

BAB II

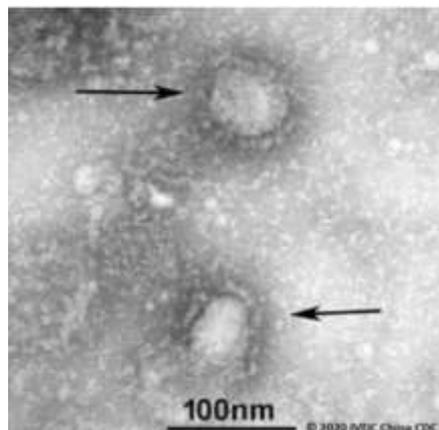
TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Coronavirus Disease (COVID-19)

Coronavirus masuk ke dalam ordo Nidovirales yang merupakan virus ssRNA positif, berbentuk bulat atau elips, memiliki kapsul, tidak bersegmen dan sering pleimorfik atau dapat memiliki penampilan yang bervariasi. Kata corona dalam bahasa Latin mengandung arti crown atau mahkota karena terdapat protein *spike* S (*spike*) berlokasi di permukaan virus yang menyerupai mahkota (Erlina et al., 2020).

COVID-19 disebabkan oleh virus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) yang merupakan Coronavirus jenis baru yang menyebabkan epidemi, dilaporkan pertama kali di Wuhan Tiongkok pada tanggal 31 Desember 2019. SARS-CoV-2 adalah virus zoonotik yaitu virus yang ditransmisikan dari hewan ke manusia. Kelelawar diduga sebagai host dari SARS-CoV-2 dan bertindak sebagai vektor virus ini kepada manusia (Erlina et al., 2020).



Sumber: (Erlina et al., 2020)

Gambar 2.1 Gambaran mikroskopik SARS-CoV-2 menggunakan *transmission electron microscopy*.

Coronavirus tipe baru ini merupakan tipe ketujuh yang diketahui di manusia. SARS-CoV-2 diketahui hampir mirip dengan SARS-CoV dan

MERS-CoV. Apabila dibandingkan dengan SARS, Pneumoni COVID-19 cenderung lebih rendah dari segi angka kematian namun memiliki angka infektivitas yang lebih tinggi dari SARS dan MERS (Erlina et al., 2020).

2. Mekanisme Interleukin-6 (IL-6) pada COVID-19

Ketika virus SARS-CoV-2 masuk ke dalam tubuh tepatnya pada saluran pernapasan, Antigen virus akan dipresentasikan ke antigen presentation cells (APC). Presentasi antigen virus terutama bergantung pada molekul major histocompatibility complex (MHC) kelas I dan MHC kelas II yang akan menstimulasi respon imunitas humoral dan selular tubuh, MHC kelas I akan dimediasi oleh sel limfosit T sedangkan MHC kelas II akan dimediasi oleh sel Th2 yang berperan dalam pembentukan antibodi (Susilo et al., 2020).

Sel limfosit T dan Th2 akan mensekresikan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 yang berfungsi sebagai sinyal intraseluler yang mengatur respon inflamasi akibat virus SARS-CoV-2 dan mengatur pertumbuhan, mobilitas dan diferensiasi leukosit dimana dalam hal ini IL-6 mendorong proliferasi dan diferensiasi dari sel limfosit B untuk mensekresikan imonoglobulin atau antibodi seperti IgM dan bahkan IgG. Selain itu IL-6 berperan penting dalam respon sel T untuk pembentukan sel T-sitotoksik yang berfungsi menghancurkan sel-sel yang telah terinfeksi oleh virus SARS-CoV-2 pada bagian pernafasan atas dan bawah (Ansar & Ghosh, 2016).

IL-6 juga memegang peranan penting dalam proses sintesis protein fase akut selama keadaan infeksi oleh virus SARS-CoV-2, yang bertindak sebagai regulator agar hati melakukan sintesis dan sekresi C-Reaktif Protein (CRP) ke dalam plasma darah. Hal ini yang menyebabkan kadar CRP pada plasma meningkat selama terjadinya infeksi atau peradangan (Kresno, 1996).

3. Mekanisme C-Reaktif Protein (CRP) pada COVID-19

Infeksi oleh virus SARS-CoV-2 akan menyebabkan peningkatan jumlah sitokin pro-inflamasi IL-6 dalam darah dan akan berperan dalam sintesis dan sekresi C-Reaktif Protein (CRP) dari hepar ke dalam plasma darah (Kresno, 1996). Peran C-Reaktif Protein (CRP) pada infeksi COVID-19 adalah sebagai imunomodulator dalam proses opsonisasi sel dimana terjadi pelapisan antigen

oleh antibodi dan komplemen untuk memudahkan proses fagositosis sel yang telah terinfeksi oleh virus SARS-CoV-2. Selain itu, C-Reaktif Protein (CRP) juga berperan dalam proses fiksasi komplemen yaitu aktivasi sistem komplemen oleh kompleks antigen-antibodi dimana saat terjadinya infeksi virus SARS-CoV-2 protein pertama dalam rangkaian protein komplemen diaktifkan, selanjutnya memicu serangkaian aktivasi protein komplemen berikutnya (jalur berantai atau cascade) dan menyebabkan lisisnya patogen seperti virus yang dalam hal ini yaitu virus SARS-CoV-2 (Ansar & Ghosh, 2016).

4. Interleukin-6 (IL-6)

a. Pengertian Interleukin

Interleukin merupakan sitokin yang berfungsi sebagai sinyal intraseluler yang mengatur respon inflamasi lokal maupun sistemik dengan cara mengatur pertumbuhan, serta mobilitas dan diferensiasi leukosit maupun sel-sel lain. Sitokin juga diketahui berperan dalam patofisiologi berbagai jenis penyakit dan sebagai imunoregulator yang meningkatkan reaksi imunologik melibatkan makrofag, limfosit dan sel-sel lain. Sitokin ini merupakan substansi yang dilepas oleh sel limfosit T dan sel limfosit B maupun sel-sel lain. Substansi yang dilepaskan oleh sel limfosit disebut limfokin sedangkan yang dikeluarkan oleh monosit disebut dengan monokin. Setiap jenis sitokin biasanya diproduksi oleh lebih dari satu jenis sel dan memberikan dampak yang berbeda pada berbagai sel sasaran. Hingga sekarang telah ditemukan beberapa jenis Interleukin yaitu IL-1 hingga IL-10 (Kresno, 1996).

Pemeriksaan terkait dengan Interleukin terutama Interleukin-6 (IL-6) seperti pada pemeriksaan yang dilakukan untuk penelitian dan pemeriksaan sebagai rujukan eksternal yang menganalisis dan mengevaluasi pasien sepsis, pasien dengan dugaan infeksi lokal dan pasien dengan dugaan gangguan inflamasi seperti rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, diabetes dan penyakit kardiovaskular. Pada pasien COVID-19 pemeriksaan ini dilakukan dalam pemantauan terapi terkait kondisi pasien COVID-19 yang mengalami badai sitokin dan dalam terapi pemberian obat anti IL-6 (Prodia, 2020).

b. Pengertian dan Sekresi Interleukin-6

Interleukin-6 dulu dikenal sebagai IFN-beta-2, *hepatosit stimulating factor* dan *plasmacytoma growth factor*. IL-6 seperti halnya IL-1 dibentuk oleh banyak macam sel dan berpengaruh pada banyak jenis sel sasaran. Sumber utama IL-6 adalah makrofag walaupun limfosit didaerah inflamasi juga dapat mensekresikan sejumlah besar IL-6 (Kresno, 1996). IL-6 diproduksi juga pada Th2 bersamaan dengan sekresi IL-4, IL-5, dan IL-13 (Eales, 2005). Secara garis besar sumber utama dari IL-6 adalah monosit, fibroblas, sel endotel; juga limfosit B dan Th2, sel plasma dan makrofag. Sel sasaran dari IL-6 meliputi sel limfosit B, sel limfosit T, dan sel lainnya (Denman, 1978).

c. Fungsi Biologis Interleukin-6

Sitokin yang dihasilkan oleh Th2 seperti IL-6 mendorong proliferasi dan diferensiasi limfosit B, dan mempengaruhi kemampuan sel B untuk mengalihkan produksi dari satu kelas antibodi ke yang lain (misalnya IgM ke IgE) (Eales, 2005). Kaitannya dengan pertumbuhan dan diferensiasi sel B sebagai faktor induksi utama pada diferensiasi fase terminal sel B, menginduksi sel B untuk mensekresi imunoglobulin, dan mempercepat sekresi IgA oleh sel B. Kaitannya dengan sel T, IL-6 berperan penting terhadap respons sel T dengan alloantigen dan pembentukan sel T-sitotoksik, juga berperan dalam meningkatkan respon *thymocyte* terhadap rangsangan IL-1 dan IL-4.

Interleukin-6 (IL-6) juga memegang peran penting pada respon fase akut akibat trauma dengan meningkatkan sintesis protein fase akut oleh hepatosit (Kresno, 1996) contohnya IL-6 sebagai regulator agar hati melakukan sintesis dan sekresi C-Reaktif Protein (CRP) ke dalam plasma darah (Ansar & Ghosh, 2016). Peran lainnya dari IL-6 adalah memicu produksi ACTH yang merangsang pembentukan glukokortikoid. Glukokortikoid yang dihasilkan akan mengendalikan produksi IL-1, IL-6 (*negative feedback control*) yang mengakibatkan produksi protein fase akut berkurang. Reseptor IL-6 diketahui terdapat pada banyak jenis sel (Kresno, 1996).

5. C-Reaktif Protein (CRP)

a. Pengetian C-Reaktif Protein (CRP)

C- Reaktif Protein ditemukan pada tahun 1930 oleh William S. Tillet dan Thomas Francis, Jr. Protein ini dikenal sebagai protein plasma fase akut yang termasuk kedalam keluarga protein “Pentraxin” yang terlibat dalam respon imunologis. Peran CRP sebagai Imunomodulator yang mengaktifkan sistem komplemen atau pemicuan opsonisasi, yang menyebabkan fagositosis. Hal ini yang membuat CRP merupakan komponen sistem imun bawaan yang sangat penting dan sebagai biomarker pada banyak kondisi inflamasi. CRP merupakan pertanda fase akut sebagai respon adanya kerusakan jaringan, infeksi oleh mikroorganisme patogen dan inflamasi (Ansar & Ghosh, 2016). Pengukuran kadar CRP pada pemeriksaan laboratorium sangat berguna untuk melihat aktivitas inflamasi pada suatu penyakit (B. Zabriskie et al., 2009).

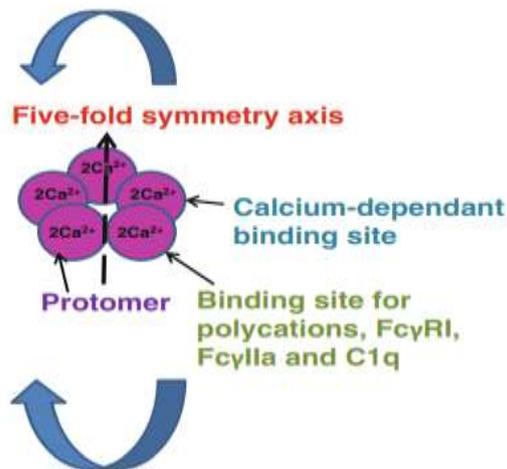
b. Sintesis C-Reaktif Protein (CRP)

Hati berperan dalam beberapa sintesis protein plasma seperti halnya sintesis C- Reaktif Protein yang merupakan protein fase akut karena adanya infeksi (Rabson et al., 2005). CRP juga dapat diproduksi pada sel seperti otot polos dan makrofag, walau sintesis utamanya terjadi di hepar. Pada keadaan normal kadar CRP berkisar antara ≤ 2 mg/L. Kadar CRP meningkat sampai 10-40 mg/L pada infeksi yang disebabkan oleh virus selama reaksi akut. Pada keadaan infeksi kronis, kadar CRP mungkin tetap tinggi secara terus-menerus. Pada umumnya infeksi bakteri memiliki stimulus yang jauh lebih kuat untuk sintesis CRP dibandingkan infeksi virus lokal (Ansar & Ghosh, 2016). Pada penelitian (Herold et al., 2020) terlihat peningkatan kadar CRP pasien konfirmasi COVID-19 yang didahului dengan peningkatan kadar Interleukin-6 (IL-6). Hal ini dikarenakan IL-6 sebagai sitokin yang meningkatkan sekresi protein fase akut oleh hepar seperti CRP sehingga ditemukan peningkatan CRP pada pasien COVID-19.

c. Struktur C-Reaktif Protein (CRP)

Terdapat tiga protein utama fase akut pada “Pentraxin” protein diantaranya CRP, SAP, dan HSAP. Dari ketiga protein tersebut memiliki struktur yang berbeda secara signifikan terutama dalam ikatan kalsium (calcium-binding). Jika dilihat pada mikroskop elektron terlihat bentuk pentamer dengan lima

sub-unit protomer polipeptida yang sama dan disatukan oleh ikatan non-kovalen dengan konfigurasi seperti cakram simetris siklik. Berat dari molekul pentamer ini berkisar sekitar 110 dan 144 kDa (Ansar & Ghosh, 2016).



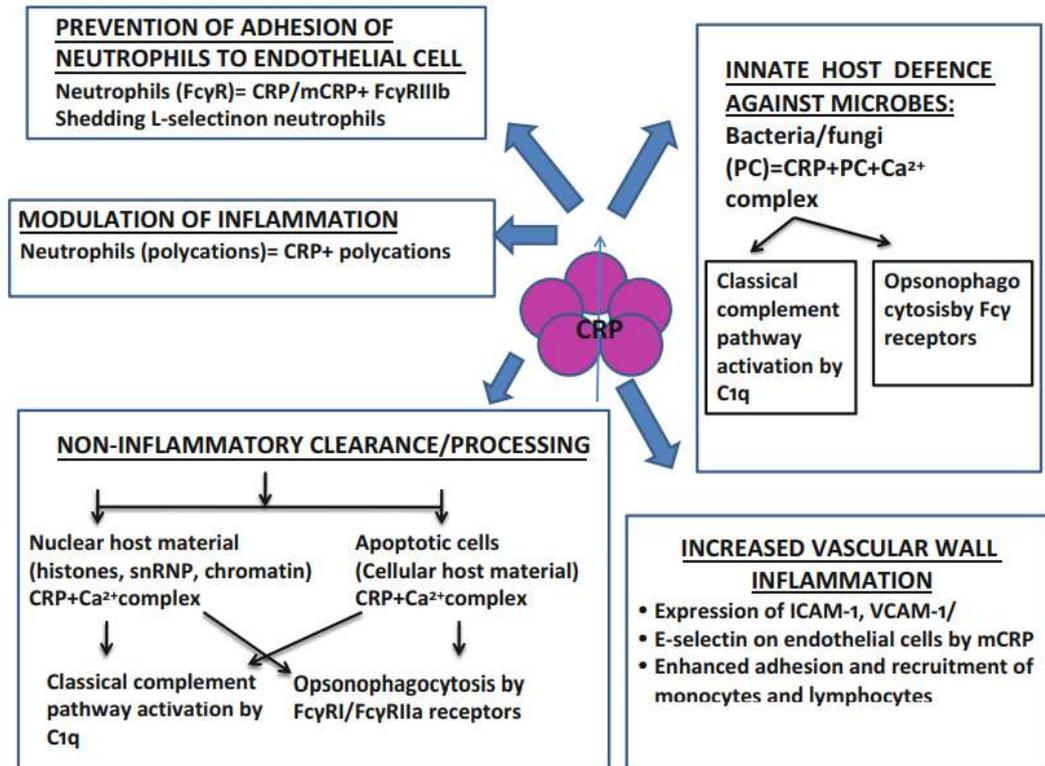
Sumber: (Ansar & Ghosh, 2016)

Gambar 2.2 Struktur molekul CRP.

d. Fungsi Biologis C-Reaktif Protein (CRP)

CRP termasuk dalam kelompok protein non-antibodi dan berperan baik dalam membangun sistem kekebalan tubuh. CRP memiliki peran penting terhadap imunoglobulin, seperti pada reaksi fiksasi komplemen dan fagositosis. CRP pada aliran darah akan menuju tempat inflamasi dan menyingkirkan patogen dengan cara mengaktifkan jalur opsinisasi dan fiksasi komplemen yang menyebabkan lisisnya patogen seperti virus. Berdasarkan bentuk struktural CRP yang memiliki lima subunit protomer, terdapat fungsi masing-masing pada protomernya diantaranya :

- 1) Menjaga terjadinya adhesi antara sel neutrofil ke sel endotel
- 2) Proses modulasi inflamasi
- 3) Proses clearance non-inflamasi
- 4) Sistem imun bawaan melawan mikroba
- 5) Peningkatan inflamasi dinding vaskuler (Ansar & Ghosh, 2016)



Sumber: (Ansar & Ghosh, 2016)

Gambar 2.3 Fungsi biologis CRP; mengaktifkan cascade komplemen dan mediator opsonofagositosis untuk membersihkan sisa nukleat dan mikroba.

e. Kegunaan Pemeriksaan C-Reaktif Protein (CRP)

Berdasarkan (Wirawan, 2016) pemeriksaan CRP biasanya dilakukan untuk mengetahui beberapa hal diantaranya, sebagai berikut:

- 1) Memberikan informasi tentang seberapa akut dan seriusnya suatu penyakit.
- 2) Dapat memberikan informasi terkait deteksi proses peradangan sistemik di dalam tubuh.
- 3) Pemeriksaan CRP dapat membedakan antara infeksi aktif dan inaktif.
- 4) Mengikuti hasil pengobatan infeksi bakterial setelah pemberian antibiotika.
- 5) Mendeteksi infeksi dalam kandungan karena robeknya amnion.
- 6) Untuk mengetahui adanya infeksi pasca operasi.
- 7) Membedakan antara infeksi dan reaksi penolakan pada transplantasi sumsum tulang.
- 8) CRP memiliki korelasi yang baik dengan laju endap darah (LED).

6. Pemeriksaan Laboratorium COVID-19

- a. Pemeriksaan imunoserologi

Pada pemeriksaan imunoserologi berguna untuk melihat respon imun terhadap virus dengan spesimen paling baik yang digunakan adalah spesimen sepesang yaitu spesimen akut dan konvalesen (Aryati, 2020). Pada pasien konfirmasi COVID-19 terdapat beberapa pemeriksaan diantaranya:

1) Pemeriksaan *Immunochromatographic Technique* (ICT)

Pemeriksaan *Immunochromatographic Technique* (ICT) merupakan pemeriksaan dengan menggunakan koloidal emas dan bersifat kualitatif. Pemeriksaan kromatografi ini seperti pemeriksaan *rapid test* yang dijadikan dasar diagnosis, serta lebih kepada pemeriksaan *skrining, tracing dan tracking* pada kontak. Kerja alat ini cepat (hanya 15 menit) dan (Adiputro & Siddik, 2020). Pemeriksaan *rapid test* terdapat 2 diantaranya:

a) *Rapid test* antibody

Rapid test ini dilakukan dengan melihat ada tidaknya antibodi IgM dan IgG pada pasien COVID-19. Spesimen yang digunakan bisa berupa darah atau serum, selain itu pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan kualitatif. Sehingga tidak bisa sebagai penentuan terapi dan monitoring karena sifat antibodi IgM dan IgG dapat bertahan berbulan-bulan. Hasil pemeriksaan *Rapid test* antibody dikatakan reaktif jika :

- (1) Anti SARS-CoV-2 IgM Reaktif, Anti SARS-CoV-2 IgG Non Reaktif
- (2) Anti SARS-CoV-2 IgM Non Reaktif, Anti SARS-CoV-2 IgG Reaktif
- (3) Anti SARS-CoV-2 IgM dan IgG Reaktif

Dengan hasil tersebut harus dilanjutkan pada pemeriksaan PCR swab/sputum selama dua hari berturut-turut dan bila hasil PCR negatif maka bukan COVID-19. Dan jika hasil *rapid test* antibodi menunjukkan hasil non-reaktif maka pemeriksaan diulang 10 hari kemudian. (Aryati, 2020).

b) *Rapid test* antigen

Tes ini dilakukan sebagai *skrining* atas orang-orang yang berisiko dan untuk segera mengisolasi kasus positif karena mendeteksi secara langsung antigen (Ag) SARS-CoV-2, analit target dalam tes ini merupakan protein nukleokapsid dari virus SARS-CoV-2. Spesimen pada *rapid test* antigen ini berupa *swab* nasal atau nasofaringeal dan dioleskan ke strip tes, hasilnya dibaca dalam waktu 10 sampai 30 menit. Hasil reaktif dinyatakan jika

terdapat Ag SARS-CoV-2. Pada tes ini diketahui sensitivitas $\geq 80\%$ dan spesifisitas $\geq 97\%$ lebih rendah dibandingkan test RT-PCR (World Health Organization, 2020a).

2) Pemeriksaan ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*)

Pemeriksaan metode ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) merupakan pemeriksaan secara kuantitatif untuk mengukur kadar spesifik antigen atau antibody dalam sampel dengan adanya bantuan enzim yang mengubah ikatan antigen-antibodi dalam sampel menjadi zat berkromogen yang akan terbaca pada ELISA *reader*. Terdapat beberapa jenis teknik atau prinsip penggunaan ELISA yang meliputi direct ELISA dan sandwich ELISA yang digunakan untuk mengukur antigen spesifik pada sampel, selain itu ada teknik secara indirect ELISA dan kompetitif ELISA yang mengukur antibody secara spesifik pada sampel (Biotechne, 2020). Contoh pemeriksaan ELISA ini adalah pemeriksaan Interleukin-6 (IL-6) yang hasilnya ditemukan meningkat pada pasien Konfirmasi COVID-19 (Hsu et al., 2020).

a) Pemeriksaan Interleukin-6 (IL-6)

Pemeriksaan IL-6 dilakukan dalam pemantauan terapi anti-sitokin pada pasien COVID-19, terapi ini untuk mengurangi terjadinya badai sitokin pada pasien yang meningkatkan resiko kegagalan napas dan kematian (Chen et al., 2020). Pemeriksaan IL-6 dilakukan dengan metode sandwich menggunakan ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) dengan prinsip antibody primer fase padat pada *mikroplate* akan berikatan dengan antigen pada sampel, ikatan antigen dan antibody ini akan diikat oleh antibody sekunder berlabel enzim lalu ditambahkan zat berkromogen sehingga akan terbentuk warna dan terbaca pada ELISA *reader* (Gmbh, 2019).

Berikut prosedur pemeriksaan IL-6 dengan ELISA :

- (1) Siapkan alat seperti *microplate*, reagen dan juga sampel yang akan digunakan.
- (2) Pipet 50 μl larutan buffer untuk inkubasi kedalam sumur pada *strips plate* yang akan digunakan.
- (3) Pipet 100 μl larutan kalibrator, kontrol dan sampel kedalam sumur yang sesuai.

- (4) Inkubasi selama 1 jam pada suhu ruang (18-25°C) yang diletakkan pada rotator dengan kecepatan 700 rpm \pm 100 rpm.
- (5) Aspirasi semua larutan pada setiap sumur pada *microplate* dan cuci dengan larutan pencuci seperti PBS-Tween, ulangi proses sebanyak sebanyak 3 kali.
- (6) Pipet 100 μ l konjugat anti-IL-6-HRP dan 50 μ l larutan pengencer kedalam semua sumur yang digunakan.
- (7) Inkubasi selama 1 jam pada suhu ruang (18-25°C) yang diletakkan pada rotator dengan kecepatan 700 rpm \pm 100 rpm.
- (8) Aspirasi semua larutan pada setiap sumur pada *microplate* dan cuci dengan larutan pencuci seperti PBS-Tween, ulangi proses sebanyak sebanyak 3 kali.
- (9) Pipet 200 μ l Chromogenic Solution (pemberi warna) ke dalam setiap sumur dalam waktu 15 menit setelah langkah pencucian.
- (10) Inkubasi *microplate* selama 15 menit pada suhu ruang (18-25°C) dan diletakkan pada rotator dengan kecepatan 700 rpm \pm 100 rpm, dan hindari cahaya matahari secara langsung.
- (11) Pipet 100 μ l larutan Stop Solution kedalam setiap sumur.
- (12) Baca absorbansi pada 450 nm and 490 nm (referensi absorban 630 nm atau 650 nm) dalam waktu 3 jam dan catat hasilnya.

Interprestasi hasil :

Nilai Normal : <17 pg/mL (berbeda disetiap laboratorium) (Gmbh, 2019).

3) Pemeriksaan Aglutinasi

Pemeriksaan aglutinasi berdasarkan adanya reaksi antara antigen dan antibodi yang mengakibatkan terbentuknya aglutinasi. Contoh pemeriksaan aglutinasi ini adalah pemeriksaan aglutinasi lateks pada C-Reaktif Protein (CRP) (Nugraha & Bandrawi, 2018).

a) Pemeriksaan C-Reaktif Protein (CRP)

Pemeriksaan C-Reaktif Protein pada pasien COVID-19 dilakukan untuk melihat keparahan infeksi virus SARS-CoV-2 sehingga dapat dilakukan pula pemantauan penyembuhan pada pasien (Hsu et al., 2020). Pemeriksaan CRP dapat dilakukan dengan beberapa metode contohnya dengan ELISA secara

sandwich seperti pemeriksaan pada IL-6 yang termasuk kedalam pemeriksaan kuantitatif, selain itu dapat dilakukan pemeriksaan dengan metode aglutinasi lateks yang meliputi pemeriksaan secara kualitatif dan semi-kuantitatif. Prinsip pemeriksaan CRP metode aglutinasi lateks adalah partikel lateks dilapisi IgG anti-human CRP, saat reagen lateks dicampur serum yang mengandung CRP maka akan terbentuk aglutinasi. (Nugraha & Bandrawi, 2018).

Berikut prosedur pemeriksaan CRP dengan metode aglutinasi lateks (Kualitatif) :

- (1) Siapkan reagen dan spesimen pada suhu kamar.
- (2) Pipet 1 tetes kontrol positif pada posisi kiri slide, 1 tetes kontrol negatif pada posisi tengah slide dan satu tetes sampel pada posisi kanan slide.
- (3) Goyangkan dengan lembut reagen lateks agar partikel homogen.
- (4) Tambahkan 1 tetes reagen lateks menggunakan pipet yang disediakan kemasing-masing lingkaran yang digunakan dan homogenkan dengan pengaduk sekali pakai serta sebarkan pada permukaan yang ditutupi cincin.
- (5) Rotator dengan kecepatan 100 rpm selama 2 menit dan segera interpretasikan hasilnya.

Interprestasi Hasil :

Positif : Adanya aglutinasi, kadar ≥ 6 mg/L

Negatif : Tidak ada aglutinasi, kadar ≤ 6 mg/L

Berikut prosedur pemeriksaan CRP dengan metode aglutinasi lateks (Semi-Kuantitatif) :

- (1) Pipet menggunakan mikropipet sebanyak 50 μ l larutan saline 0,9 % dalam lingkaran 2,3,4 dan 5
- (2) Tambahkan 50 μ l serum pasien yang diperiksa lingkaran 1 dan 2
- (3) Campur saline dan sampel pada lingkaran 2 dengan batang pengaduk, hindari terbentuknya gelembung.
- (4) Pindahkan 50 μ l dari lingkaran 2 ke lingkaran 3.
- (5) Lakukan pengenceran serial (berulang) dengan cara sama sampai lingkaran terakhir, buang 50 μ l setelah lingkaran terakhir.

- (6) Titer serum dilaporkan pengenceran tertinggi yang menunjukkan hasil positif (aglutinasi). Perkiraan konsentrasi CRP dalam spesimen dinyatakan dalam mg/L dengan menggunakan persamaan sebagai berikut:

$$\text{CRP mg/L} = \text{mg/L Kontrol} \times \text{Titer Spesimen}$$

Interprestasi Hasil :

Tabel 2.1 Interpretasi Hasil Pemeriksaan CRP Semi-Kuantitatif (Nugraha & Bandrawi, 2018)

Lingkaran	1	2	3	4	5
Pengenceran	<i>Neat</i>	½	1/4	1/8	1/16
Kadar (mg/L)	≥ 6	12	24	48	96

b. Pemeriksaan kimia darah

Pada pemeriksaan kimia darah pada pasien konfirmasi COVID-19 terdapat beberapa pemeriksaan diantaranya:

1) Analisis gas darah dan fungsi hepar

Pada beberapa pasien, enzim liver dan otot meningkat.

2) Fungsi ginjal

3) Gula darah sewaktu

c. Pemeriksaan hematologi

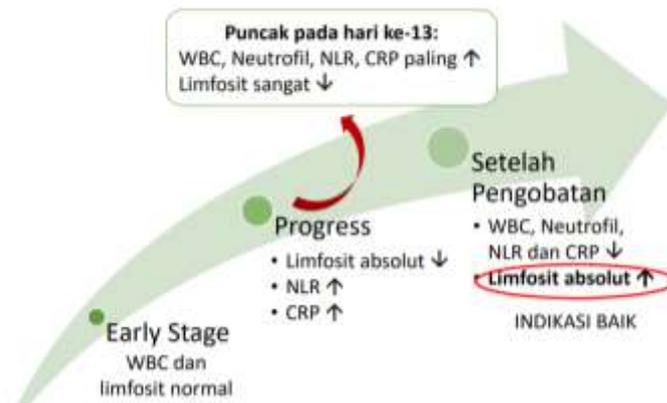
Pada pemeriksaan hematologi pada pasien konfirmasi COVID-19 terdapat beberapa pemeriksaan diantaranya:

1) Faal hemostasis

Meliputi PT/APTT, d-Dimer, pada kasus berat kadar Ddimer meningkat.

2) Pemeriksaan darah perifer lengkap

Meliputi pemeriksaan WBC, leukosit, NLR (Neutrophil Lymphocyte Ratio) trombosit, Laju Endap Darah (LED), hematokrit, hemaglobin dan eritrosit (Erlina et al., 2020). Pada pemeriksaan hematologi dari darah perifer pada pasien COVID-19 didapatkan hasil WBC Normal atau menurun, Limfosit menurun dan Trombosit menurun (pada kasus berat) (Aryati, 2020).



Sumber: (Aryati, 2020)

Gambar 2.4 Gambaran hasil pemeriksaan Hematologi dan CRP pada pasien COVID-19.

d. Pemeriksaan mikrobiologi

Pemeriksaan mikrobiologi pada pasien konfirmasi COVID-19 meliputi beberapa pemeriksaan diantaranya :

- 1) Biakan mikroorganisme dan uji kepekaan dari bahan saluran napas (sputum, bilasan bronkus, cairan pleura) dan darah.
- 2) Kultur darah untuk bakteri dilakukan, idealnya sebelum terapi antibiotik. Namun, jangan menunda terapi antibiotik dengan menunggu hasil kultur darah).
- 3) Pemeriksaan feses dan urin (untuk investigasi kemungkinan penularan). (Erlina et al., 2020)

e. Pemeriksaan Biomolekuler

Pemeriksaan molekuler melalui deteksi RNA virus COVID-19 merupakan baku emas dalam penegakan diagnosa COVID-19, baik berdasarkan hasil pemeriksaan polymerase chain reaction (PCR) atau dengan tes cepat molekuler (TCM). Tes Cepat Molekuler (TCM) menggunakan prinsip RT-PCR tetapi dengan menggunakan cartridge sehingga lebih sederhana dan hasilnya juga cepat. Terdapat beberapa jenis spesimen yang dapat digunakan untuk deteksi SARS-CoV-2 menggunakan metode berbasis molekuler. Pemilihan spesimen sangat bergantung pada kemampuan tenaga kesehatan pengambil spesimen, fasilitas, dan juga kondisi pasien. (Adiputro & Siddik, 2020).

Tabel 2.2 Persentase positif SARS-CoV-2 pada berbagai jenis spesimen menggunakan pemeriksaan berbasis molekuler (Adiputro & Siddik, 2020)

No.	Jenis Spesimen	Presentase Positif
1.	Cairan Bronchoalveolar Lavage (BAL)	93%
2.	Biopsi Fibrobronchoscope Brush	46%
3.	Sputum	72%
4.	Swab Nasal	63%
5.	Swab Faring	32%
6.	Feses	29%

Pada uji rRT-PCR langkah pertama adalah dengan melakukan ekstraksi asam ribonukleat (RNA) dari SARS-CoV-2. RNA virus ini dipersiapkan untuk rRT-PCR yaitu dengan melakukan amplifikasi dari gen target open reading frame (orf1ab) virus gen SARS-CoV-2 (D. Wang et al., 2020). RNA virus SARS-CoV-2 terdeteksi dari spesimen utama yaitu cairan BAL (14 dari 15; 93%), lalu yang kedua dari spesimen dahak (72 dari 104; 72%), dan ketiga dari spesimen nasal (5 dari 8; 63%). Namun tidak terdeteksi dari spesimen urin. Berdasarkan hal ini lokasi pengambilan sampel pun perlu dilakukan secara tepat pula agar tidak menimbulkan hasil negatif yang palsu (false negative) (W. Wang et al., 2020).

B. Hipotesa Penelitian

COVID-19 adalah penyakit infeksi akibat virus SARS-CoV-2 yang berpengaruh terhadap kadar Interleukin-6 (IL-6) dan C-Reaktif Protein (CRP).

C. Variabel Penelitian

Variabel penelitian ini adalah kadar Interleukin-6 (IL-6) dan C- Reaktif Protein (CRP).