

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kota Wuhan, ibukota provinsi Hubei di Cina menjadi pusat dari *outbreak* akibat pneumonia dengan sebab yang belum jelas pada Desember 2019. Ilmuwan Cina mengisolasi *coronavirus* jenis baru yaitu *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV2, yang sebelumnya dikenal sebagai 2019-nCov) pada 7 Januari 2020 (Wu et al., 2020). Spektrum klinis dari infeksi SARS-CoV-2 sangat luas, dari infeksi yang asimtomatik, timbul keluhan dari jalan nafas atas yang ringan, maupun pneumonia berat dengan gagal nafas yang dapat berakibat kematian. Berdasarkan sebuah meta analisis, 32,8% pasien mengalami *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), 13% mengalami *acute cardiac injury*, 7,9% mengalami gagal ginjal akut, 20,3% di antara pasien COVID-19 memerlukan perawatan di ICU, 6,2% mengalami syok, dan 13,9% meninggal (Rodriguez-Morales et al., 2020). Gagal nafas akibat ARDS adalah penyebab utama dari mortalitas (Ruan et al., 2020).

Salah satu karakteristik dari lesi pada ARDS adalah kerusakan luas pada epitel alveoli dan masuknya eksudat kaya protein ke dalam ruang alveolar yang mengandung banyak neutrofil. Migrasi leukosit terjadi akibat adanya sitokin *chemotactic* dalam jumlah besar. Interleukin-8 (IL-8) adalah *chemokines* utama dari neutrofil. Dari penelitian didapatkan kadar IL-8 meningkat secara signifikan pada pasien ARDS yang meninggal dibandingkan yang masih bertahan pada hari

ke-7 (Swaroop et al., 2016). Penelitian yang menghubungkan IL-8 dengan P/F *Ratio* pada ARDS COVID-19 masih jarang ditemukan. Suatu penelitian *cross sectional* pada 100 pasien, didapatkan pada pasien COVID-19 kategori ringan-sedang nilai IL-8 dalam batas normal (<62 pg/mL), dan ada perbedaan yang signifikan antara kadar IL-8 pada pasien kategori kritis dibandingkan kategori ringan ($p<0,01$) (Gong et al., 2020).

Penelitian yang menghubungkan ferritin dengan P/F *Ratio* pasien ARDS COVID-19 masih jarang ditemukan. Ferritin dihubungkan dengan respon imun dan inflamasi. Ada peningkatan bermakna dari level ferritin pada kasus COVID-19 dengan klinis yang sangat berat dibandingkan klinis berat (Zhou^a et al., 2020).

Beberapa jurnal menyebutkan bahwa ARDS pada COVID-19 mungkin berbeda dengan ARDS klasik, karena pasien menderita hipoksia berat sejak awal penyakit, dan *compliance* paru pada beberapa pasien hanya sedikit berkurang, walaupun pada stadium lanjut gambaran klinis konsisten dengan ARDS klasik. Jadi diduga ada mekanisme lain yang mendasari selain hiperinflamasi. Beberapa penelitian terbaru menyebutkan adanya koagulopati dan hiperkoagulabilitas pada pasien COVID-19 sehingga memudahkan terjadinya trombosis (Cuker & Peyvandi, 2020).

Beberapa studi autopsi mendapatkan bukti adanya *thrombotic microangiopathy* dengan fibrin trombi di kapiler glomerulus, *Deep Vein Thrombosis* (DVT) pada 58% pasien (kaki bilateral, tidak dicurigai sebelum meninggal) (Guan et al., 2020). Pada 12 pasien yang dilakukan autopsi, didapatkan bukti trombosis pada 5 pasien, 4 pasien meninggal karena emboli paru,

2 pasien memiliki D-Dimer >20.000 ng/ml dan 1 pasien >100.000 ng/ml. Pada sebuah studi multisenter di Cina, 260 dari 560 pasien (46,4%) pasien terkonfirmasi COVID-19 mengalami peningkatan D-Dimer ($>0,5$ mg/L) (Guan et al., 2020).

Peneliti memilih untuk meneliti parameter IL-8 terhadap P/F *Ratio* dan mortalitas pada pasien COVID-19 karena IL-8 merupakan *chemokines* utama yang berpengaruh dalam merekrut neutrofil. Dari penelitian sebelumnya neutrofil memiliki peran penting dalam patogenesis terjadinya ARDS dan mortalitas pada pasien ARDS. Sedangkan ferritin merupakan *acute phase reactant* yang merupakan salah satu marker inflamasi di mana salah satu dugaan dari patogenesis COVID-19 adalah terjadinya badai sitokin, yang berujung pada ARDS dan kematian. D-Dimer dipilih karena dari beberapa penelitian terbaru, didapatkan hiperkoagulabilitas pada pasien COVID-19, di mana nilai D-Dimer berkaitan dengan resiko terjadinya ARDS (Wu et al., 2020).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada hubungan ferritin, IL-8, dan D-Dimer dengan P/F *Ratio* dan mortalitas pada pasien ARDS COVID-19?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis hubungan ferritin, IL-8 dan D-Dimer dengan P/F *Ratio* dan mortalitas pada pasien ARDS COVID-19.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis hubungan ferritin dengan *P/F Ratio* pada pasien ARDS COVID-19.
2. Menganalisis perbedaan ferritin antara kelompok mortalitas pada pasien ARDS COVID-19.
3. Menganalisis hubungan IL-8 dengan *P/F Ratio* pada pasien ARDS COVID-19.
4. Menganalisis perbedaan IL-8 antara kelompok mortalitas pada pasien ARDS COVID-19.
5. Menganalisis hubungan D-Dimer dengan *P/F Ratio* pada pasien ARDS COVID-19.
6. Menganalisis perbedaan D-Dimer antara kelompok mortalitas pada pasien ARDS COVID-19.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini dapat memberi informasi tentang peran ferritin, IL-8, dan D-Dimer dalam ARDS COVID-19, dan dapat digunakan untuk penelitian berikutnya dalam bidang yang sama.

1.4.2 Manfaat praktis

Ferritin, IL-8, dan D-Dimer dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pada pasien dengan COVID-19, sehingga ke depannya dapat digunakan untuk

screening pasien risiko tinggi selama perawatan, memberi perawatan intensif sejak awal, sehingga mencegah timbulnya perburukan dan kematian. Pada masa mendatang mungkin marker ini dapat digunakan untuk pemantauan efektivitas terapi.