

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 6/2020

PERAN hs-TROPONIN I DAN N-TERMINAL PRO-B TYPE NATRIURETIC PEPTIDE (NT-proBNP) PADA PASIEN COVID-19

PENDAHULUAN

Infeksi SARS-CoV-2 yang menyebabkan *Coronavirus disease* 2019 (COVID-19) dapat berdampak pada semua organ, baik secara struktural maupun fungsional. Secara umum COVID-19 menyebabkan gangguan sistem pernapasan, namun COVID-19 juga dapat memengaruhi sistem kardiovaskular. Faktor risiko kardiovaskular dan kondisi kardiovaskular kronis pada pasien COVID-19 terkait dengan *outcome* yang buruk. Infeksi SARS-CoV-2 menghasilkan respons inflamasi akut dan mengakibatkan kerusakan yang disertai dengan infiltrasi sel imun bawaan dan hiper-inflamasi, yang dapat mengakibatkan cedera jantung, terutama pada pasien yang gagal mengeliminasi virus dengan segera yang kemudian menyebabkan keparahan penyakit akibat infeksi bahkan kematian (1). Pada sebagian penderita infeksi SARS-CoV-2 yang tidak bergejala, ternyata menunjukkan kondisi yang mirip miokarditis yang dapat berdampak pada efek jangka panjang berupa infark miokard dan gagal jantung (2).

CEDERA JANTUNG PADA COVID-19

COVID-19 dikaitkan dengan cedera jantung akut pada sekitar 7-28% pasien yang terinfeksi, dan secara signifikan meningkatkan komplikasi dan kematian. Cedera jantung akut, ditunjukkan dengan peningkatan kadar troponin jantung dalam darah, kelainan elektrokardiografik, atau disfungsi miokard, terjadi hingga lebih dari 60% pasien rawat inap yang mengalami keparahan penyakit COVID-19. Kontributor potensial terjadinya cedera jantung akut pada pasien COVID-19 meliputi (a) perubahan pada kebutuhan dan suplai miokard karena takikardia, hipotensi, dan hipoksemia yang mengakibatkan infark miokard tipe 2 (IM2); (b) sindrom koroner akut (SKA) akibat aterotrombosis yang berkaitan dengan trombotik dan lingkungan inflamasi yang diinduksi oleh virus; (c) disfungsi mikrovaskular akibat difusi mikrotrombi atau cedera vaskular; (d) kardiomiopati terkait stres (sindrom Takotsubo); (e) cedera miokard non-iskemik akibat badai sitokin hiper-inflamasi; atau (f) toksisitas kardiomiopati virus langsung dan miokarditis (3).

TROPONIN (cTn) PADA PASIEN COVID-19

cTn yang bersirkulasi merupakan penanda cedera miokard, namun tidak terbatas pada infark miokard atau miokarditis. Kenaikan dan/atau penurunan cTn juga sering terjadi pada pasien dengan infeksi saluran pernapasan akut dan berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit. Nilai cTn yang abnormal umumnya terjadi pada orang dengan infeksi COVID-19, terutama pada pengujian dengan *High Sensitivity*

Cardiac Troponin I (hs-cTnI). Pada perjalanan klinis pasien COVID-19, hs-cTnI meningkat secara signifikan pada lebih dari setengah jumlah pasien yang pada akhirnya meninggal dunia (1). Peningkatan hs-cTnI diatas persentil ke-99 pada populasi berdasarkan jenis kelamin, menjadi *cut-off* nilai peningkatan risiko keparahan infeksi COVID-19 (4).

hs-cTnT maupun hs-cTnI sama-sama meningkat pada pasien COVID-19 yang parah dan menjadi prediktor independen pada efek fatal akibat COVID-19, namun demikian hs-cTnI memiliki spesifitas terhadap *outcome* kardiovaskular yang lebih baik dibandingkan dengan hs-cTnT. Studi Generation Scotland Scottish Family Health menunjukkan bahwa hs-cTnT lebih erat terkait dengan kematian non-kardiovaskular, seperti penderita muskuloskeletal miopati hereditas dan meningkat pada intervensi aerobik intensif dibandingkan dengan hs-cTnI. Hal ini memperkuat kemungkinan cTnT juga terekspresi cukup tinggi pada otot non-kardial. Kelebihan hs-cTnI lainnya adalah memiliki akurasi yang lebih baik pada awal terjadinya kardiovaskular (5).

PEPTIDA NATRIURETIK PADA PASIEN COVID-19

Peptida natriuretik adalah penanda stres miokard yang sering digunakan untuk diskriminasi penyebab gejala dispnea antara gagal jantung akut dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), yaitu dengan menggunakan NT-proBNP pada *cut-off* 300 pg/mL. Sementara peningkatan NT-proBNP yang terjadi pada ARDS menjadi penanda prognosis yang buruk. Mekanisme yang mungkin terjadi pada pelepasan NT-proBNP dalam kasus pneumonia diantaranya adalah hipertensi pulmonal yang diinduksi hipoksia pada pasien dengan pneumonia dapat meningkatkan stres dinding ventrikel dan menyebabkan pelepasan NT-proBNP. Vasopressor pada pasien yang kritis juga dapat berkontribusi dalam meningkatkan stres dinding ventrikel. Pneumonia dapat menyebabkan iskemia relatif, peningkatan regulasi simpatis, inflamasi sistemik dan kerusakan langsung yang dimediasi patogen pada sistem kardiovaskular. Dengan demikian, pneumonia telah terbukti meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular jangka pendek maupun jangka panjang. Mekanisme serupa mendasari peningkatan NT-proBNP pada pasien COVID-19 dengan pneumonia berat. Di samping mekanisme tersebut diatas salah satu faktor yang dapat meningkatkan kadar NT-proBNP pada pasien COVID-19 adalah adanya gagal ginjal pada pasien akibat infeksi maupun gagal ginjal yang sudah terjadi sebelumnya dapat mengganggu klirens NT-proBNP (6,7).

APLIKASI TROPONIN I DAN NT-PROBNP PADA PASIEN COVID-19

NT-proBNP dan troponin adalah dua penanda jantung yang paling banyak dikaitkan dengan COVID-19. Aplikasi penanda ini dapat digunakan sebagai triase pada pasien COVID-19 dengan nilai hs-cTnI pada laki-laki 34,6 ng/L, perempuan 15,2 ng/L, dan secara keseluruhan 26,2 ng/L dan untuk kadar NT-proBNP <125 pg/mL. Selain itu, mengurangi keperluan untuk konsultasi jantung lebih lanjut, dan pemeriksaan lainnya seperti elektrokardiogram, dan ekokardiogram. Strategi ini akan menurunkan potensi paparan infeksi dan mengurangi kebutuhan alat pelindung diri tambahan (3).

Penggunaan penanda jantung pada pasien COVID-19 juga bermanfaat untuk stratifikasi risiko keparahan, pengambilan keputusan klinis, dan menilai prognostik (6). Peningkatan hs-cTnI terkait dengan peningkatan mortalitas pada pasien COVID-19. Troponin terbukti menjadi penanda yang berguna untuk perkembangan penyakit dan prognosis yang lebih buruk pada pasien COVID-19. Pada studi Lala *et al*, yang melibatkan 2.736 pasien yang diukur kadar hs-cTnI dalam 24 jam setelah *admission*, didapatkan pada konsentrasi 30-90 ng/L memiliki *hazard ratio* (HR) 1,75 (1,37-2,24) mengalami kematian, dan konsentrasi >90 ng/L memiliki HR 3,3 (2,24-43,8) mengalami kematian. Stratifikasi ini memiliki nilai sensitivitas 0,60 (95% CI, 0,54-0,65) dan spesifisitas 0,83 (0,73-0,88) (8).

Peningkatan NT-proBNP pada pasien COVID-19 tidak hanya berkaitan dengan terjadinya gagal jantung. NT-proBNP merupakan prediktor risiko keparahan penyakit dan kematian yang independen pada pasien COVID-19. Pada sebuah meta-analisis terhadap 13 studi yang melibatkan 2.248 pasien, nilai rata-rata NT-proBNP pada kelompok yang mengalami keparahan penyakit dan kematian adalah 790,57 pg/mL (532,5-1048 pg/mL) pada saat *admission*. Meskipun *cut-off* NT-proBNP dengan akurasi tinggi pada pasien gagal jantung telah tersedia, informasi ini dapat mengintegrasikan penanda klinik dan analitik untuk mengantisipasi dampak prognosis yang buruk pada pasien COVID-19, baik yang melibatkan miokard secara langsung maupun tak langsung (9).

Penanda hs-cTnI dapat menginformasikan potensi efek jangka panjang pada penyintas COVID-19. *Cut-off* hs-cTnI untuk stratifikasi risiko terjadinya IM pada populasi umum dibedakan berdasarkan jenis kelamin. Kelompok laki-laki: <6 pg/mL: risiko rendah, 6-12 pg/mL: risiko sedang, dan >12 pg/mL: risiko tinggi terjadinya IM. Sedangkan pada perempuan: konsentrasi <4 pg/mL: risiko rendah, 4-10 pg/mL: risiko sedang, dan >10 pg/mL: risiko tinggi terjadinya IM (10). Untuk potensi efek jangka panjang berupa gagal jantung, NT-proBNP merupakan penanda yang paling lengkap mulai untuk tujuan skrining, diagnosis dan prognosis pada kasus gagal jantung. Konsentrasi

NT-proBNP >125 pg/mL meningkatkan risiko terjadinya gagal jantung. Pemanfaatan NT-proBNP pada pasien penyintas COVID-19 yang telah sembuh mempunyai nilai tambah untukantisipasi efek jangka panjang terjadinya gagal jantung terutama yang mengalami miokarditis (2).

PENUTUP

COVID-19 bukan hanya sekedar penyakit terkait dengan pernafasan, akan tetapi memiliki implikasi klinis terhadap kardiovaskular. cTnI dan NT-proBNP adalah penanda jantung yang dikenal luas sebagai penanda cedera jantung dan gagal jantung. Pemanfaatan pemeriksaan ini pada pasien COVID-19 tidak terbatas pada diagnosis IM dan gagal jantung yang terjadi sebagai komplikasi COVID-19, namun dapat digunakan sebagai triase, stratifikasi risiko keparahan penyakit dan kematian akibat COVID-19, menilai prognosis, dan sebagai antisipasi pada efek jangka panjang setelah pasien sembuh dari COVID-19.

Ardian Susanto

Rujukan:

1. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 831-40.
2. Becker RC. Anticipating the long-term cardiovascular effects of COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50(3): 512-24.
3. Mahajan K, Chand Negi P, Ganju N, Asotra S. Cardiac biomarker-based risk stratification algorithm in patients with severe COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):929-31.
4. Rubini GM, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *European heart journal.* 2014;35(34): 2303-11.
5. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J Card Fail.* 2020; 26(6): 470-75.
6. Pranata R, Huang I, Lukito AA, Raharjo SB. Elevated N-terminal pro-brain natriuretic peptide is associated with increased mortality in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Postgraduate Medical Journal.* 2020;96:387-91.
7. Qin J, Cheng X, Zhou F, Lei F, Akolkar G, Cai J, et al. Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19. *Hypertension.* 2020;76(4):1104-12.
8. Lala A, Johnson K, Januzzi J, Russak A, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *JACC.* 2020;76(5):533-46.
9. Sorrentino S, Cacia M, Leo I, Polimeni A, Sabatino J, Spaccarotella C, et al. B-Type Natriuretic Peptide as Biomarker of COVID-19 Disease Severity—A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9(9):2957.

10. Sigurdardottir F, Lyngbakken M, Holmen O, Dalen H, Hveem K, Røsjø H, et al. Relative Prognostic Value of Cardiac Troponin I and C-Reactive Protein in the General Population (from the Nord-Trøndelag Health [HUNT] Study). *The American Journal of Cardiology.* 2018;121(8):949-55.

INTERLEUKIN-6 SEBAGAI PENANDA PROGRESI COVID-19 POTENSIAL

PENDAHULUAN

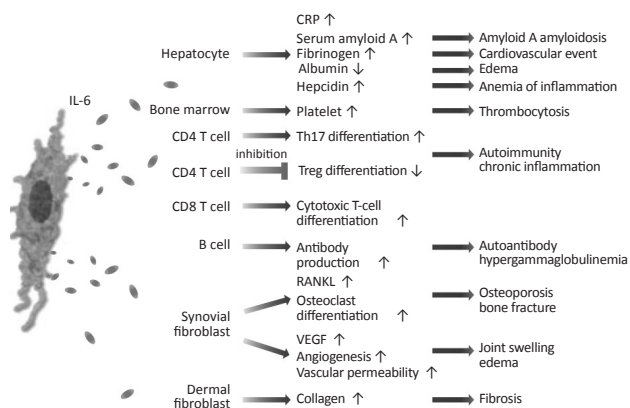
Infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) telah menyebabkan wabah penyakit Coronavirus (COVID-19). Hingga saat ini terdapat 63.584.870 kasus konfirmasi COVID-19 dengan angka kematian sebanyak 1.473.746 jiwa secara global. Di Indonesia, kasus COVID-19 pertama dilaporkan pada 2 Maret 2020. Sejak itu, jumlah kasus positif meningkat signifikan menjadi 538.883 kasus, menurut data pemerintah pada 1 Desember 2020 (1,2).

Meskipun kebanyakan kasus ringan sampai sedang, beberapa pasien mengalami gejala parah yang ditandai dengan disfungsi pernapasan dan/atau kegagalan fungsi beberapa organ. Salah satu mekanisme yang mungkin mendasari perkembangan perburukan penyakit yang cepat adalah terjadinya *cytokine storm syndrome* (CSS). Berbagai penelitian retrospektif telah menunjukkan bahwa peningkatan interleukin-6 (IL-6) dikaitkan dengan tingginya kematian pada kasus COVID-19 (1,3).

INTERLEUKIN 6 (IL-6)

IL-6 adalah sitokin yang mempunyai aktivitas pleiotropik dan bertindak sebagai sitokin pro-inflamasi dan miokin anti-inflamasi (jenis sitokin spesifik yang diekspresikan oleh sel otot sebagai respons terhadap kontraksi otot). IL-6 dapat diproduksi oleh berbagai jenis sel yang berbeda, termasuk makrofag, sel endotel, dan sel T, dan memiliki peran dalam imunitas bawaan dan adaptif. Produksi IL-6 dimulai sebagai respons terhadap invasi mikroba atau sitokin lain, seperti *tumor necrosis factor* (TNF). Sebagai bagian dari sistem imun bawaan, setelah IL-6 disintesis karena terjadinya lesi lokal pada tahap awal inflamasi, IL-6 akan menuju hati melalui sirkulasi dan menginduksi sintesis protein fase akut seperti *C-reactive protein* (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinogen, haptoglobin dan hepcidin dalam hepatosit, dan menghambat produksi albumin. IL-6 juga memainkan peran penting pada respons imun yang didapat melalui stimulasi

produksi antibodi dan perkembangan sel-T efektor. Selain itu, IL-6 dapat meningkatkan entiasi atau proliferasi yang berbeda dari beberapa sel non-imun. Karena aktivitas pleiotropik, produksi IL-6 yang tidak teratur menyebabkan timbulnya atau perkembangan berbagai penyakit. Pada respons imun adaptif, IL-6 memainkan peran kunci dalam mengaktifkan sel B penghasil antibodi (4).



Gambar 1. IL-6 pada inflamasi, imunitas, dan penyakit (4).

Keterangan: Treg: regulatory T cell; RANKL: receptor activator of nuclear factor κB (NF-κB) ligand; VEGF: vascular endothelial growth factor.

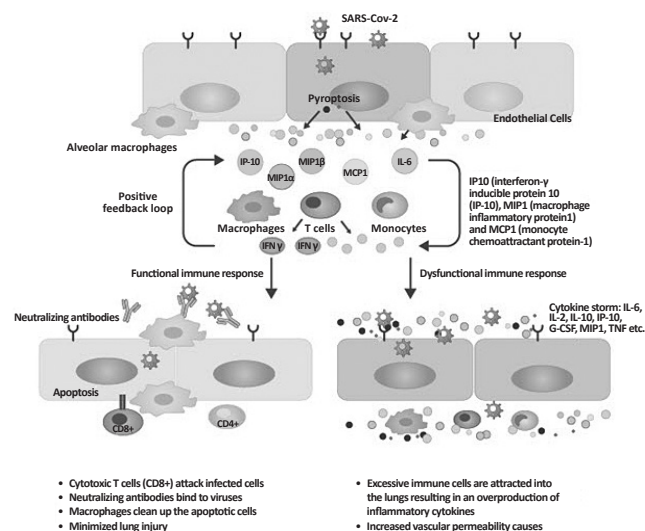
IL-6 dilepaskan oleh sel imun saat diaktivasi oleh virus, bakteri, atau sel imun lainnya. IL-6 bertindak seperti pembawa pesan untuk mengaktifkan sel kekebalan lain untuk melawan infeksi. Namun, jika sistem imun tidak seimbang atau sitokin diproduksi secara berlebihan dapat menimbulkan efek samping yang parah (4).

INTERLEUKIN 6 (IL-6) PADA COVID-19

Sebagian besar pasien konfirmasi COVID-19 tidak menunjukkan gejala atau menunjukkan gejala ringan hingga sedang (80%), 10-15% pasien parah dan 2-5% kritis. Penyebab utama kematian terkait COVID-19 adalah gagal napas, diikuti oleh syok septik, gagal jantung, perdarahan, dan gagal ginjal. Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan kondisi pasien COVID-19 menjadi semakin buruk bahkan sampai meninggal dikarenakan respons yang berlebihan dari sistem kekebalan tubuh pasien sendiri, yang ditandai dengan pelepasan sitokin abnormal ke sirkulasi, yang disebut *Cytokine Storm Syndrome* (CSS). CSS memainkan peran utama dalam perburukan pasien COVID-19, dari pneumonia hingga *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), yang terakumulasi dalam peradangan sistemik dan akhirnya menyebabkan kegagalan organ multi-sistem (1,3).

Pada kasus COVID-19, SARS-CoV-2 memasuki sel inang, bereplikasi dan melepaskan *progeny* virus melalui proses yang disebut *pyroptosis* (kematian sel yang dipicu oleh peradangan),

yang mengaktifkan sistem imun bawaan dan adaptif. Infeksi virus memicu sel epitel dan makrofag alveolar di paru untuk menghasilkan sejumlah besar sitokin inflamasi dan kemokin. Sitokin ini menarik monosit, makrofag dan sel T ke tempat infeksi yang menghasilkan lebih banyak sitokin inflamasi, membentuk umpan balik. Agregasi sel T di paru juga menyebabkan penurunan kadar limfosit dalam darah (limfopenia) pada pasien COVID-19 yang parah (5).



Gambar 2. Immunopatogenesis *cytokine storm* pada COVID-19 (5).

Selain hasil analisis asam nukleat virus positif dan temuan CT paru yang representatif (distribusi bilateral *patchy shadows* dan *ground glass opacity*), sebagian besar pasien menunjukkan perubahan jumlah neutrofil, D-dimer, nitrogen urea darah, kadar kreatinin dan jumlah limfosit. Peningkatan penanda terkait peradangan juga ditemukan pada pasien dengan pneumonia COVID-19, termasuk CRP, ferroprotein, *erythrocyte sedimentation rate* (ESR) dan IL-6. Selain itu, pasien di ICU menunjukkan tingkat sitokin yang lebih tinggi, yaitu interleukin-2 (IL-2), interleukin-7 (IL-7), interleukin-10 (IL-10), *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF), *interferon gamma-induced protein 10* (IP-10), chemokine (CC motif) *ligand 2* (CCL2), *Chemokine* (CC motif) *ligand 3* (CCL3), dan *tumor necrosis factor* (TNF) dibandingkan dengan pasien non-ICU (6,7).

Sitokin sangat penting dalam mengatur respons imunologis dan inflamasi, diantaranya IL-6 yang mempunyai efek pleiotropik. Berbagai studi menunjukkan bahwa tingkat IL-6 di sirkulasi terkait erat dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19. IL-6 bertanggung jawab atas peningkatan reaktan fase akut, seperti CRP, SAA, fibrinogen, hepcidin, dan penghambatan sintesis albumin. Peningkatan kadar IL-6 diketahui pada pasien dengan disfungsi pernapasan, menunjukkan kemungkinan mekanisme kerusakan paru yang dimediasi oleh sitokin disebabkan infeksi COVID-9. SARS-CoV-2 yang sangat patogen dikaitkan dengan

replikasi virus yang cepat dan kecenderungan untuk menginfeksi saluran pernapasan bagian bawah, mengakibatkan peningkatan respons distress pernapasan parah yang diinduksi IL-6. Pengukuran serial kadar IL-6 di sirkulasi dapat mengidentifikasi perkembangan penyakit pada pasien yang terinfeksi COVID-19 (5,6,7).

Berdasarkan meta-analisis yang melibatkan 9 studi dengan jumlah subjek total sebanyak 1.426 pasien yang dirawat di RS, 46% wanita dan 54% pria, usia 53 ± 6 tahun menunjukkan *cut-off* >55 pg/mL untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi COVID-19 yang parah. Terdapat 1 studi yang secara langsung membandingkan rata-rata kadar IL-6 serum pada pasien yang hidup dan mengalami kematian. Berdasarkan hal ini, *cut-off* >80 pg/mL dapat digunakan untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko kematian yang tinggi (6).

Peningkatan IL-6 telah ditunjukkan terjadi dalam keadaan inflamasi pada berbagai kondisi. Ciri patofisiologis COVID-19 adalah inflamasi parah dan terjadinya CSS, yang menunjukkan peningkatan IL-6. Peningkatan IL-6 juga dapat digunakan untuk pemantauan penggunaan anti IL-6 seperti tocilizumab, di mana sebelumnya tocilizumab telah menunjukkan kemanjuran terhadap kondisi autoimun dan inflamasi seperti *rheumatoid arthritis*, *systemic juvenile idiopathic arthritis*, penyakit Castleman, *neuromyelitis optica*, arteritis sel raksasa, dan sindrom pelepasan sitokin (6,7).

Studi Abbasifard menunjukkan kadar IL-6 serum meningkat pada awal dan kemudian berkurang setelah terapi tocilizumab, sementara pada beberapa pasien, peningkatan IL-6 yang terus-menerus dan pengobatan dinilai gagal. Hasil studi ini menunjukkan bahwa terapi tocilizumab mungkin hanya berlaku pada pasien COVID-19 dengan badai sitokin dan pada pasien sakit kritis dengan tingkat IL-6 yang lebih tinggi dengan penyesuaian dosis dan waktu (8).

PENUTUP

Pengukuran kadar IL-6 di sirkulasi dapat mengidentifikasi perkembangan penyakit pada pasien yang terinfeksi COVID-19. Oleh karena itu, evaluasi awal dengan mengukur konsentrasi IL-6 sebaiknya segera dilakukan setelah masuk rumah sakit untuk pasien COVID-19, karena potensial untuk menilai gambaran klinis yang memburuk dan perkembangan penyakit pada COVID-19.

Namun pemeriksaan IL-6 merupakan satu dari berbagai penanda yang terlibat dalam proses inflamasi, sehingga penetapan kondisi pasien dan pemilihan penanganan yang tepat ditentukan oleh klinisi.

Elva Nasution

Rujukan:

1. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect.* 2020; 50(4): 382-83.
2. COVID-19 S. Peta Sebaran | Satgas Penanganan COVID-19 [Internet]. covid19.go.id. 2020 [cited 20 October 2020]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>.
3. Liu et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. medRxiv 2020.
4. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6:a016295.
5. Storm warning - The critical role of cytokines in severe COVID-19 [Internet]. CAS. 2020 [cited 21 October 2020]. Available from: <https://www.cas.org/blog/covid-19-cytokine-storms>.
6. Aziz M, Asaly RA. Elevated Interleukin-6 and Severe COVID-19: A Meta-Analysis. *Journal of Medical Virology.* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25948.
7. Gong J, Dong H, Xia Q, Huang Z, Wang D, Zhao Y, et al. Correlation Analysis Between Disease Severity and Inflammation-related Parameters in Patients with COVID-19 Pneumonia. medRxiv preprint 2020.
8. Abbasifard M, Khorramdelazad H. The bio-mission of interleukin-6 in the pathogenesis of COVID-19: A brief look at potential therapeutic tactics. *Life Sciences.* 2020;257:118097.

GANGGUAN GASTROINTESTINAL SEBAGAI GEJALA INFEKSI COVID-19: PENGARUHNYA TERHADAP MIKROBIOTA USUS

PENDAHULUAN

Konsekuensi dari infeksi virus SARS-CoV-2 sangat mempengaruhi status kesehatan masyarakat di seluruh dunia. COVID-19 memiliki cakupan gejala yang luas, mulai dari pasien tanpa gejala yang sebagian besar terlihat pada individu muda yang tidak memiliki penyakit bawaan, pasien dengan gejala ringan dan pneumonia, pasien parah dengan dispnea dan hipoksia, hingga pasien kritis dengan kegagalan pernapasan, syok, atau disfungsi sistem multi-organ. Selain itu, pasien COVID-19 tidak hanya datang dengan penyakit pernapasan, tetapi juga gejala gangguan pencernaan. Infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan gangguan pada mikrobiota usus dan gangguan pada gastrointestinal, seperti muntah, diare, atau sakit perut selama fase awal penyakit. Oleh karena itu, diagnosis penyebab gejala gastrointestinal yang mendahului masalah pernapasan pada COVID-19 mungkin diperlukan untuk meningkatkan deteksi dan pengobatan dini. Mengungkap komposisi mikrobiota dan produk metabolitnya dalam konteks

COVID-19 dapat membantu menentukan penanda baru dan membantu mengidentifikasi target terapeutik baru (1,2,3).

GEJALA GANGGUAN PENCERNAAN PADA PASIEN COVID-19

COVID-19 pada dasarnya adalah penyakit saluran pernapasan dengan komplikasi, seperti pneumonia, hipoksia, dan sindrom gangguan pernapasan akut. Namun, meningkatnya laporan dari sumber wabah COVID-19 di Cina dan data yang muncul dari situs internasional lainnya telah melaporkan bahwa ada sub-kelompok pasien COVID-19 dengan beberapa gejala gangguan pada gastrointestinal yang terjadi terutama diare, anoreksia, muntah dan mual (Gambar 1). Pada pasien COVID-19 dengan gejala gastrointestinal, diare merupakan salah satu ciri yang paling banyak ditemui bersama dengan gejala lain seperti muntah, mual, kehilangan nafsu makan dan sakit perut. Gejala diare termasuk dalam semua kohort pasien COVID-19 yang diteliti meskipun dengan persentase variabel bervariasi dari 2,0% hingga 55,0%. Demikian pula, muntah (1,0% - 12,5%) dan mual (1,0% - 27,5%) juga banyak ditemui dalam sebagian besar laporan kasus COVID-19 dengan gejala gangguan pencernaan (1,3).

Meskipun patofisiologi gejala infeksi gastrointestinal terkait COVID-19 masih belum ditemukan dengan jelas. Sebuah penelitian terhadap 206 pasien COVID-19 menemukan bahwa pasien dengan gejala pencernaan ditangani dan dirawat lebih

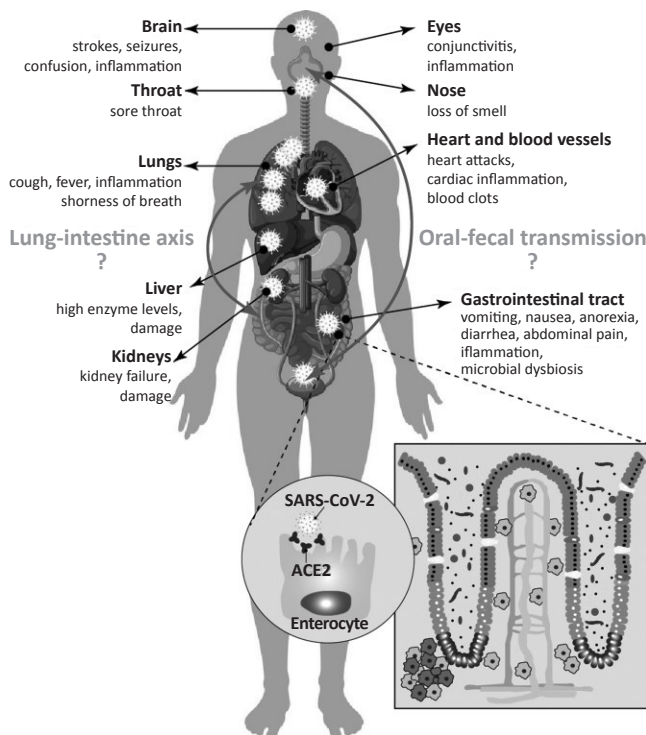
lambat dibandingkan pasien dengan gejala pernapasan saja. Selain itu, pasien dengan gejala pencernaan memiliki durasi yang lebih lama antara onset gejala dan klirens virus. Gejala infeksi gastrointestinal juga dilaporkan dengan tingkat demam yang jauh lebih tinggi sekitar 38,5°C; kelelahan, sesak napas dan sakit kepala. Semua laporan ini dengan jelas menunjukkan pentingnya memperhatikan gejala infeksi gastrointestinal dalam proses, pengobatan, dan pemulihan infeksi SARS-CoV-2, terutama untuk pasien ringan. Pasien dengan tingkat keparahan COVID-19 yang rendah dapat meningkatkan penyebaran virus corona dan tanpa disadari dapat menyebarkan virus di lingkungan dan komunitas rawat jalan (2,3).

INFLAMASI INTESTINAL DAN COVID-19

Gejala gangguan pencernaan banyak ditemukan pada pasien COVID-19, hal ini disebabkan karena mekanisme utama dari virus SARS-CoV-2 memasuki sel melalui pengikatan protein S dengan reseptor ACE2 yang diekspresikan paling banyak di organ pencernaan, sekitar 20% pada enterosit usus halus dan 5% pada sel kolon. Infeksi SARS-CoV-2 pada sel epitel menyebabkan pelepasan sitokin dan kemokin, memicu peradangan usus akut yang ditandai dengan infiltrasi neutrofil, makrofag dan sel T. Penelitian yang dilakukan Effenberger *et al* membuktikan bahwa infeksi SARS-CoV-2 pada pasien memicu respons inflamasi di usus, sebagaimana dibuktikan dengan peningkatan *fecal calprotectin* (penanda feses untuk inflamasi intestinal dan sebagian besar diekspresikan oleh neutrofil granulosit) dan respons IL-6 sistemik. Infeksi dari virus ini juga mengganggu komposisi dari mikrobiota usus sehingga dapat meningkatkan risiko disbiosis mikrobiota usus dan memicu hiper-inflamasi pada saluran pencernaan (3,4).

PENGARUH COVID-19 TERHADAP MIKROBIOTA USUS

Infeksi virus SARS-CoV-2 pertama kali menyerang sistem imun pada sel epitel paru yang menyebabkan hiper-reaksi dan meningkatkan sitokin pro-inflamasi sehingga terjadi kerusakan kekebalan dan peningkatan patogenesis virus. Respons imun yang disebabkan oleh infeksi virus ini mendorong perubahan mikrobiota usus sehingga terjadi disbiosis dan meningkatkan permeabilitas usus, yang mungkin memicu infeksi sekunder, seperti bakterial pneumonia. Tingginya tingkat sitokin pro-inflamasi yang bersirkulasi mampu mengubah mikrobiota usus, mengganggu integritas lapisan epitel usus dan juga peradangan. Peradangan usus ini menyebabkan *leaky gut* yang memungkinkan antigen bakteri dan racun masuk ke sirkulasi sistemik yang akhirnya akan memperburuk keadaan dari pasien covid-19 (2). Di lain sisi, kesehatan pencernaan dan keseimbangan mikrobiota usus juga menentukan tingkat



Gambar 1. Dampak dari infeksi virus SARS-CoV-2 di berbagai organ serta mekanisme pelekatannya pada organ pencernaan (3).

patogenesis virus di organ paru-paru, hal ini dibuktikan dengan penelitian yang dilakukan oleh Fagundes *et al* membuktikan bahwa tikus *germ-free* yang mengalami infeksi paru akut oleh *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, dan *P. aeruginosa* menunjukkan peningkatan morbiditas dan mortalitas (5). Alasan lain dari terganggunya mikrobiota usus pada pasien COVID-19 juga disebabkan karena penggunaan antibiotik. Chen *at al* menjelaskan bahwa sejumlah besar pasien di Cina menerima terapi antibiotik sebanyak 58-71% selama pasien dalam proses perawatan COVID-19 (6). Penggunaan antibiotik yang berlebih dapat menyebabkan disbiosis dan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi baru dan gangguan inflamasi. Selain itu, penggunaannya juga menyebabkan *antibiotic associated diarrhea* (AAD). AAD adalah efek samping yang sangat umum dari penggunaan antibiotik dan akibat dari ketidakseimbangan mikrobiota usus. Selain hubungan tidak langsung antara infeksi paru-paru dengan terganggunya mikrobiota usus dan pengaruh penggunaan antibiotik selama pengobatan covid-19, virus SARS-CoV-2 juga dapat mengganggu keseimbangan mikrobiota usus dengan menempel langsung pada reseptor ACE2 yang terdapat di sel epitel pencernaan dan enterosit usus halus (2,7)

PERBAIKAN KOMPOSISI MIKROBIOTA USUS UNTUK MENGATASI COVID-19

Disbiosis dari mikrobiota usus yang disebabkan oleh COVID-19 dapat ditangani salah satunya dengan mengolah komponen diet dan pemberian probiotik. Beberapa penelitian membuktikan bahwa respons imun yang optimal untuk mengendalikan infeksi SARS-CoV-2 ditentukan salah satunya oleh pola diet yang tepat. Secara umum, malnutrisi dapat mengganggu respons kekebalan tubuh dan meningkatkan kerentanan terhadap COVID-19. Pertimbangan pemenuhan komponen nutrisi dan pola diet yang tepat selama infeksi dari virus dapat meningkatkan kestabilan mikrobiota usus dan memperbesar kemungkinan kesembuhan. Beberapa jenis makanan yang tinggi serat seperti sayuran, buah-buahan, kacang-kacangan, dan *whole grain* dapat menjadi sumber prebiotik guna mendorong pertumbuhan bakteri yang berguna dalam sistem kekebalan sel-sel pencernaan. Asupan serat yang memadai telah terbukti dapat menurunkan risiko mortalitas karena infeksi dan penyakit pernapasan sebesar 20-40% dan juga menurunkan risiko *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD). Selain serat, mengkonsumsi makanan hasil fermentasi juga dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Makanan hasil fermentasi telah terbukti mengandung banyak bakteri baik seperti *Lactobacillus spp* dan *Bifidobacterium* yang dapat berfungsi sebagai agen anti-inflamasi pada organ pencernaan. Fermentasi dari bakteri ini menghasilkan produk sampingan yang disebut *short chain fatty acid* (SCFA) yang terdiri dari asetat, butirat, valerat, dan propionat. SCFA dapat berikatan pada reseptor SCFA yang terdapat pada sel imun sehingga

menekan pelepasan pro-inflamasi sitokin dan meningkatkan produksi dari anti-inflamasi sitokin seperti IL-10 dan enzim antioksidan. Selain itu, SCFA feses dapat digunakan sebagai penanda dari keseimbangan mikrobiota usus (3,7,8).

PENUTUP

Infeksi dari SARS-CoV-2 dapat mengganggu sistem pencernaan manusia, infeksi ini disebabkan karena tingginya ekspresi dari reseptor ACE2 yang mayoritas dihasilkan pada organ pencernaan, dan juga karena adanya korelasi antara *gut-lung axis*. Infeksi dari virus ini dapat mengganggu keseimbangan mikrobiota usus yang berujung pada hiper-inflamasi dan memperburuk kesehatan dari pasien COVID-19. Pemeriksaan *short chain fatty acid* sebagai hasil metabolit mikrobiota usus dapat menjadi salah satu penanda untuk mengetahui tingkat disbiosis mikrobiota usus pada pasien guna mengetahui pola diet dan suplemen probiotik yang tepat sehingga dapat mengurangi gangguan pencernaan pada pasien COVID-19.

Pemeriksaan SCFA sudah tersedia di Prodia dalam panel ProHealthy Gut yang terdiri dari profil makroskopis feses, mikroskopis feses dan SCFA (valerat, propionat, butirat, dan asetat).

Matthew Justyn

Rujukan:

1. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Translational Research*. 2020.
2. Aktas B, Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk J Biol*. 2020;44(3):265-72.
3. Zhang J, Garrett S, Sun J. Gastrointestinal symptoms, pathophysiology, and treatment in COVID-19. *Genes & Diseases*. 2020.
4. Lee J, Kopetz S, Vilar E, Shen J, Chen K, Maitra A. Relative Abundance of SARS-CoV-2 Entry Genes in the Enterocytes of the Lower Gastrointestinal Tract. *Genes*. 2020;11(6):645.
5. Fagundes CT, Amaral FA, Vieira, AT, Soares AC, Pinho V, Nicoli JR, et al. Transient TLR activation restores inflammatory response and ability to control pulmonary bacterial infection in germfree mice. *J. Immunol*. 2020; 188:1411-1420.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020; 395 (10223): 507-13.
7. Marsland B, Trompette A, Gollwitzer E. The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease. *Transatlantic Airway Conference*. 2020;12(2).
8. Archer D, Kramer D. The Use of Microbial Accessible and Fermentable Carbohydrates and/or Butyrate as Supportive Treatment for Patients With Coronavirus SARS-CoV-2 Infection. *Frontiers in Medicine*. 2020;7.

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 6/2020

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Ketua Dewan Redaksi/Penanggung Jawab

Rina Triana, M.Farm., Apt.

Anggota Dewan Redaksi

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.
Elva Aprilia Nasution, S.Farm.
Siska Darmayanti, S.Si, M.Farm.
Gianni Yosephine, S.Si, M.Farm.
Ardian Susanto, M.Farm.
Matthew Justyn, S.Si.

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Telepon: (021) 3144182 (Hunting)
Fax: (021) 3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS