

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

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) (Su, 2016). Penyakit ini pertama ditemukan pada bulan Desember 2019 di Wuhan, Cina dan menyebar dengan cepat ke berbagai negara. (Zhu et.al, 2019) WHO menetapkan COVID-19 sebagai *public health emergency of international concern* (PHEIC) pada tanggal 30 Januari 2020. Kasus COVID-19 hingga Januari 2021 diseluruh dunia, dilaporkan mencapai 96.267.473 yang dikonfirmasi dengan 2.082.745 kasus kematian. Di Indonesia dilaporkan hingga 6 Mei 2021 terdapat sebanyak 1.691.658 kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan 46.349 kematian (WHO, 2021).

Gejala awal infeksi COVID-19 umumnya berupa gejala pernapasan seperti sindroma influenza yang disertai demam, batuk, kelelahan ataupun myalgia, gejala gastrointestinal seperti diare juga bisa didapatkan pada infeksi COVID-19. (Guihot et.al, 2020). 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. Pasien dengan gejala ringan dilaporkan sembuh setelah 1 minggu. Pada kasus berat akan mengalami *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok septik, gagal multiorgan, termasuk gagal ginjal atau gagal jantung akut

hingga berakibat kematian (RI, 2020). Interaksi sel inang dengan virus menghasilkan beragam mediator imunitas. Respons imun alamiah yang diperankan granulosit, monosit dan makrofag dan respon imun adaptif (sel T dan B) diperlukan dalam regulasi yang tepat untuk eliminasi virus. Infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan kerusakan jaringan paru sehingga memicu respons imun lokal sehingga menginduksi monosit dan makrofag sehingga terjadi pelepasan sitokin inflamasi dan menginduksi respons imun adaptif (Schultze et.al, 2021). Sitokin Proinflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF alpha berperan dalam repons awal, sedangkan sitokin anti inflamasi seperti IL-4 dan IL-10 yang dihasilkan selama infeksi berperan dalam homeostasis sistem imun (Dhar et. al, 2021). Inflamasi berat yang ditandai peningkatan sitokin atau dikenal dengan badai sitokin memicu kondisi kritis seperti *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan kematian akibat kegagalan multiorgan (Huang et.al, 2020). Berbagai penelitian menunjukkan peningkatan sitokin inflamasi maupun anti inflamasi pada pasien COVID-19 (Dhar et. al, 2021).

Terapi dan vaksin yang spesifik dan paling efektif untuk tatalaksana infeksi COVID-19 belum banyak dilaporkan, antivirus masih digunakan sebagai salah satu terapi utama (Rojas et. al, 2020). Plasma konvalesen(PK) merupakan intervensi klasik yang menjadi salah satu pilihan dalam pengobatan COVID-19 (Rojas et.al, 2020). Strategi imunisasi pasif telah banyak digunakan dalam tatalaksana dan pencegahan penyakit infeksi sejak abad ke- 20 (Marano et.al, 2016). Plasma konvalesen telah digunakan pada berbagai pandemi seperti flu Spanyol, SARS-CoV, *West Nile virus* dan virus Ebola (Mair-Jenkins et.al, 2015; Rojas et.al, 2020; Planitzer et.al, 2007). Hung et.al (2011) melaporkan pemberian

terapi plasma konvalesen pada pandemi influenza A menunjukkan penurunan mortalitas pasien derajat berat dan penurunan kadar IL-6 dibandingkan kelompok kontrol (Hung et.al, 2011). Plasma Konvalesen didapatkan melalui prosedur aferesis pada penyintas dengan riwayat infeksi patogen tertentu yang spesifik yang memiliki antibodi spesifik terhadap agen penyakit. Target utamanya adalah menetralisasi patogen sehingga tercapai eradikasi patogen. Selama apheresis antibodi netralisasi dan komponen penting lain seperti sitokin anti-inflamasi, faktor pembekuan darah, antibodi alamiah, defensins, pentraxins dan berbagai protein lain dapat terambil dari donor (Rojas, et. al 2020; Garraud et.al, 2016). Transfusi plasma konvalesendiharapkan dapat memberikan keuntungan lebih lanjut seperti imunomodulasi melalui ameliorasi respons inflamasi berat, yaitu pada kasus COVID-19 yang mengalami *over-activation* sistem imun dan disertai hiper-inflamasi sistemik atau badai sitokin akibat IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17, IL-8, TNF α (Rojas et.al, 2020; Lünemann et.al, 2015). Antibodi netralisasi pada plasma konvalesenmenetralisasi virus dengan cara berikatan pada *receptor binding domains* (RBDs) *spike* SARS-CoV-2, sehingga virus tidak dapat berikatan dengan *angiotensin converting enzyme 2* (ACE 2) reseptor dan virus tidak dapat masuk kedalam sel (Ng et.al, 2020).

Tingginya tingkat kematian pada awal pandemi COVID-19 menjadikan TPK sebagai salah satu alternatif terapi, namun kurangnya data tentang efektivitas TPK pada COVID-19 membuat penggunaannya masih kontroversial. Beberapa studi menunjukkan pemberian TPK dapat memperbaiki luaran klinis pasien COVID-19, namun penelitian lain menunjukkan tidak adanya perbedaan dan perbaikan yang signifikan (Widjaja et.al, 2021). Meta-analisis Wenjing et.al (2020)

menunjukkan keuntungan pemberian TPK pada pasien COVID-19 derajat berat (Wenjing et.al, 2020), sedangkan Janiud et.al (2021) menyimpulkan dari 10 *randomized control trial* yang melibatkan 11,782 pasien mengindikasikan bahwa TPK tidak berhubungan dengan penurunan mortalitas ataupun luaran klinis (Janiud et.al, 2021). Zeng et.al (2021) mendapatkan peningkatan IL-6 dibandingkan sebelum pemberian terapi plasma konvalesens, serta peningkatan rasio sitokin proinflamasi dan anti-inflamasi (IL-6/IL-10, dan IL-6/IL-4) (Zeng et.al, 2021). IL-6 berperan penting dalam patogenesis COVID-19. Virus SARS-CoV-2 menstimulasi inflamasi dan respons antivirus melalui produksi dan sekresi sitokin seperti IL-6. Bersama dengan sitokin inflamasi lainnya, IL-6 memicu terjadinya badai sitokin dan kerusakan jaringan akibat disregulasi respons imun. Peningkatan kadar IL-6, molekul pro inflamasi menyebabkan penurunan aktivitas sel NK serta penurunan kadar granzym dan perforin (Abbasifard et.al, 2020). Berdasarkan meta analisis, IL-6 dapat digunakan sebagai prediktor keparahan penyakit pasien COVID-19 (Dhar et.al, 2021). Interleukin-4 (IL-4) merupakan sitokin utama dari respons imun Th2. Memiliki peran anti inflamasi dengan menyebabkan *up-regulasi inhibitor* beberapa sitokin dan reseptor *scavenging* (Schuerwegh et.al, 2003). (Vaz de Paula, 2020). Peningkatan signifikan kadar serum IL-4 didapatkan pada pasien COVID-19 yang sembuh, sedangkan pada pasien COVID-19 dan kasus berat tidak ada perubahan signifikan dibandingkan kelompok kontrol, hal ini menandakan peran respons Th2 pada penyembuhan (Merza et.al, 2021).

Plasma konvalesen dapat memicu efek anti-inflamasi pada pasien COVID-19 yang mengalami stimulus inflamasi yang berlebih. Pemberian IgG diharapkan

dapat menurunkan maturasi sel dendritik melalui penurunan produksi IL-12 dan peningkatan IL-10, IL-4 dan IL-33 (Ng et.al, 2020; Rojas et.al, 2020). Transfer antibodi pasif dari plasma konvalesen yang digunakan sebagai terapi pada pasien COVID-19 derajat berat masih diperlukan studi lebih lanjut untuk menilai efektivitasnya (Lee et.al, 2020). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efektivitas pemberian terapi plasma konvalesen pada pasien COVID-19 derajat berat-kritis dengan menilai respons imun yang dihasilkan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan kadar antibodi *spike receptor binding domain* (sRBD) sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, hari ke-2 dan hari ke-7 pada pasien COVID-19 kelompok berat-kritis?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar IL-4 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, hari ke-2 dan hari ke-7 pada pasien COVID-19 kelompok berat-kritis?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar IL-6 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, hari ke-2 dan hari ke-7 pada pasien COVID-19 kelompok berat-kritis?
4. Apakah terdapat hubungan antara peningkatan kadar antibodi *spike receptor binding domain* (sRBD) dengan peningkatan IL-4 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen (hari ke-7) pada pasien COVID-19 kelompok berat-kritis?
5. Apakah terdapat hubungan antara peningkatan kadar antibodi *spike*

receptor binding domain (sRBD) dengan penurunan IL-6 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen (hari ke-7) pada pasien COVID-19 kelompok berat-kritis ?

6. Apakah terdapat hubungan antara peningkatan kadar antibodi *spike receptor binding domain* (sRBD) pasca terapi plasma konvalesen dengan mortalitas pasien COVID-19 kelompok berat-kritis?
7. Apakah terdapat hubungan antara peningkatan kadar IL-4 pasca terapi plasma konvalesen dengan mortalitas pasien COVID-19 kelompok berat-kritis?
8. Apakah terdapat hubungan antara penurunan kadar IL-6 pasca terapi plasma konvalesen dengan mortalitas pasien COVID-19 kelompok berat-kritis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis efektivitas plasma konvalesen sebagai salah satu pilihan terapi terhadap mortalitas pasien COVID-19 kelompok berat-kritis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan kadar antibodi *spike receptor binding domain* (sRBD) sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, hari ke-2 dan hari ke-7 pada pasien COVID-19 kelompok berat-kritis.
2. Menganalisis perbedaan kadar IL-4 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi

plasma konvalesen hari ke-1, hari ke-2 dan hari ke-7 pada pasien COVID-19 kelompok berat-kritis.

3. Menganalisis perbedaan kadar IL-6 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen hari ke-1, hari ke-2 dan hari ke-7 pada pasien COVID-19 kelompok berat-kritis
4. Menganalisis hubungan antara peningkatan kadar antibodi *spike receptor binding domain* (sRBD) dengan peningkatan IL-4 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen (hari ke-7) pada pasien COVID-19 kelompok berat-kritis.
5. Menganalisis hubungan antara peningkatan kadar antibodi *spike receptor binding domain* (sRBD) dengan penurunan IL-6 sebelum dan sesudah mendapatkan terapi plasma konvalesen (hari ke-7) pada pasien COVID-19 kelompok berat-kritis.
6. Menganalisis hubungan antara peningkatan kadar antibodi *spike receptor binding domain* (sRBD) pasca terapi plasma konvalesen dengan mortalitas pasien COVID-19 kelompok berat-kritis.
7. Menganalisis hubungan antara peningkatan kadar IL-4 pasca terapi plasma konvalesen dengan mortalitas pasien COVID-19 kelompok berat-kritis.
8. Menganalisis hubungan antara penurunan kadar IL-6 pasca terapi plasma konvalesen dengan mortalitas pasien COVID-19 kelompok berat-kritis

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Keilmuan

Menambah pengetahuan tentang manfaat terapi plasma konvalesen sebagai salah satu pilihan terapi pada COVID-19 kelompok berat-kritis.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk evaluasi dan rekomendasi dalam pemberian terapi plasma konvalesen pada pasien COVID-19 derajat berat-kritis di RSUD Dr Soetomo Surabaya.
2. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk mengevaluasi efektivitas terapi plasma konvalesen berdasarkan perubahan kadar antibodi *spike receptor binding domain* (sRBD), IL-4 dan IL 6 yang dapat menurunkan mortalitas pada pasien COVID-19 derajat berat-kritis.