

## **BAB I PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Beberapa kasus pneumonia dengan penyebab yang tak diketahui dilaporkan terjadi di Wuhan, provinsi Hubei, China pada awal Desember 2019. Gejala yang dilaporkan menyerupai dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV). Seperti kebanyakan gejala infeksi coronavirus seperti SARS-CoV dan MERS-CoV gejala infeksi kasus ini menyebabkan beberapa infeksi pada hewan dan umumnya menimbulkan infeksi saluran pernafasan pada manusia. Kebanyakan pasien menunjukkan gejala ringan dan beberapa menunjukkan prognosis yang lebih buruk. Beberapa bukti menunjukkan bahwa penularan dari orang ke orang muncul karena kontak erat pada keluarga dan rumah sakit. *World Health Organization* (WHO) kemudian menyatakan penyakit ini sebagai *Coronavirus Disease* (COVID-19). (Yang *et al.*, 2020)

Pada 2 Maret 2020 dilaporkan dua kasus COVID-19 ditemukan di Indonesia 4 bulan setelah kasus pertama ditemukan di Wuhan. Kasus masih terus terjadi hingga hari ini dengan awal penambahan ratusan kasus hingga ribuan kasus. Hingga 12 September 2021 terdapat 4.167.511 kasus terkonfirmasi di Indonesia, dengan pasien meninggal sebanyak 138.889 kasus. DKI Jakarta menjadi provinsi dengan jumlah kasus terbanyak diikuti provinsi Jawa Barat dan Jawa Tengah. (Komite Penanganan COVID-19, 2021)

Neutrofil merupakan bagian utama dari leukosit yang bergerak serta berpindah dari sistem vena menuju system organ. Neutrofil melepaskan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam jumlah tinggi yang dapat menyebabkan sel DNA rusak dan membebaskan virus keluar dari dalam sel. Selanjutnya, *Antibody dependent cell mediated cell* (ADCC) dapat membunuh virus secara langsung, membuka antigen virus, dan menstimulasi kekebalan spesifik sel dan humoral. Neutrofil juga berinteraksi dengan sel-sel lain dan menghasilkan banyak sitokin dan molekul efektor, seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang dibandingkan dengan jaringan lain menunjukkan jumlah yang lebih tinggi secara signifikan pada pasien COVID-19. Respon kekebalan manusia yang dipicu oleh infeksi virus umumnya bergantung pada limfosit, sebaliknya inflamasi sistemik menekan imunitas seluler, yang menurunkan CD4+ limfosit T dan meningkatkan CD8+ limfosit T supresor. Sehingga, kadar *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) meningkat pada inflamasi yang disebabkan oleh virus. (Yang *et al.*, 2020)

Sindrom pelepasan sitokin adalah respon inflamasi sistemik yang dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti obat-obatan dan infeksi yang digolongkan dengan peningkatan tajam peningkatan nilai sitokin proinflamasi secara signifikan. Interleukin-6 adalah bagian penting dari jaringan sitokin yang memiliki peran penting pada inflamasi akut. Sindrom pelepasan sitokin umumnya terjadi pada penyakit yang terkait dengan sistem imun dan terapi yang terkait dengan system imun seperti *chimeric*

*antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy*, sepsis transplantasi organ, dan infeksi virus. SARS-CoV-2 terikat pada sel epitel alveolar. Virus tersebut kemudian mengaktifkan system imun adaptif dan bawaan, sehingga melepaskan sitokin dalam jumlah besar, termasuk IL-6. Selain itu permeabilitas vaskular juga meningkat oleh para factor proinflamasi ini, sehingga menyebabkan banyak cairan dan sel darah masuk kedalam alveoli, menyebabkan dyspnea atau bahkan gagal nafas.(Zhang *et al.*, 2020)

Terjadi rangkaian proses inflamasi dalam tubuh pasien yang terinfeksi COVID-19. Peningkatan NLR merupakan indicator dari respon inflamasi sistemik yang yang diperiksa sebagai prediktor untuk prognosis pada pasien dengan pneumonia yang disebabkan oleh infeksi virus.(Yang *et al.*, 2020). Suatu penelitian di Wuhan menunjukkan bahwa komplikasi yang mengakibatkan meninggalnya pasien COVID-19 menunjukkan tingginya nilai interleukin-6 (IL-6) yang menunjukkan adanya proses hiperinflamatori. (Haithami, 2021)

Terkait dengan respon pertahanan tubuh manusia terhadap patogen-patogen yang masuk kedalam tubuh, sesungguhnya tubuh kita dan organ-organ didalamnya hanya dapat bekerja dengan sempurna hanya atas izin Allah. Seperti yang telah tercantum pada QS Al-Hadid ayat 22 berikut ini:

مَا أَصَابَ مِنْ مُصِيبَةٍ فِي الْأَرْضِ وَلَا فِي أَنْفُسِكُمْ إِلَّا فِي كِتَابٍ  
مِّن قَبْلٍ أَنْ نَبْرَاهَا إِنَّ ذَلِكَ عَلَى اللَّهِ يَسِيرٌ ﴿٢٢﴾

Setiap bencana yang menimpa di bumi dan menimpa dirimu sendiri, semuanya telah tertulis dalam Kitab (Lauh Mahfuz) sebelum Kami mewujudkannya. Sungguh, yang demikian itu mudah bagi Allah (QS Al-Hadid:22)

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka masalah yang akan diteliti adalah apakah terdapat hubungan antara nilai *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan Interleukin-6 (IL-6) pada pasien COVID-19?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui adanya hubungan antara nilai *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan Interleukin-6 (IL-6) pada pasien COVID-19.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui karakteristik berdasarkan usia dan jenis kelamin pasien COVID-19.
- b. Mengetahui gambaran nilai NLR pada pasien COVID-19.
- c. Mengetahui gambaran IL-6 pada pasien COVID-19.

- d. Mengetahui korelasi antara NLR dengan IL-6 pada pasien COVID-19.

#### **D. Manfaat Penelitian**

1. Klinisi

Nilai NLR dapat dijadikan bahan screening pada pasien COVID-19. Kadar Interleukin-6 pada pasien COVID-19 dapat diperhatikan untuk mengawasi terjadinya keparahan.

2. Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini dapat memberi wawasan baru mengenai hal-hal yang berkaitan dengan COVID-19. Nilai NLR dan IL-6 dapat diperhatikan dalam patofisiologi COVID-19.

3. Peneliti

Memberi masukan terhadap penelitian mendatang mengenai biomarker inflamasi pada pasien yang terinfeksi COVID-19. Menambah wawasan mengenai metodologi penelitian dan ilmu-ilmu kedokteran khususnya mengenai patologi klinik.

## E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Judul dan Penulis	Pembahasan	Persamaan dan Perbedaan
<b><i>“The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients”</i></b> (Yang <i>et al.</i> , 2020)	Berdasarkan penelitian ini, semakin tua usia pasien COVID-19 dan semakin tinggi nilai NLR dapat dijadikan suatu indikasi prognosis yang buruk pada pasien pengidap COVID-19.	Penelitian ini menggunakan metode retrospektif pada karakteristik klinis kasus terkonfirmasi COVID-19 yang didiagnosa menggunakan standar WHO. Penelitian ini mempelajari peran NLR, d-NLR dan PLR sebagai nilai diagnostik dan prediktif pada pasien COVID-19, sedangkan pada penelitian yang akan dilakukan meneliti hubungan nilai NLR dan IL-6 pada pasien COVID-19.
<b><i>“Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality”</i></b> (Zhang <i>et al.</i> , 2020)	Berdasarkan banyaknya kasus badai sitokin pada pasien COVID-19 dengan derajat keparahan tinggi yang menyebabkan kematian pasien, IL-6 memiliki peran penting pada sindrom pelepasan sitokin. Tocilizumab adalah reseptor IL-6 blocker yang dapat dengan efektif memblokir jalur transduksi sinyal IL-6 yang kemungkinan dapat menjadi terapi efektif pada pasien COVID-19 dengan derajat keparahan tinggi.	Penelitian ini merupakan tinjauan literatur yang meneliti apakah antagonis IL-6 dapat menurunkan kematian pada sindrom pelepasan sitokin pada pasien dengan COVID-19 yang parah, sedangkan pada penelitian yang akan dilakukan hanya meneliti hubungan nilai NLR dan IL-6 pada pasien COVID-19.
<b><i>“Korelasi NEWS 2 dan biomarker inflamasi NLR, CRP, IL-6 terhadap derajat</i></b>	Berdasarkan pada penelitian ini, penulis menyimpulkan bahwa nilai NLR tidak memiliki	Penelitian ini menggunakan metode analitik observasional dengan desain <i>cross-</i>

---

<p><b><i>penyakit pasien COVID-19 di RSUP Haji Adam Malik Medan”</i></b> (Haithami, 2021)</p>	<p>hubungan yang jelas terhadap derajat keparahan pasien COVID-19. Sedangkan kadar IL-6 memiliki hubungan negative dengan derajat keparahan pasien COVID-19.</p>	<p><i>sectional</i> prospektif pada pasien COVID-19 dengan menggunakan data primer untuk NEWS 2, nilai NLR, CRP, dan IL-6. Sedangkan pada penelitian yang akan dilakukan menggunakan sampel nilai NLR dan IL-6 pada pasien COVID-19.</p>
---	--	--

---