

K A R Y A A K H I R

**EVALUASI KADAR ANTIBODI *SPIKE RECEPTOR BINDING DOMAIN* SARS COV-2, INTERLEUKIN-4 DAN INTERLEUKIN-6 PASCA TERAPI PLASMA KONVALESEN PADA PASIEN *CORONA VIRUS DISEASES* 2019 (COVID-19)
DERAJAT BERAT - KRITIS**



Oleh:

Munawaroh Fitriah, dr., Sp.PK

Pembimbing

Betty Agustina Tambunan, dr., Sp.PK(K)

Bambang Pujo Semedi, dr., Sp.AN-KIC

Atika S.Si, M.Kes

**DEPARTEMEN/INSTALASI PATOLOGI KLINIK
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS II
FK UNAIR/RSUD Dr. SOETOMO
SURABAYA**

2022

LEMBAR PENGESAHAN

KARYA AKHIR

**“Evaluasi Kadar Antibodi Spike Receptor Binding Domain SARS CoV-2,
Interleukin-4 Dan Interleukin-6 Pasca Terapi Plasma Konvalesen Pada Pasien
Corona Virus Diseases 2019 (Covid-19) Derajat Berat - Kritis”**

Peneliti : Munawaroh Fitriah, dr., Sp.PK

Karya akhir ini telah diuji oleh Tim Penguji dalam rangka memenuhi persyaratan
Program Pendidikan Dokter Sub Spesialis Alergi-Imunologi Patologi Klinik

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya

13 Juli 2022

Pembimbing I

Betty Agustina, dr., SpPK (K)
NIP 19760822 201101 2 005

Pembimbing II

Bambang Pujo Semedi, dr., Sp.An-KIC
NIP 19730208 200801 1 013

Ketua Program Studi Subspesialis
Departemen Patologi Klinik
FK UNAIR/RSUD DR SOETOMO

Prof. Dr. Aryati dr.,MS., SpPK (K)
NIP 19650815 199002 2 001

Kepala Urusan Litbang
Departemen Patologi Klinik
FK UNAIR/RSUD DR SOETOMO

Prof. Dr. Jusak Nugraha.,dr.,MS.,SpPK(K)
NIP 19560214 198502 1 001

Ketua Departemen Patologi Klinik
FK UNAIR/RSUD Dr. SOETOMO Surabaya

Dr. Yetti Hernaningsih, dr.,Sp.PK(K)
NIP. 19731220 200501 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Munawaroh Fitriah, dr., Sp.PK

NIM : 011919079301

Status : Peserta Program Pendidikan Dokter Sub Spesialis Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RS Dr. Soetomo
Surabaya.

Menyatakan bahwa isi dokumen proposal karya tulis akhir ini adalah asli karya penulis, kecuali bagian-bagian yang merupakan acuan dan telah disebutkan sumbernya, baik teks karangan dan daftar pustaka.

Surabaya, 13 Juli 2022



Munawaroh Fitriah dr., Sp.PK

011919079301

**“Evaluasi Kadar Antibodi *Spike receptor Binding Domain* SARS- CoV-2,
Interleukin-4 Dan Interleukin-6 Pasca Terapi Plasma Konvalesen Pada Pasien
Corona Virus Diseases 2019 (Covid-19) Derajat Berat - Kritis”**

Karya Akhir

Dalam rangka memenuhi persyaratan

Program Pendidikan Dokter Subspesialis Patologi Klinik

Pada

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

RSUD Dr. Soetomo Surabaya

2022

Oleh:

Munawaroh Fitriah dr., Sp.PK

Pembimbing:

Betty Agustina Tambunan, dr., Sp.PK(K)

Bambang Pudjo Semedi, dr., Sp.PK(K)

Atika S.Si, M.Kes

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah segala puji bagi Allah SWT atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir yang berjudul “**Evaluasi Kadar Antibodi Spike receptor Binding Domain SARS- CoV-2, Interleukin-4 Dan Interleukin-6 Pasca Terapi Plasma Konvalesen Pada Pasien Corona Virus Diseases 2019 (Covid-19) Derajat Berat - Kritis**”. Terima kasih sebesar-besarnya dan rasa hormat yang tulus Saya ucapkan kepada **Betty Agustina Tambunan, dr., SpPK(K), Bambang Pujo Semedi, dr.,Sp.An., KIC dan Atika S.Si, M.Kes** selaku pembimbing yang telah memberikan dorongan, bimbingan, bantuan, petunjuk dan saran yang sangat bermanfaat mulai dari penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga penulisan karya akhir ini selesai. Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan beliau dengan balasan yang berlipat ganda. Karya akhir ini dapat terselesaikan dengan dukungan dari keluarga, pembimbing, para guru dan kerjasama dari banyak pihak. Ucapan terima kasih setulus-tulusnya dan penghargaan setinggi-tingginya penulis sampaikan kepada:

1. **Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga** dan jajarannya atas kesempatan, dukungan dan fasilitas yang diberikan kepada Saya sehingga dapat menempuh pendidikan dokter subspesialis Patologi Klinik di Universitas Airlangga
2. **Direktur RSUD Dr. Soetomo** yang telah memberikan ijin untuk menggunakan fasilitas rumah sakit dalam rangka melaksanakan tugas selama pendidikan subspesialis ini.
3. **Dr. Yetti Hernaningsih, dr., SpPK(K)** sebagai Kepala Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas dorongan semangat, bimbingan dan bantuan selama saya menempuh pendidikan.
4. **Prof. Dr. Aryati, dr., MS. Sp.PK(K)** sebagai Ketua Program Studi Subspesialisasi Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr Soetomo Surabaya atas segala dorongan, arahan dan bimbingan selama saya menempuh pendidikan.
5. **Dr. Hartono Kahar, dr., SpPK(K)-MQIH** sebagai Kepala Instalasi Laboratorium Sentral RSUD Dr Soetomo Surabaya serta penguji karya akhir saya atas segala dorongan, arahan, bimbingan, serta perkenanannya

sehingga saya dapat belajar di Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo Surabaya.

6. **M. Robiul Fuadi, dr. Sp.PK(K)** sebagai Sekretaris Program Studi subspecialisasi Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr Soetomo Surabaya atas arahan dan bimbingannya selama saya menempuh pendidikan.
7. **Betty Agustina Tambunan, dr., Sp.PK(K)** sebagai pembimbing karya Akhir serta kepala divisi imunologi yangtelah memberikan banyak arahan, bimbingan motivasi kepada saya selama menempuh pendidikan Sp2
8. **Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., SpPK(K), Prof. Dr. Prihatini, dr., SpPK(K), Prof. SP Edijanto, dr., SpPK(K)**, sebagai Guru Besar Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr Soetomo Surabaya yang dengan penuh kesabaran membimbing saya dalam memahami pengetahuan patologi klinik terutama dibidang imunologi .
9. Seluruh staf pengajar **Dr. Puspa Wardhani, dr. Sp.PK(K), Dr. Paulus B. Notopuro, dr., SpPK(K), Arifoel Hajat dr.,SpPK (K), IGAA Putri Sri Rejeki, dr.,SpPK(K), Ferdy Royland Marpaung, dr., SpPK (K)** atas segala bantuan dan bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di SMF Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo.
10. **Bambang Pujo Semedi, dr. Sp.AN-KIC** serta **Ibu Atika S.Si, M.Kes** sebagai pembimbing karya akhir saya atas segala bimbingan dan arahan selama menyelesaikan karya akhir
11. Seluruh karyawan dan karyawan Instalasi Patologi Klinik atas bantuannya pada penelitian ini terutama teman – teman diunit pengembangan dan imunologi mba nita, mba musu, mba ratna, serta teman- teman relawan ATLM vaksin merah putih Sella, Thia, Aan, Risqi, mas Tio, mas lukfi dan mas agus.
12. Teruntuk suami tercinta **Fahmi Fahresi, S.T, M.MT** yang telah mengizinkan dan merestui saya untuk menempuh pendidikan serta atas segala dukungan dan kesabarannya selama saya menyelesaikan penelitian karya akhir ini, serta kepada anakku tersayang **Shafa Alya Firzana** dan **Ayra Fadia Insyirah** atas segala doa, kasih sayang, dorongan semangat dan kesabarannya selama saya menempuh pendidikan.
13. Kepada kedua orang tua saya **Alm. Moersito Badar & Almh. Endang Poedji Hartiwi** yang menjadi motivasi saya dan semoga menjadi amal

jariyah untuk keduanya serta kepada ibu mertua **Aminatus Zahra** dan bibi **Saina** yang telah banyak memberikan dukungan selama saya meninggalkan rumah untuk menempuh pendidikan.

14. Teman-teman sesama SP2 **Yulia Nadar Indrasari, dr., SpPK, Yessy Puspitasari, dr., SpPK, dan Dwi Rahajuningsih, dr., SpPK, Verna Biutifasari, Sp.PK, Indah Adhita Sp.PK** atas seluruh dukungan, semangat, bantuan, tawa, canda, kebersamaan dan doanya selama menempuh pendidikan spesialisasi ini semoga kelak dimanapun kita kembali kedaerah masing-masing tetap dalam persaudaraan selamanya.
15. **Seluruh pasien** yang telah menjadi “Guru” saya yang luar biasa selama saya menempun pendidikan ini
16. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, yang telah membantu dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Akhir kata penulis mohon maaf kepada semua pihak atas kesalahan dan kekurangan dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan laporan karya akhir ini. Kritik dan saran yang sifatnya membangun sangat diharapkan untuk perbaikan dan

kesempurnaan karya akhir ini. Semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua.

Semoga Allah SWT membalas semua budi baik yang telah diberikan kepada saya.

Surabaya, 13 Juli 2022

Munawaroh Fitriah, dr. Sp.PK

ABSTRAK

EVALUASI KADAR ANTIBODI *SPIKE RECEPTOR BINDING DOMAIN* SARS COV-2, INTERLEUKIN-4 DAN INTERLEUKIN-6 PASCA TERAPI PLASMA KONVALESEN PADA PASIEN *CORONA VIRUS DISEASES* 2019 (COVID-19) DERAJAT BERAT - KRITIS

Pendahuluan : Plasma konvalesen merupakan alternatif terapi untuk tatalaksana COVID-19 namun penggunaannya masih kontroversial. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisa efektivitas plasma konvalesen dalam memodulasi respons imun berdasarkan kadar Ig G sRBD SARS CoV-2, sitokin proinflamasi IL-6 dan sitokin antiinflamasi IL-4 dan mortalitas sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen pada pasien COVID-19 derajat berat-kritis

Metode : Penelitian analitik observational, kohort prospektif. Dilakukan periode Juni 2020-September 2021, menggunakan sampel pasien COVID-19 (n=39) yang di rawat di RIK RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pengambilan sampel secara *consecutive sampling* dan pemeriksaan sampel dilakukan sebelum pemberian terapi plasma konvalesen dan pada hari ke-1, ke-2, ke-7 setelah pemberian terapi plasma konvalesen. Pemeriksaan kadar Ig G sRBD menggunakan metode CLIA dengan alat Maglumi (Snibe Diagnostic, China), IL-6 menggunakan metode *Cytometric Beads Array* (BD CBA Kit, BD Bioscience, USA), dan IL-4 menggunakan ELISA (Quantikine HS, R&D system, USA).

Hasil : Pada 39 sampel penelitian ini didapatkan peningkatan kadar Ig G sRBD setelah pemberian plasma konvalesen hari ke-1, ke-2 dan ke-7 dengan nilai $p < 0,05$. Tidak didapatkan peningkatan bermakna kadar IL-4 dan penurunan kadar IL-6 setelah pemberian TPK ($p > 0,05$). Tidak didapatkan hubungan antara peningkatan kadar Ig G sRBD dengan peningkatan IL-4 dan penurunan IL-6, serta tidak ada hubungan antara peningkatan IgG sRBD, peningkatan IL-4 dan penurunan IL-6 terhadap mortalitas pasien.

Kesimpulan : Tidak terdapat hubungan antara peningkatan kadar IgG sRBD dengan perubahan kadar IL-4 dan IL-6. Perubahan Kadar IgG sRBD, IL-4 dan IL-6 tidak berhubungan dengan mortalitas pada resepien plasma konvalesen COVID-19 derajat berat – kritis.

Kata kunci : Ig G sRBD, IL-4, IL-6, COVID-19, plasma konvalesen, berat kritis, mortalitas.

ABSTRACT

EVALUATION OF *SPIKE RECEPTOR BINDING DOMAIN SARS COV-2* ANTIBODY LEVEL, INTERLEUKIN-4 AND INTERLEUKIN-6 AFTER CONVALESCENT PLASMA THERAPY IN SEVERE – CRITICAL *CORONA VIRUS DISEASES 2019 (COVID-19)* PATIENTS

Background : Convalescent plasma is an alternative therapy for the management of COVID-19 but its use is still controversial. The purpose of this study was to analyze the effectiveness of convalescent plasma in modulating immune responses based on Ig G levels of sRBD SARS CoV-2, pro-inflammatory cytokines IL-6 and anti-inflammatory cytokines IL-4 and mortality before and after obtaining convalescent plasma therapy in severe-critical COVID-19 patients.

Methods : This is an observational analytical research, prospective cohort. Conducted for the period of June 2020-September 2021, using samples of COVID-19 patients (n = 39) who were treated at the RIK rsud Dr. Soetomo Surabaya. Consecutive sampling and sample examination are carried out before the administration of convalescent plasma therapy and on the 1st, 2nd, 7th day after administration of convalescent plasma therapy. Examination of Ig G sRBD levels using the CLIA method with the Maglumi tool (Snibe Diagnostic, China), IL-6 using the Cytometric Beads Array method (BD CBA Kit, BD Bioscience, USA), and IL-4 using ELISA (Quantikine HS, R&D system, USA).

Result : 39 samples of this study obtained an increase in Ig G sRBD levels after convalescent plasma administration on the 1st, 2nd and 7th days ($p < 0,05$). No significant increase of IL-4 and no significant increase of IL-6 level after convalescent plasma administration ($p > 0,05$). No correlation between There was no association between an increase in Ig G sRBD levels with an increase in IL-4 and a decrease in IL-6, and there was no association between an increase in IgG sRBD, an increase in IL-4 and a decrease in IL-6 to patient mortality.

Conclusion : There was no relationship between the increase in SRBD IgG levels and changes in IL-4 and IL-6 levels. Changes in IgG levels of sRBD, IL-4 and IL-6 are not associated with mortality in severe-critical degree COVID-19 convalescent plasma recipient.

Kata kunci : Ig G sRBD, IL-4, IL-6, COVID-19, severe – critical, convalescent plasma.

RINGKASAN

SARS-CoV-2 adalah virus dari famili *coronaviridae* merupakan virus *enveloped non-segmented positive-sense, single stranded RNA* dengan ukuran panjang 26-32 kb yang menyebabkan penyakit pernapasan akut (*coronavirus disease-2019*, COVID-19). Manifestasi klinis pada 40% kasus akan mengalami penyakit ringan, 40% akan mengalami penyakit sedang termasuk pneumonia, 15% kasus akan mengalami penyakit parah, dan 5% kasus akan mengalami kondisi kritis. Pada kasus COVID-19 yang berat terjadi disregulasi sistem imun, disregulasi ini ditandai inflamasi dan produksi sitokin atau kemokin proinflamasi dalam jumlah besar yang menyebabkan *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Tingkat keparahan infeksi SARS CoV-2 diyakini sebagai akibat dari proses hiperinflamasi yang disebut sebagai hipersitokinemia atau badai sitokin. Badai sitokin memiliki peran penting dalam proses memburuknya penyakit yang pada akhirnya dapat menyebabkan kematian.

Terapi yang spesifik dan paling efektif untuk tatalaksana COVID-19 belum banyak dilaporkan, antivirus masih digunakan sebagai salah satu terapi utama. Strategi imunisasi pasif dengan plasma konvalesen merupakan intervensi klasik yang telah banyak digunakan dalam tatalaksana pada berbagai pandemi abad ke-20. Penggunaan Terapi plasma konvalesens (TPK) sebagai salah satu alternatif terapi pada COVID-19 masih kontroversial. Plasma konvalesen merupakan plasma yang didapatkan dari orang yang telah sembuh dari terinfeksi virus SARS CoV-2. Plasma konvalesen banyak mengandung protein yang berupa antibodi, sitokin, albumin, protein anti koagulasi sehingga dapat memicu efek anti-inflamasi pada pasien COVID-19 yang mengalami stimulus inflamasi yang berlebih.

Tujuan penelitian ini adalah menganalisis perbedaan kadar antibodi sRBD SARS CoV-2, IL-4 dan IL-6 sebelum dan setelah pemberian TPK hari ke-1, 2 dan 7 pada pasien COVID-19 derajat berat-kritis, dan menganalisis hubungan hubungan perubahan antibodi sRBD dengan IL-4, IL-6 serta mortalitas. Penelitian ini merupakan penelitian studi observational analitik dengan rancangan kohort prospektif. Pasien COVID-19 derajat berat-kritis yang memenuhi kriteria inklusi diberi terapi plasma konvalesen dengan dosis 2x200ml kemudian dilakukan pengambilan dan pemeriksaan sampel darah dan swab sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, ke-2 dan ke-7. Parameter yang diperiksa adalah Ig G sRBD, IL-4 dan IL-6. Pasien diikuti dan diamati mortalitasnya dalam 30 hari.

Pemberian plasma konvalesen pada pasien COVID-19 kelompok berat kritis pada penelitian ini meningkatkan kadar Ig G sRBD ($p < 0,05$). Peningkatan IL-4 dan penurunan IL-6 setelah pemberian TPK tidak signifikan ($p > 0,05$). Ig G sRBD sesudah pemberian plasma konvalesen sesuai dengan penelitian Ampudia

A et al bahwa plasma konvalesen sebagai bentuk imunisasi pasif mengandung banyak antibodi yang dapat meningkatkan kadar Ig G sRBD pasien. Peningkatan IL-4 yang tidak signifikan ini sejalan dengan beberapa studi sebelumnya yang menunjukkan kadar IL-4 meningkat diatas minggu ke-enam atau bersamaan dengan perbaikan limfopenia yang mengindikasikan penyembuhan. Penurunan IL-6 yang tidak signifikan menunjukkan kemungkinan peningkatan sitokin inflamasi sistemik pada ARDS atau MODS yang tidak bisa segera diatasi dengan pemberian TPK.

Tidak terdapat hubungan antara peningkatan IgG sRBD dengan IL-4 dan IL-6. Pada penelitian ini koefisien korelasi negative pada hari ke-7 meskipun namun tidak signifikan secara statistik. Studi pada pang et.al melaporkan pada studi yang tidak menggunakan TPK terdapat penurunan kadar sitokin proinflamasi dalam 1 bulan. IL-4 merupakan sitokin utama dari Th2 yang termasuk dalam sitokin fase lambat yang meningkat pada akhir infeksi atau awal penyembuhan infeksi COVID-19. Tidak adanya hubungan peningkatan IgG sRBD dengan peningkatan IL-4 dan penurunan IL-6 menunjukkan bahwa IgG sRBD bukan satu-satunya faktor yang mempengaruhi efektivitas TPK. Komorbid dikatakan dapat mempengaruhi variasi respon inflamasi terhadap infeksi SARS CoV-2. Plasma konvalesen menginduksi peningkatan sementara sitokin inflamasi yang melawan infeksi dengan mengontrol sindrom badai sitokin. Kadar sitokin IP-10, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 dikatakan produksinya dipengaruhi oleh lamanya sakit, sex, usia, faktor genetik, dan fenomena autoimun yang mana tidak semua faktor tersebut kami evaluasi dalam penelitian ini.

Perubahan kadar Ig G sRBD, IL-4 dan IL-6 tidak berhubungan dengan mortalitas pasien COVID-19 kelompok berat-kritis. faktor yang mempengaruhi mortalitas pasien sangat beragam seperti variasi onset gejala dan lamanya sakit, komorbid, usia kelainan endotel dan angiogenesis tidak kami sertakan dalam analisis penelitian ini. Penyebab kematian pada pasien COVID-19 derajat berat – kritis berkaitan dengan gagal organ multiple akibat badai sitokin, dan pemberian TPK tidak sepenuhnya bisa mengembalikan keadaan ini. Pemberian TPK dapat meningkatkan klirens virus namun tidak cukup untuk mengurangi kerusakan paru akibat inflamasi pada pasien fase lanjut atau derajat kritis. Hal ini sejalan dengan studi Liu et.al (2020) yang menyatakan bahwa IL-6 berkorelasi dengan derajat keparahan penyakit namun tidak berhubungan dengan mortalitas, juga sejalan dengan hasil studi RECOVERY trial. Kadar antibodi dalam plasma konvalesen serta waktu perawatan dianggap sebagai faktor penting terkait dengan efektivitas terapi Plasma Konvalesen. Viremia mencapai ke puncak pada minggu pertama, yang diikuti dengan munculnya respons imun primer, sehingga untuk mendapatkan manfaat terbesar dari Plasma Konvalesen, pengobatan harus diberikan pada awal perjalanan penyakit. Pemberian 72 jam pertama dari onset gejala dikatan waktu yang terbaik untuk memberikan plasma konvalesen pada pasien COVID-19.

SUMMARY

SARS-CoV-2 is a virus from the family coronaviridae is an enveloped non-segmented positive-sense, single stranded RNA virus with a length of 26-32 kb that causes acute respiratory disease (coronavirus disease-2019, COVID-19). Clinical manifestations in 40% of cases will have mild illness, 40% will have moderate illness including pneumonia, 15% of cases will have severe illness, and 5% of cases will have critical conditions. In severe cases of COVID-19, immune system dysregulation occurs, this dysregulation is characterized by inflammation and the production of large amounts of proinflammatory cytokines or chemokines that cause systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). The severity of SARS CoV-2 infection is believed to be the result of a hyperinflammatory process referred to as hypercytokinemia or cytokine storms. Cytokine storms have an important role in the process of worsening diseases that can cause death.

The specific and most effective therapies for the management of COVID-19 have not been widely reported, antivirals are still used as one of the main therapies. The strategy of passive immunization with convalescent plasma is a classic intervention that has been widely used in management in various pandemics of the 20th century. The use of convalescent plasma therapy (TPK) as an alternative therapy in COVID-19 is still controversial. Convalescent plasma is plasma obtained from people who have recovered from being infected with the SARS CoV-2 virus. Convalescent plasma contains a lot of proteins in the form of antibodies, cytokines, albumin, anti-coagulation proteins so that it can trigger anti-inflammatory effects in COVID-19 patients who experience an excessive inflammatory stimulus.

The purpose of this study was to analyze the differences in sRBD antibody levels of SARS CoV-2, IL-4 and IL-6 before and after the administration of TPK day 1, 2 and 7 in severe-critical COVID-19 patients, and analyze the relationship of sRBD antibody changes with IL-4, IL-6 and mortality. This study is an analytical observational study research with a prospective cohort design. Severe-critical COVID-19 patients who meet the inclusion criteria are given convalescent plasma therapy at a dose of 2x200ml and then taken and examined blood samples and swabs before and after receiving convalescent plasma therapy on the 1st, 2nd and 7th days. The parameters examined are Ig G sRBD, IL-4 and IL-6. The patient was followed and observed mortality within 30 days.

Administration of convalescent plasma therapy in severe – critical degree COVID-19 patients cause increase of IgG sRBD ($p < 0.05$) but increase of IL-4 dan decrease of IL-6 was not significant ($p > 0.05$). Ig G sRBD after administration of convalescent plasma in accordance with the study of Ampudia A et al that convalescent plasma as a form of passive immunization contains many antibodies

that can increase the patient's Ig G sRBD levels. This insignificant increase in IL-4 is in line with several previous studies that showed IL-4 levels increased above the sixth week or along with improvements in lymphopenia indicating healing. An insignificant decrease in IL-6 indicates a possible increase in systemic inflammatory cytokines in ARDS or MODS that cannot be immediately overcome by the administration of convalescent plasma therapy.

There was no relationship between the increase in IgG sRBD with IL-4 and IL-6. In this study, the correlation coefficient was negative on day 7 although it was not statistically significant. Studies in pang et.al reported in studies that did not use TPK there was a decrease in levels of pro-inflammatory cytokines in 1 month. IL-4 is the main cytokine in Th2 which belongs to the slow-phase cytokines that increase at the end of infection or the beginning of the cure of COVID-19 infection. The absence of an association of an increase in sRBD IgG with an increase in IL-4 and a decrease in IL-6 indicates that sRBD IgG is not the only factor affecting the effectiveness of TPK. Comorbidities are known to affect variations in inflammatory responses to SARS CoV-2 infection. Convalescent plasma induces a temporary increase in inflammatory cytokines that fight infection by controlling cytokine storm syndrome. Cytokine levels of IP-10, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10 influenced by the duration of illness, sex, age, genetic factors, and autoimmune phenomena, not all of which we evaluated in this study.

Changes in Ig G levels of sRBD, IL-4 and IL-6 were not associated with mortality of severe-critical group COVID-19 patients. factors that affect patient mortality are very diverse such as variations in symptom onset and duration of illness, comorbidities, age of endothelial abnormalities and angiogenesis we did not include in the analysis of this study. The cause of death in severe – critical COVID-19 patients is related to multiple organ failures due to cytokine storms, and the administration of convalescent plasma therapy cannot fully restore this situation. convalescent plasma therapy administration can increase viral clearance but is not enough to reduce lung damage due to inflammation in advanced phase or critical degree patients. This is in line with Liu et.al's study (2020) which states that IL-6 correlates with the severity of the disease but is not related to mortality, also in line with the results of the RECOVERY trial study. The level of antibodies in convalescent plasma as well as the timing of treatment are considered important factors related to the effectiveness of Convalescent Plasma therapy. Viremia reaches to its peak in the first week, which is followed by the appearance of a primary immune response, so in order to get the greatest benefit from Convalescent Plasma, treatment should be given at the beginning of the course of the disease. The administration of the first 72 hours of symptom onset is the best time to give convalescent plasma to COVID-19 patients.

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
BAB 1	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.3.1 Tujuan Umum	6
1.3.2 Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.4.1 Manfaat Keilmuan.....	7
1.4.2 Manfaat Praktis	8
BAB 2.....	9
2.1 Epidemiologi COVID-19.....	9
2.2 Etiologi COVID-19.....	10
2.2.1 Struktur SARS-CoV-2	10
2.2.2 Siklus Hidup SARS-CoV-2	13
2.3 Immunopatogenesis COVID-19.....	15
2.3.1 Sistem Imun Alamiah.....	17
2.3.2 Sistem Imun Adaptif.....	19
2.4 Antibodi <i>spike receptor binding domain</i> (sRBD) SARS CoV-2	21
2.5 Peran Sitokin pada Infeksi SARS-CoV-2	25
2.5.1 Peran IL-4 pada infeksi SARS-CoV-2.....	27
2.5.2 Peran IL-6 pada infeksi SARS-CoV-2.....	29
2.6 Terapi Plasma Konvalesen.....	32
2.6.1 Donor Plasma konvalesen.....	37
2.6.2 Resipien Plasma konvalesen	38

2.6.3 Waktu Pemberian Transfusi, Dosis Transfusi, dan Pemantauan	40
BAB 3	46
3.1 Kerangka Konseptual	46
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	46
3.3 Hipotesis Penelitian	48
BAB 4	50
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	50
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	50
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	50
4.3.1 Populasi Penelitian	50
4.3.2 Sampel Penelitian	50
4.3.3 Besar Sampel	51
4.3.4 Kriteria Inklusi	51
4.3.5 Kriteria Eksklusi	52
4.4 Variabel Penelitian	52
4.4.1 Identifikasi variabel	52
4.4.2 Definisi Operasional Penelitian	53
4.5 Alur Penelitian	58
4.6 Prosedur Penelitian	59
4.6.1 Pemeriksaan Antibodi <i>spike receptor binding domain</i> (sRBD) SARS CoV-2	59
4.6.2 Pemeriksaan IL-6	60
4.6.3 Pemeriksaan IL-4	61
4.7 Analisis Data	63
4.8 Persetujuan Etik	64
BAB 5	65
5.1 Penjaminan Mutu Hasil Pemeriksaan	65
5.2 Karakteristik Sampel Penelitian	66
5.3 Perbedaan kadar Antibodi <i>spike receptor binding domain</i> (sRBD) SARS CoV-2 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, 2 dan 7 pasien COVID-19 derajat berat-kritis	68
5.4 Perbedaan kadar IL-4 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, 2 dan 7 pasien COVID-19 derajat berat-kritis	69

5.5	Perbedaan kadar IL-6 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, 2 dan 7 pasien COVID-19 derajat berat-kritis.....	71
5.6	Korelasi peningkatan kadar antibodi <i>spike receptor binding domain</i> (sRBD) SARS CoV-2 dan peningkatan IL-4 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen (hari ke- 7) pada pasien COVID-19 derajat berat – kritis.....	72
5.7	Korelasi peningkatan kadar Antibodi <i>spike receptor binding domain</i> (sRBD) SARS CoV-2 dan penurunan kadar IL-6 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, 2 dan 7 pada pasien COVID-19 derajat berat – kritis.....	73
5.8	Hubungan peningkatan kadar Antibodi <i>spike receptor binding domain</i> (sRBD) SARS CoV-2 sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen dengan mortalitas pasien COVID-19 derajat berat-kritis 73_Toc107926672	
5.9	Hubungan peningkatan kadar IL-4 sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen dengan mortalitas pasien COVID-19 derajat berat-kritis.....	74
5.10	Hubungan penurunan kadar IL-6 sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen dengan mortalitas pasien COVID-19 derajat berat-kritis.....	75
BAB 6		77
6.1	Karakteristik Sampel Penelitian.....	77
6.2	Perbedaan kadar antibodi <i>Spike Receptor Binding Domain</i> (sRBD) SARS CoV-2 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, 2 dan 7 pada pasien COVID-19 derajat berat – kritis.....	78
6.3	Perbedaan kadar IL-4 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, 2 dan 7 pada pasien COVID-19 derajat berat – kritis.....	80
6.4	Perbedaan kadar IL-6 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, 2 dan 7 pada pasien COVID-19 derajat berat – kritis.....	82
6.5	Hubungan peningkatan kadar antibodi <i>Spike Receptor Binding Domain</i> (sRBD) SARS CoV-2 dengan peningkatan kadar IL-4 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen (hari ke-7) pada pasien COVID-19 derajat berat – kritis.....	84
6.6	Hubungan peningkatan kadar antibodi sRBD SARS CoV-2 dengan penurunan IL-6 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen (hari ke-7) pada pasien COVID-19 derajat berat – kritis...86_	
6.7	Hubungan peningkatan kadar antibodi sRBD pasca terapi plasma konvalesen dengan mortalitas pasien COVID-19 kelompok berat-kritis	87

6.8	Hubungan peningkatan kadar IL-4 pasca terapi plasma konvalesen dengan mortalitas pasien COVID-19 kelompok berat-kritis	89
6.9	Hubungan peningkatan kadar IL-6 pasca terapi plasma konvalesen dengan mortalitas pasien COVID-19 kelompok berat-kritis	91
BAB 7		94
7.1	Simpulan	94
7.2	Saran.....	95
DAFTAR PUSTAKA		96
DAFTAR LAMPIRAN		105

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Penelitian Efektivitas terapi plasma konvalesen	41
Tabel 4.1	Definisi Operasional Penelitian.....	53
Tabel 5.2	Karakteristik sampel penelitian.....	66
Tabel 5.3	Perbedaan kadar antibodi IgG sRBD SARS CoV-2 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, 2 dan 7 pasien COVID-19 derajat berat-kritis.....	68
Tabel 5.4	Perbedaan kadar IL-4 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, 2 dan 7 pasien COVID-19 derajat berat-kritis.....	70
Tabel 5.5	Perbedaan kadar IL-6 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, 2 dan 7 pasien COVID-19 derajat berat-kritis.....	71
Tabel 5.6	Korelasi perubahan kadar IgG sRBD SARS CoV-2 dan IL- 4 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, 2 dan 7 pada pasien COVID-19 derajat berat – kritis.....	72
Tabel 5.7	Korelasi peningkatan kadar IgG sRBD SARS CoV-2 dan penurunan kadar IL-6 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, 2 dan 7 pada pasien COVID-19 derajat berat – kritis.....	73
Tabel 5.8	Hubungan peningkatan kadar Antibodi <i>spike receptor binding domain</i> (sRBD) sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen dengan mortalitas pasien COVID-19 derajat berat-kritis.....	74
Tabel 5.9	Hubungan peningkatan kadar IL-4 sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen dengan mortalitas pasien COVID-19 derajat berat-kritis.....	75
Tabel 5.10	Hubungan penurunan kadar IL-6 sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen dengan mortalitas pasien COVID-19 derajat berat-kritis.....	75

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Peta sebaran COVID-19.....	10
Gambar 2	Struktur Skematik Virus SARS-CoV-2.....	11
Gambar 3	Struktur Genom SARS-CoV-2.....	12
Gambar 4.	Replikasi SARS-CoV-2 pada sel inang.....	14
Gambar 5	Respons Imun Pada Infeksi SARS-CoV-2.....	17
Gambar 6	Struktur Protein SARS-CoV-2 yang menginduksi respons Antibodi.....	22
Gambar 7.	Netralisasi SARS-CoV-2 oleh antibodi	23
Gambar 8	<i>Korelasi IgG sRBD (Snibe Diagnostic, China) dengan titer PRNT50</i>	24
Gambar 9	Mekanisme dan kerusakan jaringan akibat badai sitokin.....	26
Gambar 10	Peran sitokin IL-4 pada Inflamasi Akibat COVID-19.....	29
Gambar 11.	Peran IL-6 dalam Patogenesis COVID-19.....	32
Gambar 12	Mekanisme Kerja Plasma Konvalesen.....	34
Gambar 13	Kerangka Konseptual.....	46
Gambar 14.	Alur Penelitian.....	58
Gambar 15	Contoh Pengukuran Sitokin dengan CBA.....	61
Gambar 16	Median kadar IgG sRBD sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, 2 dan 7 pasien COVID-19 derajat berat-kritis.....	69
Gambar 17	Median kadar IL-4 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, 2 dan 7 pasien COVID-19 derajat berat-kritis.....	70
Gambar 18	Median kadar IL-6 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, 2 dan 7 pasien COVID-19 derajat berat-kritis.....	72

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Form Information For Consent	105
Lampiran 2 Form Informed Consent.....	108
Lampiran 3. Form Persetujuan Tindakan Medis	109
Lampiran 4. Form Pengunduran Diri Sebagai Subjek Penelitian	110
Lampiran 5. Ethical clearance.....	111
Lampiran 6. Rincian Biaya Penelitian	112
Lampiran 7. Statistik	113

DAFTAR SINGKATAN

ACE2	<i>Angiotensin-converting enzyme 2</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CBA	<i>Cytometric Bead Array</i>
CDC	<i>Complement-dependent cytotoxicity</i>
CD4	<i>Cluster of Differentiation 4; T helper Cell</i>
CD8	<i>Cluster of Differentiation 8 ; T Cytotoxic cell</i>
CLIA	<i>Chemiluminescent Immunoassay</i>
COVID-19	<i>Corona virus Disease 2019</i>
CRP	<i>C- Reactive Protein</i>
DAMPs	<i>Danger-associated molecular patterns</i>
DC	<i>Dendritic cells</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
Fc	<i>Fragment crystallizable</i>
IFN	<i>Interferon</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IgG	<i>Immunoglobulin G</i>
IgM	<i>Immunoglobulin M</i>
IMLTD	<i>Infeksi Menular Lewat Transfusi Darah</i>
IRF3	<i>Interferon regulatory factor 3</i>
IVIg	<i>Intravenous Immunoglobulin</i>
MERS-CoV	<i>Middle East respiratory syndrome</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MODS	<i>Multiple organ dysfunction failure</i>
NK	<i>Natural killer</i>
NFkB	<i>Nuclear Factor Kappa Beta</i>

ORF	<i>Open reading frames</i>
PAMPs	<i>Pathogens-associated molecular patterns</i>
RBD	<i>Receptor binding domain</i>
SARS-CoV	<i>Severe acute respiratory syndrome</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome-2</i>
sRBD	<i>Spike Receptor binding domains</i>
SOFA	<i>Sequential Organ failure Assessment</i>
Th1	T- Helper 1
Th2	T-Helper 2
TLR	<i>Tools like receptor</i>
TPK	Terapi plasma konvalesen
TMPRSS2	<i>Transmembrane serine protease 2</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TLR	<i>Toll Like receptor</i>