

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

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. Gejala awal COVID-19 terutama meliputi demam, batuk, mialgia, kelelahan, atau kesulitan bernafas. Pada tahap akhir penyakit, kesulitan bernafas dapat terjadi dan secara bertahap berkembang menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) atau kegagalan organ multipel. Telah dilaporkan bahwa badai sitokin dikaitkan dengan memburuknya banyak penyakit menular, termasuk *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) (Hu, Huang and Yin, 2021).

Bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa respon inflamasi memainkan peran penting dalam perkembangan 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 (Zeng *et al.*, 2020).

Variasi profil sitokin dapat menjelaskan perbedaan tingkat keparahan penyakit COVID-19. Studi pada pasien tidak hamil didapatkan aktivasi *T-helper* (Th)1 dan Th2 sehingga menghasilkan peningkatan *interferon* (IFN)- γ , *interleukin* (IL)-1 β , IL-4, dan IL-10. Pasien yang memerlukan perawatan *intensive care unit*

(ICU) ditemukan memiliki kadar IL-2, IL-7, IL-10, *granulocyte stimulating colony factor* (G-CSF), dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak memerlukan perawatan ICU. Tingkat keparahan penyakit yang terkait dengan COVID-19 mungkin terkait dengan gangguan respon imun adaptif dan peningkatan pelepasan sitokin pro-inflamasi yang menyebabkan inflamasi sistemik, kerusakan organ parah, dan akhirnya kematian (Thompson *et al.*, 2020).

IL-10 paling dikenal sebagai sitokin anti-inflamasi. Peran ini telah digambarkan dari beberapa investigasi yang menunjukkan efek imunosupresif dan regulasi pro-inflamasi, peran ini tampaknya menjadi komponen penting dari resolusi inflamasi (Sun *et al.*, 2011). Beberapa penelitian di Tiongkok sejak awal pandemi menemukan bahwa kadar IL-10 dalam darah berkorelasi dengan tingkat keparahan COVID-19 bersama dengan sebagian besar sitokin lainnya (Lindner *et al.*, 2021). Produksi sitokin anti-inflamasi, terutama IL-10 merupakan salah satu mekanisme yang terlibat dalam menyeimbangkan respons inflamasi. Namun, beberapa penelitian telah mengungkapkan peran lain IL-10 sebagai sitokin anti-inflamasi, ia memiliki korelasi positif selama fibrosis paru-paru ketika terpapar ke paru-paru dalam konsentrasi tinggi dan untuk waktu yang lama. Keseimbangan sitokin pro dan anti-inflamasi memainkan peran penting untuk menjaga homeostasis imunitas di paru-paru (Azmi, Puteri and Lukmanto, 2020).

Wanita hamil merupakan populasi berisiko tinggi karena perubahan fisiologis yang terjadi selama kehamilan. Namun pemahaman perjalanan klinis COVID-19 pada kehamilan masih terbatas. Kehamilan merupakan keadaan perubahan imunitas yang memungkinkan koeksistensi antara ibu dan

janin/plasenta. Selama kehamilan, terjadi pergeseran dari imunitas yang diperantarai Th1 menjadi imunitas yang diperantarai Th2. Pergeseran dari imunitas yang dimediasi Th1 menyebabkan sekresi sitokin pro-inflamasi yang lebih rendah termasuk IL-2, IFN- α dan TNF. Peningkatan imunitas yang dimediasi Th2 menghasilkan peningkatan sitokin anti-inflamasi termasuk IL-4, IL-10, dan IL-13. Sitokin anti-inflamasi ini mendorong imunitas berbasis antibody. Perubahan lingkungan imunitas dari dominan Th1 menjadi Th2 dapat meningkatkan risiko kerentanan wanita hamil terhadap berbagai patogen termasuk virus (Thompson *et al.*, 2020).

Keseimbangan inflamasi memainkan peran penting selama kehamilan dan sebagian besar dimediasi oleh sel-sel imun yang memproduksi IL-4 dan IL-10. IL-4 dan IL-10 adalah sitokin anti-inflamasi pleiotropik yang berfungsi terutama dengan menekan lingkungan proinflamasi. IL-4 berperan dalam polarisasi sel Th *naive* yang dirangsang antigen menjadi sel efektor Th2 serta menyebarkan respon Th2. Studi terbaru juga menunjukkan bahwa IL-4 meningkatkan imunitas Th2 dengan menghambat respons Th1. IL-4 dan IL-10 memainkan peran penting dalam keberhasilan kehamilan dan terdapat bukti kuat bahwa defisiensi IL-4 dan/atau IL-10 berkontribusi pada infertilitas, abortus spontan, persalinan preterm, pertumbuhan janin terhambat, dan gangguan hipertensi pada kehamilan (Chatterjee *et al.*, 2014).

Melihat peran penting IL-4 dan IL-10 dalam kehamilan dan terjadinya badai sitokin pada kondisi ARDS yang disebabkan oleh COVID-19, peneliti ingin memahami peran IL-4 dan IL-10 pada perjalanan penyakit COVID-19 yang

menyertai kehamilan. Diharapkan IL-4 dan IL-10 dapat menjadi penanda prognosis keparahan penyakit ini pada kehamilan.

1.2 Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang masalah tersebut, dapat dirumuskan masalah penelitian adalah:

1. Apakah ada perbedaan kadar IL-4 antara wanita hamil terinfeksi COVID-19 dengan wanita hamil tanpa infeksi COVID-19 pada kehamilan trimester ketiga ?
2. Apakah ada perbedaan kadar IL-10 antara wanita hamil terinfeksi COVID-19 dengan wanita hamil tanpa infeksi COVID-19 pada kehamilan trimester ketiga ?
3. Apakah ada hubungan kadar IL-4 pada wanita hamil terinfeksi COVID-19 dengan derajat keparahan penyakit ?
4. Apakah ada hubungan kadar IL-10 pada wanita hamil terinfeksi COVID-19 dengan derajat keparahan penyakit ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mempelajari peran sitokin anti-inflamasi (IL-4 dan IL-10) pada patofisiologi COVID-19 pada kehamilan

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan kadar IL-4 pada kehamilan trimester tiga terinfeksi dan tanpa infeksi COVID-19

2. Menganalisis perbedaan kadar IL-10 pada kehamilan trimester tiga terinfeksi dan tanpa infeksi COVID-19
3. Menganalisis hubungan kadar IL-4 pada kehamilan trimester tiga terinfeksi COVID-19 dengan derajat keparahan COVID-19
4. Menganalisis hubungan kadar IL-10 pada kehamilan trimester tiga terinfeksi COVID-19 dengan derajat keparahan COVID-19

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Dalam bidang pengembangan ilmu pengetahuan

1. Menjadi dasar penelitian lebih lanjut untuk melihat aspek klinis dari perbedaan kadar sitokin anti-inflamasi pada kehamilan yang disertai dengan penyakit infeksi yang lain
2. Memberi informasi baru terhadap peran sitokin anti-inflamasi pada perjalanan penyakit COVID-19 terutama pada kehamilan

1.4.2 Dalam bidang pelayanan kesehatan

1. IL-4 dan IL-10 memiliki sifat anti-inflamasi dan imunomodulator yang kuat pada beberapa keadaan inflamasi diharapkan dapat dikembangkan sebagai modalitas terapi untuk mencegah efek buruk terhadap kehamilan yang terkait dengan defisiensi IL-4 dan IL-10.
2. Dengan hasil penelitian ini diharapkan petugas kesehatan dapat melakukan prediksi dan penanganan lebih awal pada kasus kehamilan dengan COVID-19 sehingga dapat mencegah terjadinya komplikasi terhadap kehamilannya.