan memberikan informasi bagi klinisi untuk memanfaatkan pemeriksaan kadar interleukin 6, *procalcitonin*, dan *c-reactive protein* guna memprediksi mortalitas pada pasien COVID-19 dan dalam penatalaksanaan pasien.

