

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SKRIPSI

**KORELASI EKSPRESI IL-10 DENGAN DERAJAT FIBROSIS
JARINGAN PARU PADA PASIEN COVID-19 DAN NON-COVID-19 DI
RSUD DR. SOETOMO**



Penulis

DZAKIYAH YASMIN

NIM: 011911133124

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

SKRIPSI

**KORELASI EKSPRESI IL-10 DENGAN DERAJAT FIBROSIS
JARINGAN PARU PADA PASIEN COVID-19 DAN NON-COVID-19 DI
RSUD DR. SOETOMO**



Penulis

DZAKIYAH YASMIN

NIM: 011911133124

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

**KORELASI EKSPRESI IL-10 DENGAN DERAJAT FIBROSIS
JARINGAN PARU PADA PASIEN COVID-19 DAN NON-COVID-19 DI
RSUD DR. SOETOMO**

Skripsi

Diajukan sebagai Salah Satu Syarat untuk Menyelesaikan Tahap Sarjana Program
Studi Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Penulis

DZAKIYAH YASMIN

011911133124

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

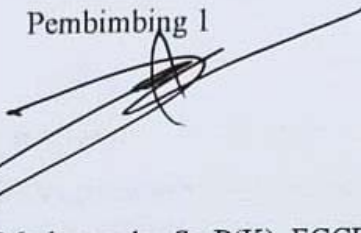
LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi ini telah disetujui dan diterima setelah diuji oleh tim penguji

Program Studi Kedokteran Universitas Airlangga

Tanggal 3 Oktober 2022

Pembimbing 1



Dr. Isnin Anang Marhana, dr., Sp.P(K), FCCP, FISR

NIP. 197811072016016101

Pembimbing 2

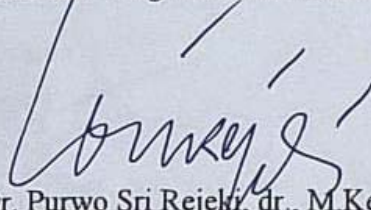


Dr. Willy Sandhika, dr., M.Si, Sp.PA(K)

NIP. 196403141990021001

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Kedokteran



Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes.

NIP. 197506122005012003

LEMBAR KEPUTUSAN TIM PENGUJI
KORELASI EKSPRESI IL-10 DENGAN DERAJAT FIBROSIS
JARINGAN PARU PADA PASIEN COVID-19 DAN NON-COVID-19 DI
RSUD DR. SOETOMO

Oleh:

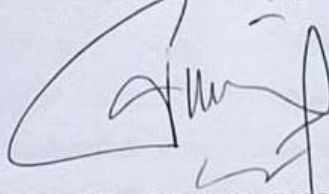
DZAKIYAH YASMIN

011911133124

Disetujui dan diterima setelah diuji oleh
Tim penguji Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya
Surabaya, 3 Oktober 2022

Menyetujui,

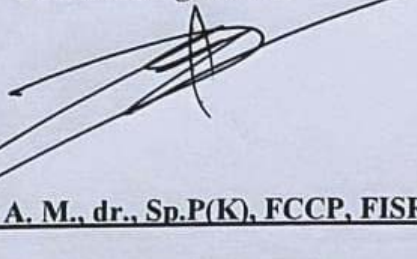
Ketua Penguji



dr. Irm Syafa'ah, Sp.P(K), FAPSR

NIP. 198602052014042001

Pembimbing Utama



Dr. Isnin A. M., dr., Sp.P(K), FCCP, FISR

NIP. 197811072016016101

Pembimbing Serta



Dr. Willy S., dr., M.Si., Sp.PA(K)

NIP. 196403141990021001

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Dzakiyah Yasmin
Tempat, Tanggal Lahir : Bontang, 26 Juli 2002
Alamat Tempat Tinggal : Jalan Villa Kalijudan Indah No. N-7, RT 03,
RW 07, Kec. Mulyorejo, Kota Surabaya,
Jawa Timur
Alamat *email* : dzakiyah.yasmin-2019@fk.unair.ac.id
Nomor Telepon : 081251009088
Judul Karya Akhir : Korelasi Ekspresi IL-10 dengan Derajat
Fibrosis Jaringan Paru pada Pasien COVID-
19 dan Non-COVID-19 di RSUD Dr.
Soetomo

Dengan ini saya menyatakan karya tulis ilmiah yang saya buat sebagai pemenuhan Modul Penelitian 2021/2022 adalah benar-benar hasil karya saya sendiri dan bukan *plagiarism*, bukan jiplakan karya orang lain, serta belum pernah dipublikasikan dalam segala bentuk jurnal di mana pun. Apabila suatu saat nanti terbukti tulisan naskah saya tidak sesuai dengan pernyataan ini, tulisan naskah karya akhir saya dianggap gugur secara otomatis.

Surabaya, 3 Oktober 2022



Dzakiyah Yasmin

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah rabbil 'alamin, segala puji bagi Allah Subhanahu wa ta'ala atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga peneliti dapat menyelesaikan skripsi berjudul "Korelasi Ekspresi IL-10 dengan Derajat Fibrosis Jaringan Paru pada Pasien COVID-19 dan Non-COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo" dengan banyak kemudahan dan bantuan dari banyak pihak.

Selama proses pembuatan skripsi ini, peneliti mendapat banyak bantuan berupa bimbingan dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, peneliti mengucapkan terima kasih sebanyak-banyaknya kepada seluruh pihak yang telah terlibat dalam membantu, membimbing, serta memberikan semangat moral kepada peneliti hingga skripsi ini dapat diselesaikan. Selain itu, ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada:

1. Dr. Isnin Anang Marhana, dr., Sp.P(K), FCCP, FISIR selaku dosen pembimbing utama yang telah banyak memberikan bimbingan, semangat, dan meluangkan waktu lebih untuk peneliti menyelesaikan penelitian dengan baik.
2. Dr. Willy Sandhika, dr., M.Si., Sp.PA(K) selaku pembimbing serta yang telah mengajarkan banyak ilmu mengenai bidang patologi anatomi serta memberikan arahan dan masukan kepada peneliti sehingga penulisan skripsi ini selesai.
3. dr. Irmis Syafa'ah, Sp.P(K), FAPSR selaku dosen penguji yang telah banyak membantu melalui kritik dan saran serta berbagi ilmu yang berguna dalam penyusunan skripsi ini.

4. Kedua orang tua penulis yang sangat penulis cintai, Bapak Muhammad Helmi dan Ibu Rachmawati serta saudara-saudara yang saya sayangi. Terima kasih yang teramat sangat karena telah memberikan banyak doa, dukungan, dan kasih sayang yang tiada henti kepada peneliti.
5. Seluruh jajaran dekanat, staf, dosen, dan guru-guru saya semuanya yang telah memberikan banyak ilmu dan pengalaman yang berharga bagi peneliti dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
6. PPDS dari Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, dr. Gilang Muhammad Setyo Nugroho dan dr. Adhitri Anggoro, yang telah memberikan arahan kepada peneliti sehingga penelitian dapat berjalan dengan lancar.
7. PPDS dari Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, dr. Stephanie Natasha Djuanda, yang telah membantu peneliti dalam pengambilan sampel.
8. Octaviana Galuh Pratiwi, S.Ked yang membantu peneliti dalam pengolahan dan interpretasi data.
9. Teman-teman sejawat Costae 2019 yang telah memberikan dukungan satu sama lain dalam melalui hari-hari pembuatan skripsi dan studi bersama di FK.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang terlibat dalam pembuatan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih membutuhkan penyempurnaan. Oleh karena itu, peneliti mengharapkan saran dan kritik yang membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Surabaya, 3 Oktober 2022

Penulis

Dzakiyah Yasmin

RINGKASAN

COVID-19 (*coronavirus disease-2019*) merupakan penyakit pneumonia yang disebabkan oleh infeksi virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2*) dari Wuhan, Cina. Lalu pada tahun 2021, Indonesia terdata memiliki jumlah kasus COVID-19 tertinggi di negara ASEAN dengan CFR (*case fatality rate*) kasus COVID-19 tertinggi ditempati Jawa Timur (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021). Selain itu, terjadinya peningkatan sitokin anti-inflamasi IL-10 pada pasien COVID-19 dengan ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) menjadi ciri khas yang membedakan patogenesis SARS-CoV-2 dengan virus lainnya. Walaupun IL-10 memiliki fungsi pasti sebagai sitokin anti-inflamasi, pengaruh IL-10 terhadap fibrosis pada ARDS masih belum dapat dibuktikan dengan jelas. Pengetahuan tentang pengaruh IL-10 terhadap fibrosis paru sangat bermanfaat untuk memahami patogenesis fibrosis paru pada COVID-19 dan mempertimbangkan terapi yang tepat untuk pasien COVID-19. Oleh karena itu, perlu diadakan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui karakteristik ekspresi IL-10, karakteristik fibrosis paru, dan hubungan antara ekspresi IL-10 dengan fibrosis paru pada pasien COVID-19 dan non-COVID-19.

Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental dengan desain *cross sectional* dan metode pengambilan sampel berupa *consecutive sampling*. Sampel penelitian ini adalah blok parafin atau *slide* jaringan paru pasien COVID-19 dan non-COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi berupa sampel berasal dari RSUD Dr. Soetomo dan berkualitas baik untuk keperluan pemeriksaan imunohistokimia. Kriteria eksklusi

berupa sampel *second opinion* dari luar RSUD Dr. Soetomo. Jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini sebanyak 40 sampel (20 sampel dari pasien COVID-19 dan 20 sampel sisanya dari pasien non-COVID-19). Sampel berupa blok parafin akan dipotong terlebih dahulu setebal 4 mikron dan dilakukan pemulasan IHC (*immunohistochemistry*) pada *slide* dengan reagen antibodi IL-10 (GTX632359). Untuk sampel berupa *slide*, sudah tersedia di RSUD Dr. Soetomo dengan pengecatan H&E. Kedua jenis *slide* tersebut nantinya akan dilakukan penilaian persentase ekspresi IL-10 (untuk *slide* dengan antibodi IL-10) dan skor derajat fibrosis paru (untuk *slide* dengan H&E). Data analisis akan menggunakan uji korelasi (*Spearman Correlation Coefficients*) melalui *software* SPSS.

Hasil penelitian ini didapatkan rerata persentase ekspresi IL-10 sel makrofag lebih besar pada pasien COVID-19 (40,07%) daripada non-COVID-19 (26,60%). Namun, rerata skor derajat fibrosis paru lebih besar pada pasien non-COVID-19 (4,43) daripada COVID-19 (3,67). Selain itu, nilai signifikansi dan koefisien korelasi dari hubungan ekspresi IL-10 dengan derajat fibrosis paru berdasarkan uji korelasi berturut-turut adalah 0,000 ($p < 0,05$) dan -0,281 yang artinya terdapat signifikansi pada hubungan tersebut. Hubungan antara ekspresi IL-10 dengan derajat fibrosis paru ini didukung oleh salah satu teori yang menyatakan bahwasanya efek *antifibrotic* IL-10 bekerja melalui penghambatan produksi sitokin *profibrotic* atau proinflamasi yang umumnya dapat menginduksi terjadinya fibrosis paru. Peneliti menyarankan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara ekspresi IL-10 dengan derajat fibrosis paru.

ABSTRAK

COVID-19 (*coronavirus disease-2019*) pertama kali muncul di Wuhan, Cina, pada akhir tahun 2019 dan telah cepat menyebar ke negara lain di dunia. Indonesia dinyatakan sebagai negara dengan kasus COVID-19 terbanyak di negara ASEAN dan Jawa Timur sebagai provinsi dengan tingkat kematian kasus terkonfirmasi tertinggi di tahun 2021. Pada kasus COVID-19, didapatkan peningkatan drastis sitokin anti-inflamasi IL-10. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi pengaruh IL-10 terhadap fibrosis paru pada sebagian kasus COVID-19 dan potensi IL-10 sebagai alternatif terapi fibrosis paru.

Penelitian ini merupakan penelitian non-eksperimental (*cross sectional*). Sampel penelitian sebanyak 40 sampel jaringan paru pasien COVID-19 dan non-COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo. Penilaian ekspresi IL-10 menggunakan reagen antibodi IL-10 (GTX632359), sedangkan penilaian derajat fibrosis paru dengan H&E. Data dianalisis menggunakan uji korelasi *Spearman* melalui SPSS.

Hasil didapatkan rerata persentase ekspresi IL-10 pasien COVID-19 (40,07%) lebih besar daripada non-COVID-19 (26,60%), tetapi rerata skor derajat fibrosis paru pasien non-COVID-19 (4,43) lebih besar daripada COVID-19 (3,67). Selain itu, persentase ekspresi IL-10 memiliki korelasi yang signifikan dengan derajat fibrosis paru ($p = 0,000$; $r = -0,281$).

Penelitian ini menyimpulkan bahwasanya persentase ekspresi IL-10 sel makrofag dan derajat fibrosis paru menunjukkan korelasi negatif yang signifikan.

Kata Kunci: COVID-19, Fibrosis paru, IL-10, Imunohistokimia

ABSTRACT

COVID-19 (coronavirus disease-2019) first appeared in Wuhan, China, at the end of 2019 and has rapidly spread to other countries in the world. Indonesia was declared the country with the highest COVID-19 cases in ASEAN and East Java as the province with the highest confirmed case fatality rate in 2021. In the case of COVID-19, there was a drastic elevation of anti-inflammatory cytokine IL-10. Therefore, this study aimed to identify the effect of IL-10 on pulmonary fibrosis in some cases of COVID-19 and the potential of IL-10 as an alternative therapy for pulmonary fibrosis.

This research is a non-experimental study (cross sectional). The research sample consisted of 40 lung tissue samples from COVID-19 and non-COVID-19 patients at RSUD Dr. Soetomo. IL-10 antibody reagent (GTX632359) was used for the assessment of IL-10 expression, while the assessment for degree of pulmonary fibrosis was using H&E. The data were analyzed by using SPSS for the Spearman correlation test.

The results showed that the mean percentage of IL-10 expression in COVID-19 patients (40,07%) was greater than non-COVID-19 (26,60%), but the mean for the degree of pulmonary fibrosis score in non-COVID-19 patients (4,43) was greater than COVID-19 (3,67). In addition, the percentage of IL-10 expression had a significant correlation with the degree of pulmonary fibrosis ($p = 0,000$; $r = -0,281$).

This study concluded that the percentage of IL-10 expression from macrophage cells and the degree of pulmonary fibrosis score showed a significant negative correlation.

Keywords: *COVID-19, Pulmonary fibrosis, IL-10, Immunohistochemistry*

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL BELAKANG	ii
PRASYARAT	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
LEMBAR KEPUTUSAN TIM PENGUJI.....	v
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA ILMIAH.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
RINGKASAN	x
ABSTRAK.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xix
DAFTAR TABEL	xx
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxi
DAFTAR SINGKATAN	xxii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.3.1 Tujuan Umum	2
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat Teoritis	3
1.4.2 Manfaat Praktis	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Anatomi dan Histologi Paru.....	4
2.1.1 Anatomi Paru	4
2.1.2 Histologi Alveoli.....	4
2.2 COVID-19.....	6
2.2.1 Taksonomi dan Klasifikasi SARS-CoV-2	6

2.2.2	Asal Mula SARS-CoV-2.....	7
2.2.3	Transmisi SARS-CoV-2	7
2.2.4	Epidemiologi COVID-19.....	8
2.2.5	Faktor Risiko COVID-19.....	9
	2.2.5.1 Usia	9
	2.2.5.2 Skor SOFA.....	10
	2.2.5.3 Kadar D-dimer	10
	2.2.5.4 Penyakit Arteri Koroner.....	10
	2.2.5.5 Diabetes.....	11
2.2.6	Jalur Masuk dan Replikasi SARS-CoV-2.....	11
2.2.7	Penghindaran Sistem Imun oleh CoV	13
2.2.8	Respons Imun terhadap Infeksi Virus.....	13
2.2.9	ARDS pada COVID-19	15
2.2.10	Gambaran Klinis COVID-19	17
2.2.11	Diagnosis COVID-19.....	17
	2.2.11.1 RT-qPCR	18
	2.2.11.2 CT <i>scan</i> Toraks.....	19
2.2.12	Histopatologi Paru Pasien COVID-19	19
2.3	IL-10.....	22
	2.3.1 Sel-sel yang Memproduksi IL-10	23
	2.3.2 Peran IL-10 dalam Mekanisme Sistem Imun.....	23
	2.3.3 Peran IL-10 pada COVID-19.....	24
	2.3.4 Peran IL-10 dalam Fibrosis Paru	25
2.4	Fibrosis.....	26
	2.4.1 Fibrosis Paru pada Pasien COVID-19	26
	2.4.2 Penilaian Derajat Fibrosis Paru.....	27
2.5	Pemeriksaan Ekspresi IL-10 dengan Metode IHC.....	28
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....		30
3.1	Kerangka Konseptual	30
	3.1.1 Penjelasan Kerangka Konseptual.....	30
3.2	Hipotesis Penelitian.....	32
BAB 4 METODE PENELITIAN		33

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	33
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	33
4.3 Penentuan Sumber Data	33
4.3.1 Populasi.....	33
4.3.2 Sampel Penelitian.....	34
4.3.3 Besar Sampel	34
4.3.4 Kriteria Inklusi	35
4.3.5 Kriteria Eksklusi	35
4.3.6 Teknik Pengambilan Sampel	35
4.4 Variabel Penelitian	35
4.4.1 Variabel Bebas	35
4.4.2 Variabel Terikat	35
4.5 Definisi Operasional	35
4.6 Prosedur dan Alur Penelitian	37
4.3.1 Prosedur Penelitian	37
4.3.2 Alur Penelitian	38
4.7 Analisis Data	39
4.8 Aspek Etik Penelitian.....	39
4.8.1 <i>Confidentiality</i> (Kerahasiaan)	39
4.8.2 <i>Anonymity</i>	39
4.8.3 <i>Beneficence</i> (Memaksimalkan Manfaat).....	39
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS.....	40
5.1 Analisis Deskripsi dan Uji Normalitas pada Data Ekspresi IL-10 dan Derajat Fibrosis	43
5.2 Uji Komparasi pada Variabel Ekspresi IL-10.....	45
5.3 Uji Komparasi pada Variabel Derajat Fibrosis	46
5.4 Uji Korelasi antara Variabel Ekspresi IL-10 dengan Derajat Fibrosis	46
BAB 6 PEMBAHASAN.....	48
6.1 Ekspresi IL-10 pada Kasus COVID-19 Lebih Tinggi daripada Kasus Non-COVID-19	48
6.2 Peran IL-10 sebagai Sitokin Antifibrosis.....	51
6.3 Keterbatasan Penelitian.....	56

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	59
7.1 Kesimpulan	59
7.2 Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN.....	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1: Histologi dinding dan sel alveolar.....	5
Gambar 2.2: Histologi paru.....	6
Gambar 2.3: Histologi ALI	20
Gambar 2.4: Histologi obstruksi fibrin alveolar yang <i>patchy</i>	21
Gambar 2.5: Histologi trombus di dalam pembuluh darah	21
Gambar 2.6: Histologi fibrin intra-alveolar dan pengorganisasian.....	21
Gambar 2.7: Pola fibrosis DAD pada pasien COVID-19	22
Gambar 2.8: Pewarnaan IHC yang menunjukkan ekspresi IL-10	29
Gambar 3.1: Kerangka konseptual	30
Gambar 4.1: Kerangka operasional penelitian	38
Gambar 5.1: Perbandingan rerata persentase ekspresi IL-10.....	44
Gambar 5.2: Perbandingan rerata skor derajat fibrosis.....	45
Gambar 5.3: Korelasi antara ekspresi IL-10 dan derajat fibrosis.....	47
Gambar 6.1: Pewarnaan IHC ekspresi IL-10 pada sampel COVID-19	49
Gambar 6.2: Pewarnaan IHC ekspresi IL-10 pada sampel non-COVID-19	49
Gambar 6.3: Pewarnaan IHC derajat fibrosis paru sampel COVID-19.....	51
Gambar 6.4: Pewarnaan IHC derajat fibrosis paru sampel non-COVID-19.....	52

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1: Kriteria untuk derajat fibrosis paru	27
Tabel 4.1: Definisi operasional variabel penelitian.....	35
Tabel 5.1: Data umum sampel blok parafin pasien COVID-19.....	40
Tabel 5.2: Data umum sampel blok parafin pasien non-COVID-19	41
Tabel 5.3: Uji normalitas variabel ekspresi IL-10 dan derajat fibrosis.....	43
Tabel 5.4: Uji komparasi variabel ekspresi IL-10.....	45
Tabel 5.5: Uji komparasi variabel derajat fibrosis	46
Tabel 5.6: Uji korelasi antar-variabel ekspresi IL-10 dan derajat fibrosis.....	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Hasil statistik	70
Lampiran 2: Sertifikat kelaikan etik.....	72
Lampiran 3: Data persentase ekspresi IL-10.....	73
Lampiran 4: Data skor derajat fibrosis jaringan paru.....	75

DAFTAR SINGKATAN

ARDS	= <i>acute respiratory distress syndrome.</i>
ACE-2	= <i>angiotensin converting enzyme-2.</i>
CoV	= <i>coronavirus.</i>
COVID-19	= <i>coronavirus disease-2019.</i>
DAD	= <i>diffuse alveolar damage.</i>
H&E	= <i>hematoxylin and eosin.</i>
IFN	= <i>interferon.</i>
IHC	= <i>immunohistochemistry.</i>
IL	= <i>interleukin.</i>
IPF	= <i>idiopathic pulmonary fibrosis.</i>
MERS	= <i>middle east respiratory syndrome.</i>
PA	= <i>patologi anatomi.</i>
RIK	= <i>Ruang Isolasi Khusus.</i>
SARS	= <i>severe acute respiratory syndrome.</i>
SARS-CoV-2	= <i>severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2.</i>
SPSS	= <i>Statistical Package for The Social Sciences.</i>
TGF- β	= <i>transforming growth factor-β.</i>
TNF- α	= <i>tumor necrosis factor-α.</i>
WHO	= <i>World Health Organization.</i>