

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Corona virus disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh severe acute respiratory syndrome virus corona 2 (SARS-CoV-2). SARS-CoV2 pertama kali dilaporkan di Kota Wuhan, Tiongkok Tengah dan telah menyebar ke dua kota domestik serta ke beberapa Negara dalam waktu singkat (Yan-Rong *et. al.*, 2020), dengan tingkat mortalitas mencapai 4% di Asia Tenggara (WHO - *Global Surveillance for human infection with novel-coronavirus*, 2020). Zhang *et. al.* menyebutkan bahwa severitas COVID-19 dipengaruhi oleh komorbid yang diderita, seperti: hipertensi, diabetes, obesitas, COPD, dan lainnya. 25,1% dari kasus berat memiliki komorbid sekurangnya satu dan 8,2% dari kasus berat memiliki sekurangnya dua atau lebih. Hipertensi menempati urutan teratas dengan jumlah 16,9% penderita, diikuti oleh penyakit diabetes sebesar 8,2%.

de Almeida-Pititto *et. al.* (2020) melaporkan resiko severitas dan mortalitas pada pasien diabetes, hipertensi dan penyakit kardiovaskular. Resiko terbesar didapatkan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, yaitu 4 kali terhadap severitas dan 6.3 kali terhadap mortalitas. Ketiga komorbid di atas, memiliki satu persamaan yaitu gangguan pada innate immunity dengan kondisi proinflamasi dan protrombotik secara kronis. Fajgenbaum dan Carl (2020) menjelaskan bahwa kondisi dasar inflamasi kronik pada komorbid-komorbid di atas; menjadi penyebab utama turunnya ambang insiden *multiorgan dysfunction (M)* dan kematian. Kegagalan mekanisme umpan balik untuk mempertahankan homeostatis imunitas tubuh memicu overproduksi sitokin-mediator *soluble* sehingga aktivasi sinyal inflamasi berlangsung terus. Fenomena ini

ditemukan pada kasus derajat berat dan kasus meninggal. Auto - amplifikasi kaskade sitokin pro-inflamasi akibat disregulasi respon imun ini disebut *Cytokine storm syndrome* / CSS. (Tang *et. al.*, 2020). Kondisi inilah yang kemudian menjelaskan kenapa pada kelompok pasien pediatri dengan sistem imun yang belum berkembang sempurna, tingkat severitas penyakit COVID-19 tidak tinggi (Barbagelata *et al.*, 2020).

Banerjee *et. al.* (2020) menyebutkan ada keterikatan erat antara semua penyakit metabolik dengan kondisi obesitas; yang merupakan cikal bakal awal patologi inflamasi dan resiko infeksi COVID-19 (pintu gerbang terjadinya berbagai penyakit *noncommunicable* / NCDs). Monteiro dan Isabel (2010) menyebutkan pada obesitas terjadi peningkatan kebutuhan komplain fisik secara anatomis dari jaringan lemak untuk berekspansi, apabila keadaan tersebut tidak terpenuhi maka ketidakcukupan aliran darah dan oksigenasi melahirkan inflamasi kronik “*low grade*” atau *metaflammation* bahkan sampai *parainflammation*. Goossens *et. al.* (2020) mengatakan akibat paparan kronis respon inflamasi *low grade*, sistem innate imun menjadi terlatih (*trained innate immunity*); untuk mengaktifkan secara cepat fenotip jangka panjang setelah terstimuli (dalam hal ini sitokin dan asam lemak jenuh). Keterbatasan penyimpanan eksekutif nutrisi jaringan adiposa juga menimbulkan kenaikan kadar *non esterified fatty acid* (NEFA); yang turut mengamplifikasi inflamasi selain gangguan pada mekanisme *human self-tolerance* (Tsigalou, Natalia dan Marian, 2020). Tartof *et. al.* (2020) berhasil membuktikan kenaikan resiko kematian lebih dari 4 kali, dengan rerata insiden 7 kasus per 100 pasien pada kelompok *body mass index* (BMI) lebih dari 30 kg/m², dibanding kelompok dengan BMI 18.5 – 24 kg/m².

Penurunan kadar hormon endokrin jaringan adiposa pada obesitas, Adinopektin (ADP) menjadi pemicu kejadian aterogenik, diabetik dan inflamasi. Hipoadinopektinemia berasosiasi dengan *coronary artery disease*, diabetes tipe 2,

hipertensi primer dan sindrom metabolik. SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE2), yang terdistribusi luas juga pada jaringan lemak (Robba et. al., 2020). *Angiotensin II* banyak berikatan dengan reseptor *angiotensin type 1 reseptor / AT1R* yang akhirnya memicu kondisi proinflamasi, protrombotik, pertumbuhan sel (TGF- β dan *fibroblast*) dan *reactive oxygen species / ROS*, serta fibrosis dan perubahan struktur - fungsi organ patologis. Efek yang seharusnya dihambat oleh Ang 1-7 (Goossens et. al., 2020). Penurunan kadar Ang 1-7 menyebabkan penurunan lebih lanjut pada kadar adinopektin, sehingga efek protektif jalur AMPK dan PPAR- α terhadap sistem RAAS terus menurun (Liu et al., 2019). Kenyataan ini diperkuat oleh fakta bahwa penggunaan obat antihipertensi (ACEI dan ARB) memperbaiki stress oksidatif akibat disregulasi adinopektin dan bahkan obat antidiabetik thiazolidinediones (PPAR- γ); memperbaiki sensitivitas insulis seiring dengan peningkatan kadar adinopektin (Kurata et. al., 2006).

Adiponektin adalah hormon sekaligus sitokin yang bertugas untuk mengatur metabolisme energi (glukosa dan lemak), resistensi insulin serta regulasi homeostasis imum (anti-inflamasi) (Shehzad et. al., 2012). Hipoadiponektinemia mengakibatkan resistensi insulin dan dislipidemia (Bonneau, Pedrozo dan Berg, 2014). Kadar plasma adiponektin biasanya berkisar antara 3 sampai 30 $\mu\text{g} / \text{ml}$ pada orang sehat. Penurunan kadar adipokin menyebabkan peningkatan risiko peradangan kardiovaskular; seperti penyakit arteri koroner, penyakit ginjal kronik fase dialitik atau bahkan sepsis (Bazanelli et. al., 2011).

Adinopektin mencegah stres oksidasi, menurunkan sitokin inflamasi dan kadar asam lemak. Penurunan kadar adipokin ini menyebabkan aktivitas kinase seluler terpicu; resistensi insulin (*fosforilasi serin insulin receptor substrate / IRS*); serta respon inflamasi melalui aktivasi kompleks *activator protein-1 (AP-1)* dan *NF κ B*

(Monteiro dan Isabel, 2010). Adipokin ini mencegah differensiasi makrofag M2 menjadi M1, meningkatkan produksi IL-10, menghambat sekresi dan aktivasi berbagai sitokin inflamasi (TNF- α , IL-1 β , IL-6 dan IFN- γ) (Zelechowska *et. al.*, 2018).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang diatas, maka yang menjadi masalah dalam penelitian adalah, bagaimana kadar adinopektin (ADP) serum pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dan hubungannya dengan kejadian *MODS* dan mortalitas di ruang perawatan.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menganalisa profil kadar ADP pada pasien COVID-19 dan hubungannya dengan kejadian *MODS* dan mortalitas di ruang perawatan rumah sakit dr. Soetomo.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisa profil ADP serum pada pasien COVID-19 di awal masa perawatan di rumah sakit.
2. Menganalisa hubungan antara kadar ADP serum dengan kejadian *MODS* dan mortalitas pada pasien COVID-19.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat di Bidang Masyarakat

Memberikan data mengenai kadar ADP awal pasien COVID-19, dan hubungannya dengan kejadian *MODS* dan mortalitas selanjutnya di rumah sakit; sehingga dapat dijadikan sebagai dasar / acuan bahan edukasi bagi masyarakat untuk memperbaiki pola hidup dan menurunkan severitas kasus COVID-19.

1.4.2 Manfaat di Bidang Pelayanan Medis

Memberikan informasi mengenai peranan biomarker ADP sebagai prediktor prognosa perawatan pasien COVID-19 sehingga dapat disusun suatu langkah preventif dan kuratif dalam tatalaksana kasus.

1.4.3 Manfaat di Bidang Penelitian

Memberikan pengetahuan dan pemahaman dasar tentang biomarker ADP serum serta perannya sebagai prediktor *MODS* dan mortalitas pasien covid-19 di ruang perawatan, yang dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya.