

KARYA AKHIR

**PERBEDAAN KADAR INTERLEUKIN-4 DAN INTERLEUKIN-10
ANTARA WANITA HAMIL TRIMESTER TIGA YANG
TERINFEKSI DAN TANPA INFEKSI COVID-19 SERTA
HUBUNGANNYA DENGAN DERAJAT KEPARAHAN
(STUDI: DI RSUD DR SOETOMO SURABAYA)**



Oleh :

Ario Danianto dr., SpOG
NIM. 011929069301

Pembimbing :

Dr. Ernawati dr., SpOG., Subsp. KFM
Mangala Pasca Wardhana, dr., SpOG., Subsp. KFM
Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes.
Dr. Muhammad Ilham Aldika Akbar dr., SpOG., Subsp. KFM

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SUBSPELIALIS
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PEMINATAN KEDOKTERAN FETOMATERNAL
DEP/KSM OBSTETRI DAN GINEKOLOGI/
FAKULTAS KEDOKTERAN UNAIR-RSUD DR. SOETOMO
SURABAYA
2022**

KARYA AKHIR

**PERBEDAAN KADAR INTERLEUKIN-4 DAN INTERLEUKIN-10
ANTARA WANITA HAMIL TRIMESTER TIGA YANG
TERINFEKSI DAN TANPA INFEKSI COVID-19 SERTA
HUBUNGANNYA DENGAN DERAJAT KEPARAHAN
(STUDI: DI RSUD DR SOETOMO SURABAYA)**

Oleh :

Ario Danianto dr., SpOG
NIM. 011929069301

Pembimbing :

Dr. Ernawati dr., SpOG., Subsp. KFm
Manggala Pasca Wardhana, dr., SpOG., Subsp. KFm
Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes.
Dr. Muhammad Ilham Aldika Akbar dr., SpOG., Subsp. KFm

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SUBSPESIALIS
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PEMINATAN KEDOKTERAN FETOMATERNAL
DEP/KSM OBSTETRI DAN GINEKOLOGI/
FAKULTAS KEDOKTERAN UNAIR-RSUD DR. SOETOMO
SURABAYA
2022**

LEMBAR PRASYARAT GELAR

**PERBEDAAN KADAR INTERLEUKIN-4 DAN INTERLEUKIN-10
ANTARA WANITA HAMIL TRIMESTER TIGA YANG
TERINFEKSI DAN TANPA INFEKSI COVID-19 SERTA
HUBUNGANNYA DENGAN DERAJAT KEPARAHAN
(STUDI: DI RSUD DR SOETOMO SURABAYA)**

KARYA AKHIR

Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Subspesialis
dalam Program Pendidikan Dokter Subspesialis Obstetri dan Ginekologi
Peminatan Kedokteran Fetomaternal
DEP/KSM Obstetri dan Ginekologi/
Fakultas Kedokteran UNAIR-RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Oleh :

Ario Danianto dr., SpOG
NIM. 011929069301

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SUBSPESIALIS
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PEMINATAN KEDOKTERAN FETOMATERNAL
DEP/KSM OBSTETRI DAN GINEKOLOGI/
FAKULTAS KEDOKTERAN UNAIR-RSUD DR. SOETOMO
SURABAYA
2022**

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Ario Danianto dr., SpOG
NIM : 011929069301
Program Studi : Obstetri dan Ginekologi Peminatan Kedokteran Fetomaternal
Judul : Perbedaan Kadar Interleukin-4 Dan Interleukin-10 Antara Wanita Hamil Trimester Tiga Yang Terinfeksi Dan Tanpa Infeksi COVID- 19 Serta Hubungannya Dengan Derajat Keparahan
(Studi: di RSUD Dr Soetomo Surabaya)

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis penulis ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (plagiarism) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik. Tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan di dalam daftar pustaka.

Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga

Surabaya, 10 Juni 2022


Ario Danianto dr., SpOG
NIM. 011929069301

Halaman Persetujuan

PERSETUJUAN PENELITIAN TESIS

TESIS INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 22 JUNI 2022

Oleh: Pembimbing Ketua



Dr. Ernawati dr., SpOG., Subsp. KFm
NIP. 197707162008012013

Pembimbing Kedua



Manggala Pasca Wardhana, dr., SpOG., Subsp. KFm
NIP. 198411202015041001

Pembimbing Ketiga



Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes.

NIP 196506251992031002

Pembimbing Keempat



Dr. Muhammad Ilham Aldika Akbar dr., SpOG., Subsp. KFm

NIP. 198201182009121004

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Subspesialis (Sp2)

Obstetri dan Ginekologi



Dr. Sri Ratna Dwiningsih, dr., SpOG., Subsp. FER

NIP. 197308281999032002

HALAMAN PENGESAHAN PENGUJI TESIS

Karya Akhir ini diajukan oleh :

Nama : Ario Danianto , dr, SpOG.
NIM : 011929069301
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Subspesialisn Obstetri dan
Ginekologi Peminatan Kedokteran Fetomaternal
Judul Penelitian : Perbedaan Kadar Interleukin-4 Dan Interleukin-10 Antara
Wanita Hamil Trimester Tiga Yang Terinfeksi Dan Tanpa
Infeksi COVID- 19 Serta Hubungannya Dengan Derajat
Keparahan (Studi: di RSUD Dr Soetomo Surabaya)

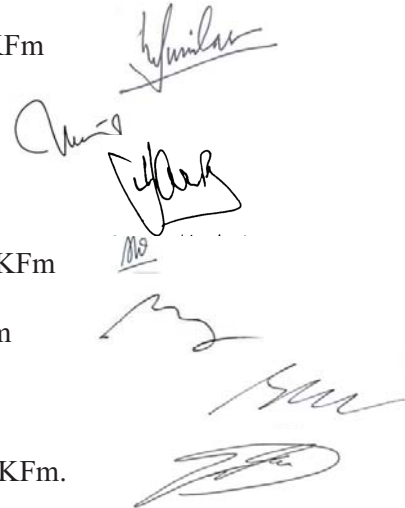
Karya akhir ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada :

Tanggal : 22 Juni 2022
Pukul : 08.00 – 10.00 WIB

PANITIA PENGUJI

Tanda Tangan

1. Prof. Dr. Erry Gumilar D., dr. SpOG., Subsp. KFm
2. Dr. Ernawati, dr., SpOG., Subsp. KFm
3. Dr. Hari Basuki Notobroto, dr. M.Kes
4. Dr. M Ilham Aldika Akbar, dr. SpOG., Subsp. KFm
5. Dr. Bambang Rahardjo, dr. SpOG., Subsp. KFm
6. Dr. Agus Sulistyono, dr. SpOG., Subsp. KFm.
7. Manggala Pasca Wardhana, dr. SpOG., Subsp. KFm.



UCAPAN TERIMAKASIH

Syukur Alhamdulillah saya panjatkan ke hadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dengan judul “Perbedaan Kadar Interleukin-4 Dan Interleukin-10 Antara Wanita Hamil Trimester Tiga Yang Terinfeksi Dan Tanpa Infeksi COVID- 19 Serta Hubungannya Dengan Derajat Keparahan (Studi: di RSUD Dr Soetomo Surabaya)” yang merupakan salah satu tugas akhir dalam menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis II Peminatan Kedokteran Fetomaternal Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih pada :

1. **Dr. Ernawati, dr. SpOG., Subsp. KFM**, staf pengajar Departemen/KSM Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo dan selaku pembimbing, atas segala ketulusan dan kesabarannya dalam menuntun, memberikan masukan selama saya menjalani penelitian ini dan mengikuti program pendidikan dokter spesialis II.
2. **Manggala Pasca Wardhana, dr. SpOG., Subsp. KFM**, staf pengajar Departemen /KSM Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga –RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan selaku pembimbing atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis II.
3. **Dr. Hari Basuki Notobroto, dr., M.Kes** staf pengajar di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga dan selaku pembimbing atas

segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis II

4. **Dr. M. Ilham Aldika Akbar, dr. SpOG., Subsp. KFM** staf pengajar Departemen /KSM Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga –RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan selaku pembimbing atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis II saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis II
5. **Prof. DR. Mohammad Nasih, SE., MT.Ak., CMA.,** selaku Rektor Universitas Airlangga, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis II di Departemen/KSM Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya
6. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr. SpOG., Subsp. FER,** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya dan guru besar Departemen / KSM Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis II di Departemen/ KSM Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya
7. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr., SpBS (K),** selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo atas kesempatan saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis II di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
8. **Dr. Brahmana Askandar T., dr. SpOG., Subsp.Onk,** Ketua Departemen / KSM Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

–RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat dan bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis II

9. **Dr. Sri Ratna Dwiningsih, dr. SpOG., Subsp. FER** koordinator program studi program pendidikan dokter spesialis II, staf pengajar Departemen/ KSM Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

– RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat dan bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis II

10. **Dr. Agus Sulistyono, dr. SpOG., Subsp. KFm**, kepala divisi Fetomaternal dan staf pengajar Departemen / KSM Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis II.

11. **Prof. H. Muhammad Dikman Angsar, dr. SpOG., Subsp. KFm**, guru besar Departemen / KSM Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, motivasi serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis II.

12. **Nadir Abdulah, dr. SpOG., Subsp. KFm (Alm)**, staf senior Departemen / KSM Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis II.

13. **Prof. Dr. Erry Gumilar Dachlan, dr., SpOG (K)**, guru besar Departemen/ KSM Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga–

RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, motivasi serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis II

14. **Dr. Hermanto Tri Joewono, dr. SpOG., Subsp. KFM**, staf pengajar Departemen / KSM Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis II
15. **Dr. Aditiawarman, dr. SpOG., Subsp. KFM**, staf pengajar Departemen / KSM Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis II
16. **Budi Wicaksono, dr. SpOG., Subsp. KFM**, staf pengajar Departemen / KSM Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis II
17. **Khanisyah Erza Gumilar, dr. SpOG., Subsp. KFM**, staf pengajar Departemen /KSM Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga –RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis II
18. **Rozi Aditya, dr., SpOG**, staf pengajar Departemen / KSM Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan rekan seperjuangan trainee Fetomaternal atas segala ilmu, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis II.

19. **Nareswari Cininta Marcianora, dr., SpOG**, staf pengajar Departemen / KSM Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan rekan seperjuangan trainee Fetomaternal atas segala ilmu, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis II.
20. **Dharma Putra Banjarnahor, dr., SpOG** rekan trainee Fetomaternal yang sudah seperti keluarga kandung saya yang saling memotivasi, saling mendukung dan berjuang bersama melewati suka duka selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis II.
21. Semua rekan-rekan trainee Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Azami Denas dr.SpOG (Alm), Rizky Pranadyan dr.SpOG, Robert Ridwan dr.SpOG, Yusra Septivera dr.SpOG, Maya Dewi Arifian dr.SpOG, Tri Hastono Setyo Hadi dr.SpOG, Birama Robby dr.SpOG , Herlangga Pramaditya dr.SpOG, Bagus Mukti dr.SpOG, Teguh Setyo dr.SpOG, Anis Widyasari dr.SpOG atas segala dukungan, semangat, bantuan dan kebersamaannya selama menjalani program pendidikan dokter spesialis II
22. Semua rekan-rekan PPDS 1 Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang senantiasa memberikan dukungan dan kerjasamanya selama menjalani program pendidikan dokter spesialis II
23. Seluruh karyawan dan karyawanati khususnya para sekretaris ibu Siti Sdri Diah, Sdri Lusiana, Sdri Dhea, Sdri Rini, dan Ibu Moerdiatik (Mak Tik) yang selalu memberikan dukungan, bantuan, dan doa selama pendidikan dokter spesialis II

24. Seluruh penderita dan keluarganya yang dirawat di RSUD Dr. Soetomo, khususnya Departemen/KSM Obstetri dan Ginekologi atas kesempatan merawat, memberikan penanganan, sebagai guru atas ilmu yang diberikan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis II.
25. Kepada semua pihak yang namanya tidak dapat disebutkan satu persatu, atas segala dukungannya baik secara langsung maupun tidak langsung selama mengikuti pendidikan dokter spesialis II.

Rasa hormat, penghargaan serta doa yang tak pernah putus kami persembahkan kepada kedua orang tua saya tercinta, **H. Doddy Ario Kumboyo, dr,SpOG(K)**, dan **Hj.Widjajanti, drg** yang telah membesarkan kami dengan penuh kasih sayang dan tidak hentinya memberikan inspirasi, nasihat, panutan dukungan, semangat, doa restu dan bimbingan dalam menyelesaikan pendidikan dokter spesialis II

Kepada saudara-saudara saya tercinta **Caesar Ardianto, dr. M.kes**, **Andika Ashariato, dr.** yang tidak hentinya memberi dukungan, semangat untuk menyelesaikan pendidikan dokter spesialis II

Terima kasih yang sebesar- besarnya terhadap istri saya, **Intan Wahyu Lasiaprillianty, dr.SpOG** yang terus setia mendampingi dan mendukung dalam segala situasi, baik yang menyenangkan maupun yang sulit.

Kepada putri saya, **Aisha Aila Varisha** yang saya sayangi, yang menjadi sumber semangat dan pendorong untuk terus maju.

Kepada mertua saya **Mahfud SP, MMA** dan **Luluk Wahyu Ningsih**, yang telah memberikan dukungan, nasihat, inspirasi dan doa restu untuk menyelesaikan pendidikan dokter spesialis II

Saya berharap hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya dan dapat digunakan untuk pelayanan obstetri. Saya menyadari sepenuhnya bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna, sehingga saya mengharap kritik dan saran untuk kesempurnaan penelitian ini, Akhirnya, perkenankan saya menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya atas segala tingkah laku dan sikap saya yang kurang berkenan selama menempuh pendidikan dokter spesialis ini. Semoga Allah SWT senantiasa membalas segala budi baik yang telah diberikan kepada kami dan menjadikan ilmu yang kami peroleh menjadi ilmu yang bermanfaat bagi sekitar. Amin

Surabaya, 10 Juni 2022

Penulis



Ario Danianto dr., SpOG

RINGKASAN

**PERBEDAAN KADAR INTERLEUKIN-4 DAN INTERLEUKIN-10
ANTARA WANITA HAMIL TRIMESTER TIGA YANG
TERINFEKSI DAN TANPA INFEKSI COVID-19 SERTA
HUBUNGANNYA DENGAN DERAJAT KEPARAHAN
(STUDI: DI RSUD DR SOETOMO SURABAYA)**

Ario Danianto

Wabah penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) telah menyebar dengan cepat ke seluruh dunia. Pasien COVID-19 memiliki manifestasi klinis yang luas. Dari studi sistematis *review* berhasil mengidentifikasi setidaknya 26 manifestasi klinis dari COVID-19. Secara umum didapatkan gejala tidak spesifik, seperti kesulitan bernafas, demam, batuk, dan sakit kepala. Pada awalnya, penyakit ini ditandai dengan adanya trias demam, batuk, dan sesak napas. *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) Amerika Serikat selanjutnya menambah rasa mengigil, nyeri otot, sakit kepala, sakit tenggorokan, dan hilangnya rasa serta pembau ke daftar manifestasi penyakit ini.

Bukti yang ada menunjukkan bahwa respon inflamasi memainkan peran penting dalam perjalanan penyakit COVID-19. Respon inflamasi yang dipicu oleh replikasi virus yang cepat dari SARS-CoV-2 serta penghancuran sel dapat merekrut makrofag dan monosit kemudian menginduksi pelepasan sitokin dan kemokin. Sitokin dan kemokin ini kemudian menarik sel imun dan mengaktifkan respons imun, yang menyebabkan badai dan gangguan sitokin. Pasien COVID-19 yang parah dan kritis terjadi keadaan patologis yang disebut sindrom pelepasan sitokin yang ditandai dengan peningkatan sistemik yang cepat dan berkepanjangan lebih dari 20 macam sitokin dan kemokin inflamasi. Sindroma pelepasan sitokin akan menginduksi ARDS dan hemophagocytic lymphohistiocytosis sekunder, yang sering menyebabkan kegagalan multiorgan dan kematian. Ciri unik dari badai sitokin COVID-19 adalah peningkatan dramatis IL-10 pada pasien yang sakit

parah/kritis. Konsentrasi IL-10 perifer secara signifikan lebih tinggi pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU dibandingkan dengan pasien non-ICU.

Berdasarkan pengalaman wabah Coronavirus di masa lalu, terjadinya infeksi paru akan menimbulkan respon imun yang unik dan dapat menimbulkan morbiditas yang lebih tinggi. Liu *et al* memberi kesan bahwa wanita hamil rentan terhadap bentuk COVID-19 yang lebih parah. Adaptasi sistem respirasi yang terkait dengan perubahan imunologi ini menempatkan pasien hamil pada risiko terkena infeksi saluran pernapasan yang lebih parah. Selama kehamilan terjadi pergeseran keseimbangan antara sitokin Th1 dan Th2. Penurunan regulasi respon imun yang dimediasi Th1 menyebabkan respon imun humoral dominan Th2 sehingga memungkinkan toleransi imun janin yang sedang berkembang, tetapi juga berkontribusi pada peningkatan kerentanan terhadap infeksi virus, khususnya patogen pernapasan. Perubahan imun ini juga dapat mempengaruhi tingkat keparahan COVID-19.

Penelitian ini bertujuan mempelajari peran sitokin anti-inflamasi (IL-4 dan IL-10) pada patofisiologi COVID-19 dalam kehamilan. Selain itu juga menganalisis perbedaan kadar IL-4 dan IL-10 pada kehamilan trimester tiga terinfeksi dan tanpa infeksi COVID-19 serta hubungannya dengan derajat keparahan COVID-19. Pasien yang masuk dalam kriteria inklusi akan dilakukan pemeriksaan kadar serum IL-4 dan IL-10 pada saat perawatan. Data yang terkumpul kemudian dilakukan Analisa statistik dengan menggunakan uji- T jika data terdistribusi normal, tetapi jika tidak normal menggunakan *Mann-Whitney test*. Dilakukan uji Spearman untuk mengetahui korelasi IL-4 dan IL-10 dengan derajat keparahan penyakit.

Penelitian ini melibatkan 66 subyek penelitian yang terbagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok terinfeksi COVID-19 dan kelompok tidak terinfeksi COVID-19. Pada penelitian ini 63,3% wanita hamil yang terinfeksi COVID-19 mempunyai gejala dengan mayoritas gejala adalah batuk (60,6%), sesak nafas (36,4%) dan anosmia (15,2%). Dari pemeriksaan tanda vital didapatkan 36,4% sampel memiliki laju nafas diatas 20x/menit, 6,1% memiliki suhu tubuh diatas atau sama dengan 37,5°C, 33,3% memiliki saturasi kurang dari 95%. Tiga belas sampel pada penelitian ini menggunakan alat bantu nafas. Berdasarkan derajat keparahan

mayoritas sampel termasuk derajat ringan (63,6%), 27,3% derajat berat dan 9,1% derajat sedang. Pada profil biologi molekuler tidak didapatkan perbedaan kadar IL-4 dan IL-10 serum pada kelompok wanita hamil terinfeksi COVID-19 dan kelompok wanita hamil tanpa infeksi COVID-19. Dari analisis hubungan, tidak didapatkan korelasi antara kadar IL-4 dengan derajat keparahan penyakit. Didapatkan korelasi antara kadar IL-10 dengan derajat keparahan penyakit.

SUMMARY

**"The Difference in Interleukin-4 and Interleukin-10 Levels
Among Third-Trimester Pregnant Women Infected and
Uninfected with COVID-19 and its Relationship with Severity."
"STUDY: AT DR. SOETOMO HOSPITAL, SURABAYA"**

Ario Danianto

The outbreak of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) has rapidly spread worldwide. COVID-19 patients display a wide range of clinical manifestations. From a systematic review study, it was successful in identifying at least 26 clinical manifestations of COVID-19. Commonly, non-specific symptoms are present, such as difficulty breathing, fever, cough, and headache. Initially, the disease is marked by the presence of the triad of fever, cough, and shortness of breath. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in the United States have subsequently added chills, muscle pain, headache, sore throat, and loss of taste and smell to the list of manifestations of this disease.

The available evidence suggests that the inflammatory response plays a crucial role in the progression of COVID-19. The inflammatory response triggered by the rapid replication of SARS-CoV-2 and cell destruction can recruit macrophages and monocytes, leading to the release of cytokines and chemokines. These cytokines and chemokines then attract immune cells and activate the immune response, leading to a cytokine storm and immune dysfunction. In severe and critical COVID-19 patients, a pathological condition known as cytokine release syndrome occurs, characterized by a rapid and prolonged systemic increase in more than 20 types of inflammatory cytokines and chemokines. Cytokine release syndrome can lead to the development of ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, which often results in multiorgan failure and death. A unique aspect of the cytokine storm in

COVID-19 is the significant increase in IL-10 levels in severely or critically ill patients. The peripheral concentration of IL-10 is significantly higher in COVID-19 patients treated in the ICU compared to non-ICU patients.

Based on past experiences with coronavirus outbreaks, lung infections can trigger a unique immune response and may lead to higher morbidity. Liu et al. suggested that pregnant women are susceptible to a more severe form of COVID-19. Respiratory system adaptations associated with these immunological changes put pregnant patients at a higher risk of experiencing more severe respiratory infections. During pregnancy, there is a shift in the balance between Th1 and Th2 cytokines. The downregulation of Th1-mediated immune responses results in a predominant Th2-mediated humoral immune response, allowing for fetal immune tolerance during development. However, it also contributes to an increased susceptibility to viral infections, particularly respiratory pathogens. These immunological changes can also influence the severity of COVID-19.

This study aims to investigate the role of anti-inflammatory cytokines (IL-4 and IL-10) in the pathophysiology of COVID-19 during pregnancy. Additionally, it aims to analyze the differences in IL-4 and IL-10 levels in the third-trimester pregnancies with and without COVID-19 infection and their correlation with the severity of COVID-19. Patients who meet the inclusion criteria will undergo a measurement of serum IL-4 and IL-10 levels during their treatment. The collected data will then undergo statistical analysis using a T-test if the data follows a normal distribution. However, if the data is not normally distributed, the Mann-Whitney test will be employed. A Spearman test will be employed to assess the correlation between IL-4 and IL-10 levels and the severity of the disease.

This study involves 66 research subjects, which are divided into two groups: the COVID-19 infected group and the non-infected COVID-19 group. In this study, 63.3% of pregnant women infected with COVID-19 presented with symptoms, with the majority of these symptoms being cough (60.6%), shortness of breath (36.4%), and anosmia (15.2%). From the examination of vital signs, it was observed that 36.4% of the samples had a respiratory rate above 20 breaths per minute, 6.1% had a body temperature equal to or above 37.5°C, and 33.3% had oxygen saturation levels below 95%. Thirteen samples in this study used respiratory assistance

devices. Regarding the severity level, the majority of the samples fell into the mild category (63.6%), 27.3% were categorized as severe, and 9.1% as moderate. In the molecular biology profile, there were no differences in the serum levels of IL-4 and IL-10 between the group of pregnant women infected with COVID-19 and the group of pregnant women without COVID-19 infection. A correlation was found between the levels of IL-10 and the severity of the disease.

**PERBEDAAN KADAR INTERLEUKIN-4 DAN INTERLEUKIN-10
ANTARA WANITA HAMIL TRIMESTER TIGA YANG
TERINFEKSI DAN TANPA INFEKSI COVID-19 SERTA
HUBUNGANNYA DENGAN DERAJAT KEPARAHAN
(STUDI: DI RSUD DR SOETOMO SURABAYA)**

Ario Danianto

ABSTRAK

Tujuan : Mempelajari peran sitokin anti-inflamasi pada patofisiologi COVID-19 dalam kehamilan. Selain itu juga menganalisis perbedaan kadar IL-4 dan IL-10 pada kehamilan trimester tiga terinfeksi dan tanpa infeksi COVID-19 serta hubungannya dengan derajat keparahan COVID-19

Metode : Penelitian analisis observasional dengan desain *cross sectional* untuk menilai perbandingan kadar IL-4 dan IL-10 pada wanita hamil trimester ketiga yang terinfeksi dan yang tidak terinfeksi COVID-19 sebagai kontrol

Hasil : Didapatkan 66 wanita hamil yang terbagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok terinfeksi dan tidak terinfeksi COVID-19. Pada penelitian ini 63,3% wanita hamil yang terinfeksi COVID-19 mempunyai gejala dengan mayoritas gejala adalah batuk (60,6%), sesak nafas (36,4%) dan anosmia (15,2%). Pada profil biologi molekuler tidak didapatkan perbedaan kadar IL-4 dan IL-10 serum pada kelompok wanita hamil terinfeksi COVID-19 dan kelompok wanita hamil tanpa infeksi COVID-19, ($p=0,183$) dan ($p=0,177$). Tidak didapatkan korelasi antara kadar IL-4 dengan derajat keparahan penyakit ($r_s = -0,144$, $p=0,212$). Didapatkan korelasi antara kadar IL-10 dengan derajat keparahan penyakit ($r_s = 0,446$, $p=0,005$).

Kesimpulan : Tidak didapatkan perbedaan kadar IL-4 dan IL-10 pada kehamilan terinfeksi dan tanpa infeksi COVID-19. Didapatkan korelasi positif kadar IL-10 pada wanita hamil yang terinfeksi COVID-19 dengan derajat keparahan penyakit

Kata Kunci : SARS-CoV-2, COVID-19, Hamil, IL-4, IL-10, Derajat Keparahan

**"The Difference in Interleukin-4 and Interleukin-10 Levels
Among Third-Trimester Pregnant Women Infected and
Uninfected with COVID-19 and its Relationship with Severity."**

"STUDY: AT DR. SOETOMO HOSPITAL, SURABAYA"

Ario Danianto

ABSTRACT

Objective : The study aims to investigate the role of anti-inflammatory cytokines in the pathophysiology of COVID-19 during pregnancy. Additionally, it seeks to analyze the differences in IL-4 and IL-10 levels in third-trimester pregnancies with and without infection and their correlation with the severity of COVID-19.

Methods : This research is an observational analysis with a cross-sectional design to assess the comparison of IL-4 and IL-10 levels in third-trimester pregnant women infected with COVID-19 and those not infected with COVID-19 serving as the control group.

Result : A total of 66 pregnant women were included in the study, divided into two groups: the group infected with COVID-19 and the group not infected with COVID-19. In this study, 63.3% of pregnant women with COVID-19 infection had symptoms, with the most common symptoms cough (60.6%), shortness of breath (36.4%), and anosmia (15.2%). In the molecular biology profile, no differences were found in the serum levels of IL-4 and IL-10 between the group of pregnant women infected with COVID-19 and the group of pregnant women without COVID-19 infection, with p-values of 0.183 and 0.177, respectively. There was no correlation found between IL-4 levels and the severity of the disease ($r_s = -0.144$, $p = 0.212$). However, a correlation was found between IL-10 levels and the severity of the disease ($r_s = 0.446$, $p = 0.005$).

Conclusion: No differences were observed in the levels of IL-4 and IL-10 between pregnant women with and without COVID-19 infection. A positive correlation was found between the levels of IL-10 in pregnant women infected with COVID-19 and the severity of the disease.

Keyword: SARS-CoV-2, COVID-19, Pregnancy, IL-4, IL-10, Severity Level

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Sampul Dalam	ii
Halaman Prasyarat Gelar	iii
Halaman Pernyataan Orisinalitas	iv
Halaman Persetujuan	v
Halaman Pengesahan Panitia Penguji Tesis	vii
Ucapan Terimakasih	viii
Ringkasan	xv
Summary	xviii
Abstrak	xxi
Abstract	xxii
Daftar Isi	xxiii
Daftar Tabel	xxvi
Daftar Gambar	xxvii
Daftar Singkatan	xxviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Dalam bidang pengembangan ilmu pengetahuan	5
1.4.2 Dalam bidang pelayanan kesehatan	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Penyakit COVID-19	6
2.1.1 Epidemiologi	6
2.1.2 Virulogi	7
2.1.3 Manifestasi klinis	9
2.1.4 Patogenesis	10
2.1.5 Fase inkubasi dan disfungsi RAS	12
2.1.6 Infeksi awal	14
2.1.7 Respon inflamasi primer	17
2.1.8 Fase hiperinflamasi	22
2.2 Keterlibatan sitokin anti-inflamasi dalam infeksi SARS-CoV-2	24
2.3 Interleukin 4 (IL-4)	26
2.3.1 Molekul Interleukin-4	26
2.3.2 Regulasi IL-4 oleh sel imun	28
2.3.3 IL-4 pada infeksi SARS-CoV-2	29

2.3.4 IL-4 pada kehamilan	31
2.4 Interleukin 10 (IL-10)	32
2.4.1 Molekul Interleukin-10	32
2.4.2 Regulasi IL-10 oleh sel imun	34
2.4.3 IL-10 pada infeksi SARS-CoV-2	38
2.4.4 IL-10 pada kehamilan	40
2.5 Infeksi SARS-CoV-2 pada kehamilan	44
2.5.1 Epidemiologi kehamilan dengan infeksi SARS-CoV-2	44
2.5.2 Kerentanan wanita hamil terhadap virus SARS-Cov-2	45
2.5.3 Sistem imun selama kehamilan	47
2.5.4 Respon imunologi wanita hamil terhadap virus SARS-CoV-2	52
2.5.5 Tingkat keparahan penyakit COVID-19 pada kehamilan	56
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENLITIAN ...	59
3.1 Kerangka Konsep	59
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep	60
3.3 Hipotesis Penelitian	62
BAB 4 METODE PENELITIAN	63
4.1 Jenis Penelitian	63
4.2 Tempat, Waktu dan Tenaga Pelaksana Penelitian	63
4.2.1 Tempat Penelitian	63
4.2.2 Waktu Penelitian	63
4.2.3 Tenaga Pelaksana Penelitian	63
4.3 Populasi dan Subjek Penelitian	64
4.3.1 Populasi Penelitian	64
4.3.2 Sampel Penelitian	64
4.3.3 Besar Sampel Penelitian	64
4.4 Kriteria Subjek Penelitian	65
4.4.1 Kriteria inklusi	65
4.4.2 Kriteria eksklusi	65
4.4.3 Kriteria putus uji	65
4.5 Variabel Penelitian	66
4.5.1 Variabel bebas	66
4.5.2 Variabel antara	66
4.5.3 Variabel tergantung	66
4.6 Definisi Operasional Variabel Penelitian	66
4.7 Tahapan Penelitian	68
4.7.1 Prosedur pengumpulan data	68
4.7.2 Pengambilan dan Pemeriksaan Sampel	70
4.7.3 Pemeriksaan <i>Flow Cytometry</i>	71
4.8 Alur Penelitian	72
4.9 Pengolahan Data	73
4.10 Kelayakan Etik	73

BAB 5 HASIL PENELITIAN	74
5.1 Metode Pengumpulan Data	74
5.2 Karakteristik Subjek Penelitian.....	74
5.2.1 Karakteristik Kehamilan	74
5.2.2 Karakteristik Klinis Wanita Hamil Terinfeksi COVID-19	75
5.3 Profil Biologi Molekuler	77
BAB 6 PEMBAHASAN.....	79
6.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	81
6.1.1 Karakteristik Kehamilan	81
6.1.2 Karakteristik Klinis Wanita Hamil Terinfeksi COVID-19	82
6.2 Profil Biologi Molekuler	86
6.2.1 IL-4 Pada Wanita Hamil Yang Terinfeksi COVID-19	86
6.2.2 IL-10 Pada Wanita Hamil Yang Terinfeksi COVID-19	89
6.2.3 Hubungan IL-4 Pada Wanita Hamil Yang Terinfeksi COVID-19 Dengan Derajat Keparahan Penyakit	92
6.2.4 Hubungan IL-10 Pada Wanita Hamil Yang Terinfeksi COVID-19 Dengan Derajat Keparahan Penyakit	94
6.3 Keterbatasan Penelitian	98
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	100
7.1 Kesimpulan	100
7.2 Saran.....	100
DAFTAR PUSTAKA.....	101
LAMPIRAN 1	109
LAMPIRAN 2:.....	113

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Representatif Perubahan Subset Sel imun bawaan Tubuh dan Sekresi Sitokin pada Infeksi SARS-CoV-2	18
Tabel 2.2	Sitokin utama yang terkait dengan badai sitokin selama infeksi Coronavirus	25
Tabel 2.3	Kategori keparahan penyakit untuk COVID-19 berdasarkan society for Maternal-Fetal Medicine (sMFM).....	57
Tabel 5.1	Karakteristik kehamilan antara kelompok wanita hamil terinfeksi COVID-19 dan wanita hamil tanpa infeksi COVID-19	75
Tabel 5.2	Karakteristik klinis kelompok wanita hamil terinfeksi COVID-19	76
Tabel 5.3	Perbedaan kadar IL-4 antara wanita hamil terinfeksi COVID-19 dan tanpa infeksi COVID-19	77
Tabel 5.4	Hubungan kadar IL-4 wanita hamil terinfeksi COVID-19 dengan derajat keparahan penyakit.....	77
Tabel 5.5	Perbedaan kadar IL-10 antara wanita hamil terinfeksi COVID-19 dan tanpa infeksi COVID-19	78
Tabel 5.6	Hubungan kadar IL-10 wanita hamil terinfeksi COVID-19 dengan derajat keparahan penyakit	78

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Struktur dan organisasi genom partikel SARS-CoV-2	8
Gambar 2. 2 Siklus hidup SARS-CoV-2	9
Gambar 2. 3 Model lima tahap dari penyakit COVID-19	11
Gambar 2. 4 (a) Terjadinya downregulation dari ACE2 setelah SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptornya. (b) Terjadi ketidakseimbangan RAS setelah SARS-CoV-2 menginduksi defisiensi ACE2	14
Gambar 2. 5 Respon imun bawaan seluler setelah SARS-CoV-2 memasuki sel inang melalui reseptor ACE2. Pensinyalan hilir mengaktifkan IRF1 dan IRF3 untuk masing-masing mentranskripsikan IFN- γ dan IFN- α/β , yang mengarah ke status antivirus di seluruh sel tetangga. Setelah dalam keadaan antivirus, sel mampu mencegah virus menyebarkan	16
Gambar 2. 6 Infeksi SARS-CoV-2 dan respons imun inang pada pasien COVID- 19	17
Gambar 2. 7 Representasi skema imunopatogenesis selama COVID-19 secara bertahap.....	19
Gambar 2. 8 Aktivasi imun adaptif setelah presentasi antigen melalui APC atau sel yang terinfeksi	20
Gambar 2. 9 Model transduksi sinyal reseptor IL-4	27
Gambar 2. 10 Fungsi utama IL-4 pada sel sel imun	29
Gambar 2. 11 Peran IL-4 dan IL-10 pada gangguan kehamilan	32
Gambar 2. 12 Jalur Persinyalan IL-10	34
Gambar 2. 13 Produksi IL-10 selama respon imun	37
Gambar 2. 14 IL-10 dan keseimbangan imun	38
Gambar 2. 15 Kadar IL-10 selama kehamilan	42
Gambar 2. 16 Peran IL-10 dalam terhadap luaran kehamilan yang merugikan	43
Gambar 2. 17 Peristiwa imun dalam kehamilan	49
Gambar 2.18 Peran penting dari modulasi imun yang dimediasi reseptor progesteron dalam keberhasilan kehamilan	52
Gambar 2. 19 Efek perlindungan kehamilan pada infeksi Covid-19	56
Gambar 3.1 Konsep IL-4 dan IL-10 pada kehamilan trimester tiga yang terinfeksi COVID-19	59
Gambar 4.1 Bagan alur penelitian	72

DAFTAR SINGKATAN

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
APC	antigen presenting cells
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BALF	<i>bronchoalveolar lavage fluid</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COVID-19	Coronavirus 2019
CoVs	Coronaviruses
CRP	C-reactive protein
CSG	Coronavirus Study Group
CSIF	<i>Cytokine Synthesis Inhibitory Factor</i>
DAD	<i>diffuse alveolar damage</i>
DAMP	<i>damage-associated molecular pattern</i>
DC	sel dendritik
ECM	<i>extracellular matrix</i>
ELISA	<i>enzyme-linked immunisorbent assay</i>
G-CSF	<i>Granulocyte stimulating colony factor</i>
HLA	Human Leukocyte Antigens
ICTV	International Committee on Taxonomy of viruses
ICU	Intensive Care Unit
IFN	Interferon
IFNAR	interferon receptor
IL	Interleukin
ILC	Innate Lymphoid Cells
IP-10	<i>interferon-γ-inducible protein-10</i>
IRF	Interferon regulatory factor
ISG	<i>IFN stimulated gens</i>
ISPA	infeksi saluran pernapasan akut
JAK	<i>janus kinase</i>
LIF	<i>leukemia inhibitory factor</i>
LMIC	low and middle income countries
M-CSF	<i>macrophage colony-stimulating factor</i>
MARS	<i>mixed antagonistic reponse syndrome</i>
MCP-1	<i>monocyte chemoattractant protein 1</i>
MDA-5	<i>melanoma differentiation-associated protein 5</i>
MERS	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MHC	Major Histocompatibility Complex
MIP-1A	Macrophage inflammatory protein-1 β
MMP	matriks metaloprotease

MODS	<i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>
MyD88	<i>myeloid differentiation primary response 88</i>
NF- κ B	<i>nuclear factor kappa B</i>
NK	<i>natural killer</i>
NLR	<i>neutrophil-lymphocyte ratio</i>
ORF	Open Reading Frames
PAMP	pathogen-associated molecular patterns
PBMC	<i>peripheral blood mononuclear cells</i>
PHEIC	Public Health Emergency of International Concern
PIBF	<i>progesterone induced blocking factor</i>
PRR	pattern recognition receptors
RAS	Sistem Renin-Angiotensin
RBD	receptor-binding domain
RLR	<i>RIG- I like receptors</i>
RNA	Ribonucleic Acid
ROS	reactive oxygen species
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
SIRS	<i>systemic inflammantory response syndrome</i>
SNP	<i>single nucleotide polymorphism</i>
SOCS3	<i>Suppressor of cytokine signaling 3</i>
STAT	<i>signal transducer and activator of transcription</i>
Tfh	T follicular helper
TGF β	<i>Transforming growth factor-β</i>
Th	T-helper
TLR	Toll-like receptors
TMPRSS2	transmembran protease serine 2
TNF	Tumor Necrosis Factor
Treg	<i>regulatory T cells</i>
Treg	T-regulator
TRIF	<i>TIR-domain containing adapter-inducing interferon</i>
WBC	<i>white blood cell</i>
WHO	World Health Organization