

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-6 (IL-6) SERUM TERHADAP
KESINTASAN PASIEN COVID-19**

*ANALYSIS OF SERUM INTERLEUKIN-6 LEVEL AND SURVIVAL IN
COVID-19 PATIENTS*

**AGUS ALIM
C185192006**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**



**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-6 (IL-6) SERUM TERHADAP
KESINTASAN PASIEN COVID-19**

*ANALYSIS OF SERUM INTERLEUKIN-6 LEVEL AND SURVIVAL IN
COVID-19 PATIENTS*

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar
DOKTER SPESIALIS 1

Program Studi
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Disusun dan diajukan oleh

**AGUS ALIM
C185192006**

kepada



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
RAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

TESIS

ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-6 (IL-6) SERUM TERHADAP KESINTASAN PASIEN COVID-19

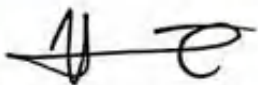
AGUS ALIM

C185192006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 17 Oktober 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

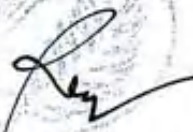
Menyetujui,

Pembimbing Utama



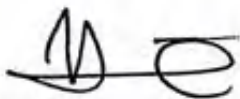
Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), M.HPE
NIP. 19720617 2000 12 2 001

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD, K-P
NIP. 19711119 2005 01 1 002

Ketua Program Studi Pulmonologi dan
Kedokteran Respirasi



Djaharuddin, Sp.P(K), M.HPE
NIP. 19720617 2000 12 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK(K)
NIP. 19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Analisis Kadar Interleukin-6 (IL-6) Serum Terhadap Kesintasan Pasien COVID-19" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), M. HPE sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD-KP sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 27 Desember 2023



AGUS ALIM

NIM : C185192006



KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT karena atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga Kami dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan sebagai salah satu syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap 1 pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Kami menyadari bahwa banyak pihak telah memberikan bantuan dan bimbingan sehingga penyusunan tesis ini akhirnya dapat diselesaikan. Oleh karena itu, Kami ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P(K), M. HPE sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada Kami dalam penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
2. Dr. dr. Erwin Arief, Sp. P(K), Sp. PD, K-P sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada Kami dalam penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.

Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kami juga sampaikan kepada Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp. P(K); Dr. dr. Sitti Nurisyah, Sp. P(K); dan dr. Edward Pandu Wiriansyah, Sp. P(K) sebagai Tim Penguji yang tidak pernah bosan dalam memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini. Perkenankan pula Kami menyampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada:

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M. A, selaku Rektor Unhas sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada Kami untuk mengikuti pendidikan di Universitas Hasanuddin, dan Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc, selaku Rektor Unhas saat ini.

rof. dr. Budu M, Ph.D, Sp.M(K), M.Med. Ed, selaku Dekan Fakultas edokteran Unhas sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada Kami untuk melanjutkan pendidikan di Program



Pendidikan Dokter Spesialis FK Unhas, dan Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH, Sp.GK(K) selaku Dekan FK Unhas saat ini.

3. dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph. D selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran Unhas sebelumnya yang telah memberikan kesempatan kepada Kami untuk melanjutkan pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp. An-KMN sebagai Manager PPDS Fakultas Kedokteran Unhas saat ini.
4. Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas sebelumnya, atas segala bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, dan dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas saat ini.
5. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K) sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas sebelumnya, atas segala arahan, bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, dan Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas saat ini.
6. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada staf pengajar Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp. P(K), Dr. dr. Harun Iskandar, Sp. P(K), Sp. PD, K-P, dr. Bulkis Natsir, Sp.P(K), dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K), dr. Hasan Nyambe, M. Biomed, Sp. P, dr. Sitti Munawwarah, Sp. P atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama Kami mengikuti pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas.



7. Staf Administrasi dan Rekan-Rekan PPDS Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
8. dr. Joko Hendarto, M. Biomed, Ph. D dan Salki Sasmita, SKM, M. Kes atas bimbingan dan analisis statistik pada penelitian Kami.
9. Orang tua dan keluarga besar yang telah memberikan dukungan moral maupun material serta teman-teman yang telah banyak membantu dalam penyelesaian tesis ini.
10. Kepada Saudara/saudari, kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat Kami tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan selama mengikuti pendidikan dan melaksanakan penelitian hingga penyusunan tesis ini, Kami ucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya.

Kami menyadari bahwa tesis ini masih banyak terdapat kekurangan di dalamnya. Oleh karena itu, Kami mengharapkan masukan, saran dan perbaikan terhadap tesis ini. Kami juga ingin mengucapkan permohonan maaf kepada semua pihak atas segala khilaf selama dalam proses pendidikan. Semoga ilmu yang Kami dapat selama proses pendidikan dapat bermanfaat terhadap sesama dan semoga Allah SWT menilainya sebagai amal ibadah di sisi-Nya. Aamiin.

Makassar, Desember 2023

Penulis



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GRAFIK	xii
DAFTAR SINGKATAN	xii
ABSTRAK	xv
<i>ABSTRACT</i>	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Hipotesis Penelitian	2
1.5 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 COVID-19	4
2.1.1 Definisi.....	4
tiologi	4
atogenesis	5
erajat Keparahan Penyakit.....	8



2.2 Interleukin-6	8
2.2.1 Struktur IL-6	8
2.2.2 Pensinyalan IL-6	9
2.3 Peran IL-6 pada COVID-19	11
2.3.1 IL-6 dan Respon Fase Akut	11
2.3.2 IL-6 dan Respon Imun Adaptif	13
2.3.2.1 IL-6 Menginduksi Proliferasi dan Diferensiasi Sel B	13
2.3.2.2 IL-6 Menginduksi Diferensiasi Sel T	15
2.3.2.3 IL-6 Menghambat Diferensiasi Sel Treg	17
2.3.3 IL-6 dan Badai Sitokin	18
2.3.4 IL-6 dan Koagulopati	23
2.3.5 IL-6, ARDS dan Kegagalan Multiorgan	26
2.3.6 Hubungan IL-6 dengan Keparahan dan Mortalitas COVID-19	30
2.4 Kerangka Teori	33
2.5 Kerangka Konsep	34
BAB III METODE PENELITIAN	35
3.1 Rancangan Penelitian	35
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	35
3.3 Populasi Penelitian	35
3.3.1 Populasi Target	35
3.3.2 Populasi Terjangkau	35
3.4 Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel	35
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	36
3.5.1 Kriteria Inklusi	36
3.5.2 Kriteria Eksklusi	36
3.5.3 Definisi Variabel	36
3.5.4 Definisi Operasional	37



3.8 Prosedur Penelitian	38
3.9 Skema Penelitian	38
3.10 Pengolahan Data	38
3.11 Analisis Data	39
3.12 Penyajian Data	40
3.13 Interpretasi Data	40
3.14 Pelaporan	40
3.15 Organisasi Penelitian	40
3.16 Etik Penelitian	40
BAB IV HASIL PENELITIAN	41
4.1 Karakteristik Pasien COVID-19	41
4.2 Kadar IL-6 pada Pasien COVID-19	43
4.3 Analisis Kesintasan	49
BAB V PEMBAHASAN	52
5.1 Karakteristik Pasien COVID-19	52
5.2 Kadar IL-6 Serum Berdasarkan Karakteristik Pasien COVID-19	56
5.3 Analisis Kesintasan Pasien COVID-19	63
5.4 Keterbatasan Penelitian	65
BAB VI RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN	67
6.1 Ringkasan	67
6.2 Kesimpulan	68
6.3 Saran	68
DAFTAR PUSTAKA	70



DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Struktur SARS CoV-2	5
2. Patogenesis COVID-19.....	6
3. Immunopatologi COVID-19.....	7
4. Mekanisme Potensial Immunopatologi yang Diinduksi SARS CoV-2.....	7
5. Struktur IL-6.....	9
6. Reseptor IL-6	10
7. Jalur Pensinyalan IL-6	10
8. Efek IL-6 Pada Inflamasi, Imunitas dan Penyakit.....	11
9. Sintesis Protein Fase Akut Melalui Mediator Inflamasi	12
10. Respon Antibodi Terhadap SARS CoV-2.....	13
11. Mekanisme <i>Neutralizing Antibody</i> pada COVID-19	14
12. Peran IL-6 dalam Diferensiasi Sel T	16
13. Peran IL-6 pada Diferensiasi Sel Treg	17
14. Mekanisme Regulasi Sel Treg pada COVID-19.....	18
15. Mekanisme SARS CoV-2 Menginduksi Hiperinflamasi	19
16. Mekanisme Molekuler dan Immunopatologi Sitokin Inflamasi pada COVID-19	21
17. Mekanisme Aktivasi Koagulasi pada COVID-19	24
18. Paru Normal dan Paru Pasien COVID-19	25
19. Perbandingan Alveolus Normal dan Alveolus pada ARDS	28
20. Sindrom Kegagalan Multiorgan pada COVID-19	29



DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Karakteristik subjek penelitian	42
2. Kadar IL-6 serum pasien COVID-19 berdasarkan jenis kelamin	43
3. Kadar IL-6 serum pasien COVID-19 berdasarkan kelompok umur	43
4. Kadar IL-6 serum pasien COVID-19 berdasarkan keluhan utama	44
5. Hasil uji <i>Post Hoc</i> kadar IL-6 serum berdasarkan keluhan utama.....	44
6. Kadar IL-6 serum pasien COVID-19 berdasarkan gambaran radiologi....	44
7. Kadar IL-6 serum pasien COVID-19 berdasarkan status oksigenasi	45
8. Hasil uji <i>Post Hoc</i> kadar IL-6 serum berdasarkan status oksigenasi.....	45
9. Kadar IL-6 serum pasien COVID-19 berdasarkan modalitas terapi oksigen	46
10. Hasil uji <i>Post Hoc</i> kadar IL-6 serum berdasarkan modalitas terapi oksigen	46
11. Kadar IL-6 serum pasien COVID-19 berdasarkan derajat keparahan penyakit	46
12. Kadar IL-6 serum pasien COVID-19 berdasarkan ruang perawatan.....	47
13. Kadar IL-6 serum pasien COVID-19 berdasarkan komplikasi	47
14. Hasil uji <i>Post Hoc</i> kadar IL-6 serum berdasarkan komplikasi.....	48
15. Kadar IL-6 serum pasien COVID-19 berdasarkan komorbid	48
16. Kadar IL-6 serum pasien COVID-19 berdasarkan status akhir pasien COVID-19.....	49
17. Risiko kematian pada pasien COVID-19	50



DAFTAR GRAFIK

Nomor urut	Halaman
1. Kurva Kaplan-Meier survival kadar IL-6 serum	50
2. Kurva ROC (<i>Receive Operating Characteristics</i>) mortalitas pasien COVID-19.....	51



DAFTAR SINGKATAN

Lambang/ singkatan	Arti dan penjelasan
α CoV	<i>Alphacoronavirus</i>
β CoV	<i>Betacoronavirus</i>
γ CoV	<i>Gammacoronavirus</i>
δ CoV	<i>Deltacoronavirus</i>
ACE2	<i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ADE	<i>Antibody Dependent Enhancement</i>
Ahr	<i>Aryl Hydrocarbon Receptor</i>
AngII	<i>Angiotensin II</i>
APTT	<i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
AREG	<i>Amphiregulin</i>
BSF-2	<i>B-Cell Stimulatory Factor 2</i>
CFR	<i>Case Fatality Rate</i>
COVID-19	<i>Corona Virus Disease-19</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
CRS	<i>Cytokine Release Syndrome</i>
CSF	<i>Colony Stimulating Factor</i>
DAMP	<i>Damage-Associated Molecular Pattern</i>
DVT	<i>Deep Vein Trombosis</i>
FDP	<i>Fibrin/ Fibrinogen Degradation Product</i>
FiO ₂	<i>Fraction of Inspired Oxygen</i>
Foxp3	<i>Forkhead Box P3</i>
G-CSF	<i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
IgA	<i>Imunoglobulin A</i>
IgG	<i>Imunoglobulin G</i>
IgM	<i>Imunoglobulin M</i>
IP-10	<i>Inducible Protein-10</i>
IL-1 β	<i>Interleukin-1β</i>
IL-1	<i>Interleukin-1</i>
IL-2	<i>Interleukin-2</i>
IL-4	<i>Interleukin-4</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IL-7	<i>Interleukin-7</i>
IL-8	<i>Interleukin-8</i>
IL-10	<i>Interleukin-10</i>
IL-11	<i>Interleukin-11</i>
IL-17	<i>Interleukin-17</i>
IL-18	<i>Interleukin-18</i>
IL-21	<i>Interleukin-21</i>
IL-22	<i>Interleukin-22</i>
IL-6R	<i>Interleukin-6 Receptor</i>
	<i>Interferon-γ</i>
	<i>Interferon Regulatory Factor-3</i>
	<i>Janus Kinase 1</i>
	<i>Janus Kinase 2</i>
	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>



mbIL-6R	<i>Membrane-bound IL-6 Receptor</i>
MCP-1	<i>Monocyte Chemotactic Protein-1</i>
MDA	<i>Melanoma Differentiation-Associated Protein</i>
MIP-1 α	<i>Macrophage Inflammatory Protein 1α</i>
MODS	<i>Multiorgan Dysfunction Syndrome</i>
MMP-9	<i>Metalloproteinase-9</i>
NET	<i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
NFATc2	<i>Nuclear Factor of Activated T Cells 2</i>
NF- κ B	<i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NLRP3	<i>Pyrin Domain-Containing Protein 3</i>
NO	<i>Nitric Oxide</i>
PAF	<i>Platelet-Activating Factor</i>
PAMP	<i>Pathogen-Associated Molecular Pattern</i>
PI3K	<i>Phosphatidylinositol 3-Kinase</i>
PT	<i>Prothrombin Time</i>
PRR	<i>Pattern Recognition Receptor</i>
RAAS	<i>Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i>
RIG-I	<i>Retinoic Acid-Inducible Receptor-I</i>
ROR α	<i>Retinoid Related Orphan Receptor α</i>
ROR γ t	<i>Retinoid Related Orphan Receptor γt</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
SAA	<i>Serum Amyloid A</i>
SARS CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
sIL-6R	<i>Soluble IL-6 Receptor</i>
SOCS1	<i>Silencer of Cytokine Signalling 1</i>
SpO ₂	<i>Saturation of Peripheral Oxygen</i>
STAT1	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription 1</i>
STAT3	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
STAT5	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription 5</i>
TGF- β	<i>Tumor Growth Factor-β</i>
TLR3	<i>Toll Like Receptor 3</i>
TLR7	<i>Toll Like Receptor 7</i>
TLR8	<i>Toll Like Receptor 8</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TRAIL	<i>TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand</i>
Tyk2	<i>Tyrosine Kinase 2</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>



ABSTRAK

Nama : Agus Alim
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Judul : Analisis Kadar Interleukin-6 (IL-6) Serum Terhadap Kesintasan Pasien COVID-19

Latar Belakang: Sejak pertama kali teridentifikasi di Kota Wuhan hingga 24 November 2021, SARS CoV-2 dengan cepat menginfeksi manusia di seluruh dunia dengan angka kematian yang cukup tinggi, termasuk Indonesia. Pada kasus COVID-19 derajat berat-kritis, seringkali disertai suatu sindrom yang disebut *cytokine storm*. Sindrom ini utamanya dimediasi oleh interleukin-6 (IL-6) yang berkorelasi dengan derajat keparahan penyakit dan mortalitas pasien COVID-19. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan korelasi kadar IL-6 terhadap kesintasan dan kadar IL-6 sebagai prediktor kematian pada pasien COVID-19.

Metode: Sebuah studi kohort retrospektif pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo mulai Januari 2020 hingga Mei 2022. Data karakteristik sosiodemografi dan klinis pasien dikumpulkan dari rekam medis pasien rawat inap secara retrospektif. Analisis data menggunakan kurva survival Kaplan Meier dan regresi cox untuk memperkirakan probabilitas kelangsungan hidup dan menentukan prediktor kematian pasien COVID-19.

Hasil: Sebanyak 111 pasien COVID-19 dianalisis pada penelitian ini. Kadar IL-6 serum secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang meninggal. Korelasi yang bermakna signifikan antara kadar IL-6 dengan jenis kelamin, gejala klinis, derajat penyakit, status oksigenasi, modalitas terapi oksigen, ruang perawatan dan komplikasi ($p < 0,05$). Pasien yang memiliki kadar IL-6 yang meningkat memiliki risiko 2,985 kali lebih tinggi mengalami kematian. Setengah pasien COVID-19 yang memiliki kadar IL-6 yang meningkat mengalami kematian dalam 13 hari. Nilai *cut-off* kadar IL-6 serum yaitu 53,57 pg/mL dapat menjadi prediktor kematian pasien COVID-19 dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.

Kesimpulan: Kadar IL-6 serum berkorelasi terhadap kesintasan dan dapat menjadi prediktor kematian pasien COVID-19.

Kata Kunci: Interleukin-6, COVID-19, Kesintasan



ABSTRACT

Nama : Agus Alim
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Judul : *Analysis of Serum Interleukin-6 Level and Survival in Covid-19 Patients*

Background: Since being first identified in the city of Wuhan until November 24, 2021, SARS-CoV-2 rapidly infected humans worldwide, leading to a significant mortality rate, including in Indonesia. Severe-critical cases of COVID-19 are often accompanied by a syndrome called cytokine storm. This syndrome is primarily mediated by interleukin-6 (IL-6), which correlates with the severity and mortality rates in COVID-19 patients. The aim of this study is to determine the correlation between IL-6 levels and survival, and to assess the role of IL-6 levels as predictors of mortality in COVID-19 patients.

Method: Method: A retrospective cohort study was conducted on COVID-19 patients who were admitted to Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital from January 2020 to May 2022. Sociodemographic and clinical characteristic data of the patients were collected retrospectively from their medical records. Data analysis was performed using Kaplan-Meier survival curves and Cox regression to estimate the probabilities of survival and identify predictors of mortality in COVID-19 patients.

Results: A total of 111 COVID-19 patients were analyzed in this study. Serum IL-6 levels were significantly higher in patients who died. There was a significant correlation between IL-6 levels and gender, clinical symptoms, disease severity, oxygenation status, oxygen therapy modalities, ward type, and complications ($p < 0.05$). Patients with elevated IL-6 levels had a 2.985 times higher risk of mortality. Half of the COVID-19 patients who had elevated IL-6 levels died within 13 days. The cut-off value for serum IL-6 levels, which was 53.57 pg/mL, could serve as a high-sensitivity and high-specificity predictor of mortality in COVID-19 patients.

Conclusion: Serum IL-6 levels correlate with survival and can serve as predictors of mortality in COVID-19 patients.

Keywords: Interleukin-6, COVID-19, Survival.



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kasus COVID-19 pertama kali dilaporkan di Tiongkok pada 31 Desember 2019 dan kasus tersebut berjumlah 44 pasien dalam 3 hari dan terus bertambah hingga jutaan kasus. Sejak pertama kali teridentifikasi di Kota Wuhan hingga 24 November 2021, Virus Corona telah menginfeksi 258.164.425 orang di seluruh dunia dengan jumlah kematian sebanyak 5.166.192 (*case fatality rate* 2,0%). Kasus COVID-19 pertama di Indonesia diumumkan pada tanggal 2 Maret 2020 atau sekitar 4 bulan setelah kasus pertama di Cina. Kasus pertama di Indonesia pada bulan Maret 2020 sebanyak 2 kasus dan setelahnya pada tanggal 6 Maret ditemukan kembali 2 kasus.¹⁻³

Sebagai *new emerging disease*, manifestasi klinis COVID-19 sangat bervariasi mulai tidak ada gejala apapun, batuk ringan, pneumonia, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) hingga kematian.^{4,5} Derajat keparahan COVID-19 juga sangat bervariasi, sekitar 80% kasus bergejala ringan-sedang dan sekitar 5% atau lebih dengan derajat berat-kritis dan memerlukan perawatan ICU dengan tingkat mortalitas 1-2%. Pada awal pandemi, *case fatality rate* (CFR) di China adalah 2%, tetapi pada 5 Maret 2020 meningkat menjadi 3,7%. Penelitian yang sama melaporkan CFR di Korea Selatan pada Maret 2020 sebesar 0,6%. CFR COVID-19 di Italia, Spanyol, dan Prancis telah dilaporkan masing-masing sebesar 9,26%, 6,16% dan 4,21%. Sedangkan berdasarkan data Kementerian Kesehatan RI melaporkan sebanyak 4.254.443 orang terkonfirmasi COVID-19 di Indonesia dengan angka kematian sebanyak 143.766 kasus (CFR: 3,4%).^{2,6,7}

Beberapa pasien COVID-19 yang disertai *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) menunjukkan bahwa sitokin pro-inflamasi yang diinduksi oleh virus (termasuk interleukin-6) menyebabkan keadaan hiperinflamasi dan ilasi pada tahap akhir penyakit. Temuan tersebut diperkuat dalam penelitian bahwa peningkatan interleukin-6 adalah prediktor kematian COVID-19.^{3,8,9} Pada kasus COVID-19 derajat berat, seringkali disertai



suatu sindrom yang dikenal sebagai *cytokine storm* atau istilah lain *cytokine release syndrome* (CRS). Sindrom ini utamanya dimediasi oleh interleukin-6 (IL-6) yang berperan dalam meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien COVID-19.^{6,10} Pasien COVID-19 yang memiliki nilai interleukin-6 yang tinggi berkorelasi dengan keparahan penyakit, kegagalan multiorgan, dan kematian pasien COVID-19.^{5,11} Namun, penelitian tentang kadar IL-6 serum sebagai faktor prognostik terhadap kesintasan pada pasien COVID-19 di Indonesia masih terbatas, terutama di Indonesia Timur sehingga mendorong penulis untuk melakukan penelitian IL-6 serum pada pasien COVID-19.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat ditetapkan rumusan masalah penelitian yaitu apakah terdapat hubungan kadar interleukin-6 (IL-6) serum terhadap kesintasan pada pasien COVID-19.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh kadar interleukin-6 (IL-6) terhadap kesintasan pada pasien COVID-19.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar IL-6 serum pada pasien COVID-19.
2. Mengetahui kesintasan pada pasien COVID-19.
3. Mengetahui hubungan antara kadar IL-6 serum terhadap kesintasan pada pasien COVID-19.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah peningkatan kadar IL-6 akan menurunkan kesintasan pada pasien COVID-19.



1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Pendidikan

Hasil penelitian tentang analisis kadar IL-6 serum terhadap kesintasan pasien COVID-19 ini, diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam khasanah ilmiah dalam dunia pendidikan mengenai peran IL-6 sebagai prediktor kematian pasien COVID-19.

1.5.2. Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan khasanah rujukan ilmiah bagi penelitian selanjutnya tentang peran IL-6 sebagai prediktor kematian pasien COVID-19.

1.5.3. Pelayanan/ Pengabdian Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan memberikan manfaat bagi masyarakat, terutama bagi pasien COVID-19 dan praktisi kesehatan dalam rangka menurunkan angka mortalitas pasien COVID-19 sehingga dapat meningkatkan derajat kesehatan masyarakat di masa yang akan datang.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. COVID-19

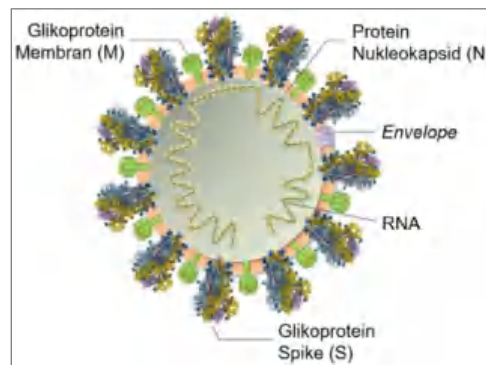
2.1.1. Definisi

COVID-19 adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS CoV-2). COVID-19 ditularkan melalui inhalasi atau kontak dengan droplet yang terinfeksi dan masa inkubasi penyakit ini berkisar antara 2 sampai 14 hari. Gejalanya yaitu demam, batuk, kelelahan (fatigue), sakit kepala, mialgia, nyeri tenggorokan, pilek/ hidung tersumbat, anosmia (hilangnya kemampuan indera penciuman), ageusia (hilangnya kemampuan indera perasa), sesak nafas, anoreksia/ mual/ muntah, diare, dan penurunan kesadaran.¹

2.1.2. Etiologi

COVID-19 disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS CoV-2) yang merupakan virus RNA rantai tunggal (*single-stranded RNA*) yang termasuk dalam keluarga *Coronaviridae*. Berdasarkan genom dan filogenetik, coronavirus telah diklasifikasikan ke dalam subfamili *Coronavirinae* yang terdiri dari *Alphacoronavirus* (α CoV), *Betacoronavirus* (β CoV), *Gammacoronavirus* (γ CoV) dan *Deltacoronavirus* (δ CoV). Pemeriksaan mikroskop elektron mengungkapkan morfologi spesifik coronavirus dari SARS CoV-2 berukuran 70-90 nm. SARS-CoV-2 terdiri dari protein pada permukaan sel, yaitu glikoprotein spike (S) yang memediasi interaksi dengan reseptor ACE2, glikoprotein membran (M) dan *envelope* (E) yang tertanam dalam lapisan lipid ganda yang meng kapsulasi nukleokapsid heliks yang terdiri dari RNA virus.¹²





Gambar 1. Struktur SARS CoV-2

Dikutip dari (12)

2.1.3. Patogenesis

Saat SARS COV-2 masuk melalui reseptor *angiotensin converting enzyme-2* (ACE-2) di permukaan membran sel, maka SARS COV-2 akan menginfeksi berbagai sel, termasuk sel epitel alveolar, sel endotel vaskular, dan sel makrofag alveolar. Setelah SARS CoV-2 masuk, maka virus ini akan terdeteksi oleh sensor imun bawaan yang berada pada sitosol, serta *toll-like receptors* (TLR) endosom yang memberi sinyal untuk menghasilkan interferon tipe I/ III dan mediator proinflamasi. Kadar sitokin/ kemokin proinflamasi yang tinggi akan menyebabkan kerusakan jaringan destruktif dan selanjutnya akan menyebabkan perekrutan sel imun (makrofag dan neutrofil).¹³

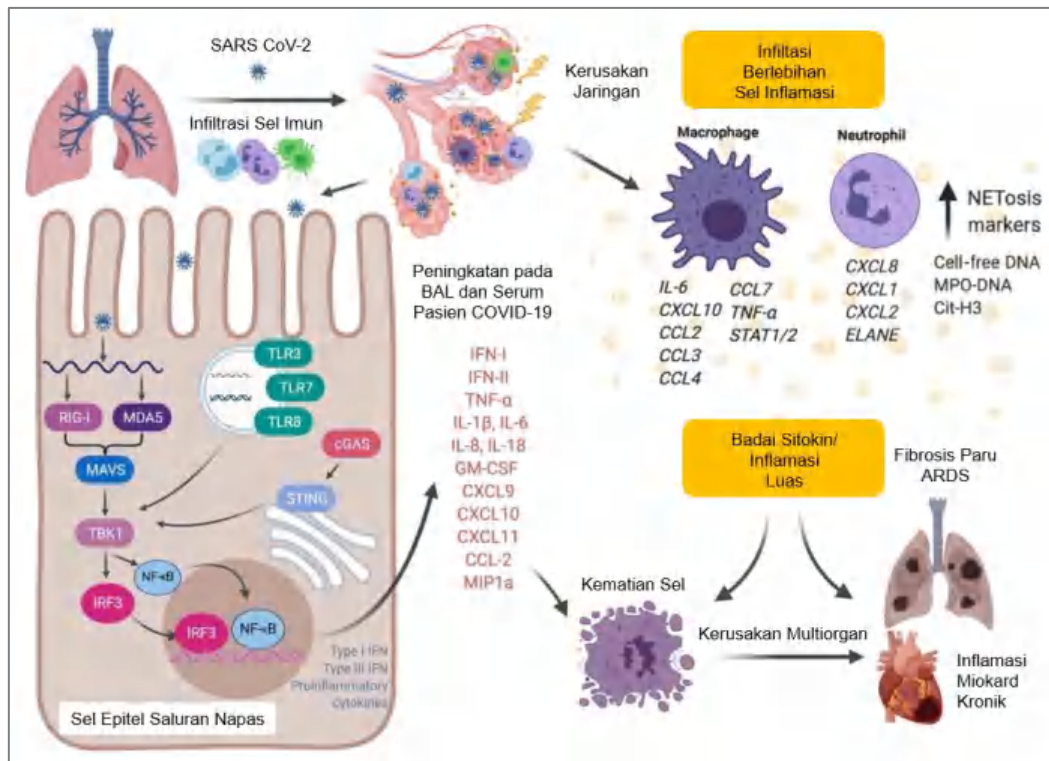
Kerusakan pada endotel kapiler paru dan epitel alveolar akan menyebabkan edema paru, gangguan pertukaran gas, hipoksia dan kegagalan pernapasan/ organ. Proses inflamasi akan menginduksi sel endotel untuk meningkatkan molekul adhesi leukosit sehingga menyebabkan akumulasi sel-sel imun yang juga dapat berkontribusi pada kegagalan pernapasan secara progresif. Hiperinflamasi di paru akan menginduksi perubahan transkripsi pada makrofag dan neutrofil yang menyebabkan kerusakan jaringan terjadi secara terus-menerus yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan paru yang ireversibel. Inflamasi sistemik juga akan menginduksi sekuele jangka panjang pada jantung.¹³

Respon imun terhadap infeksi SARS-CoV diinduksi oleh sistem imun

Sistem imun ini akan mengenali patogen dan menginduksi produksi oinflamasi untuk memicu respon imun dan selanjutnya akan menginduksi stem imun adaptif yang terdiri dari sel T yang dapat langsung membunuh



sel yang terinfeksi virus dan sel B yang menghasilkan antibodi spesifik terhadap patogen. Sitokin diproduksi selama respon imun dan selanjutnya akan menarik sel proinflamasi (makrofag dan neutrofil) ke tempat infeksi untuk menginduksi respon inflamasi. Meskipun respon ini sangat penting untuk pembersihan virus, sel tersebut juga dapat merusak jaringan yang normal.¹⁴

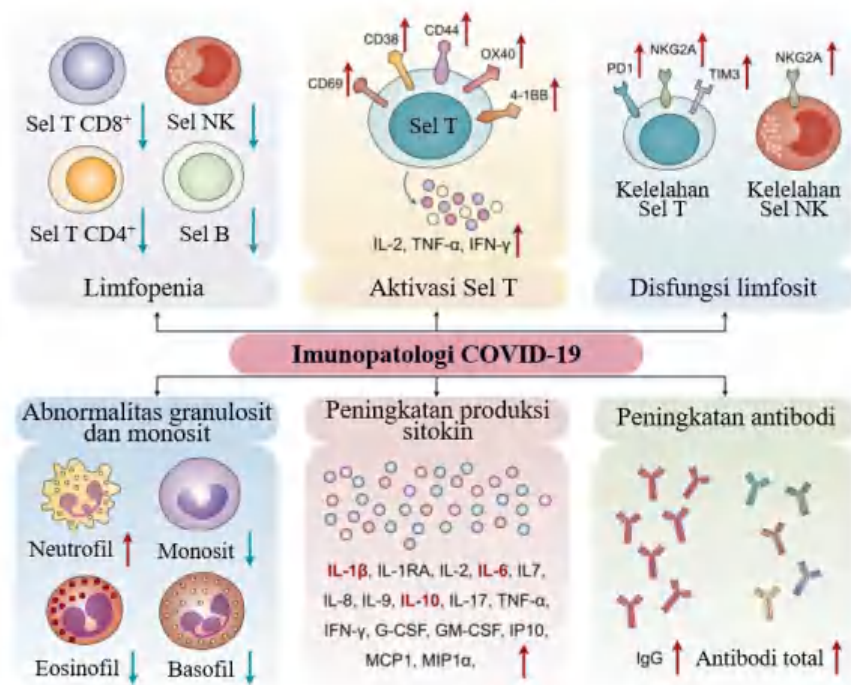


Gambar 2. Patogenesis COVID-19

Dikutip dari (13)

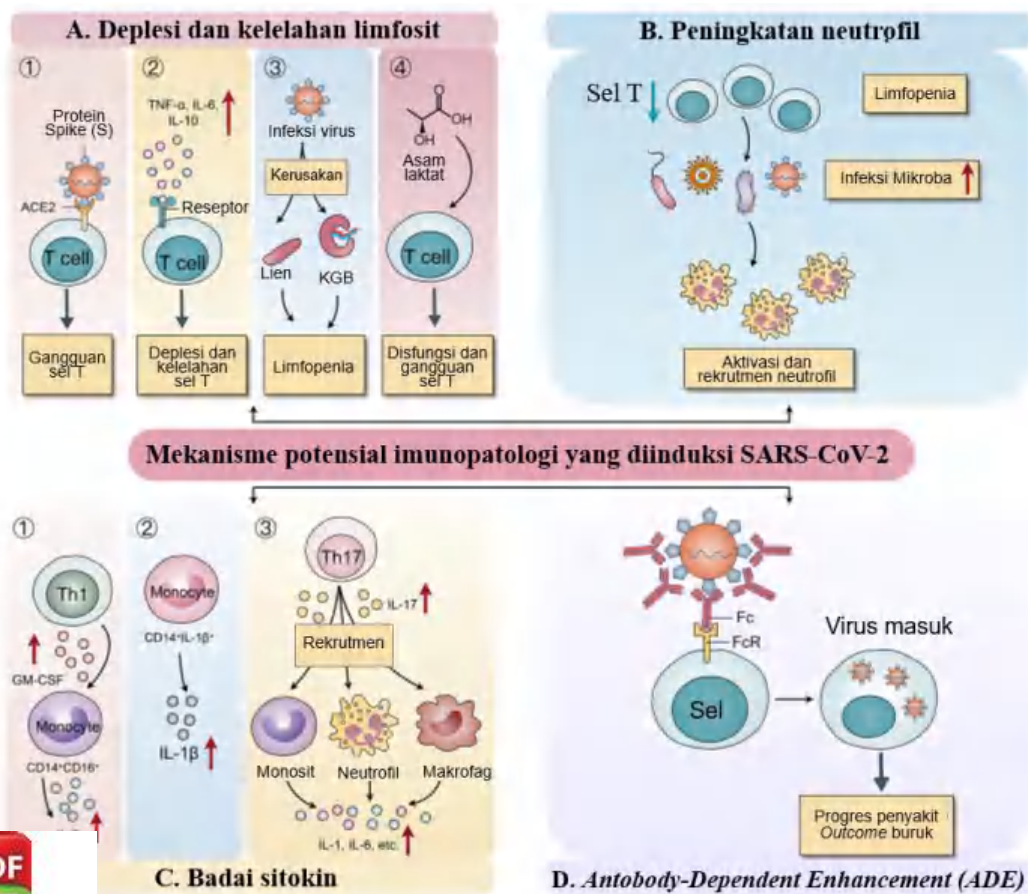
SARS CoV-2 menyebabkan gangguan sistem imun dan respon inflamasi yang tidak terkontrol pada pasien COVID-19 derajat berat dan kritis. Pada pasien COVID-19 derajat berat dan kritis memberikan gambaran limfopenia, aktivasi dan disfungsi limfosit, kelainan granulosit dan monosit, kadar sitokin yang tinggi, peningkatan imunoglobulin G (IgG) dan antibodi total. Limfopenia adalah ciri utama pasien COVID-19, terutama pada kasus yang berat. Selain itu, pada COVID-19 derajat berat juga menunjukkan penurunan jumlah sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, sel NK dan sel B yang signifikan. Jumlah neutrofil secara signifikan lebih tinggi pada derajat berat, sedangkan jumlah eosinofil, basofil, dan monosit berkurang. Peningkatan produksi sitokin (IL-1β, IL-6, dan IL-10) adalah karakteristik utama COVID-19 derajat berat.¹⁴





Gambar 3. Imunopatologi COVID-19

Dikutip dari (14)



Gambar 4. Mekanisme Potensial Imunopatologi yang Diinduksi SARS-CoV-2

Dikutip dari (14)



2.1.4. Derajat Keparahan Penyakit

Berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 dibedakan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis.¹

1. Tanpa gejala

Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala.

2. Ringan

Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, *fatigue*, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, penghidu (anosmia) atau hilang pengecapan (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Pasien usia tua dan *immunocompromised* gejala atipikal seperti *fatigue*, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam. Status oksigenasi: $SpO_2 > 95\%$ dengan udara ruangan.

3. Sedang

Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk $SpO_2 \geq 93\%$ dengan udara ruangan.

4. Berat/ Pneumonia Berat

Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) **ditambah satu dari**: frekuensi napas > 30 x/menit, distres pernapasan berat, atau $SpO_2 < 93\%$ pada udara ruangan.

5. Kritis

Pasien dengan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis, atau kondisi lainnya yang membutuhkan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopresor.

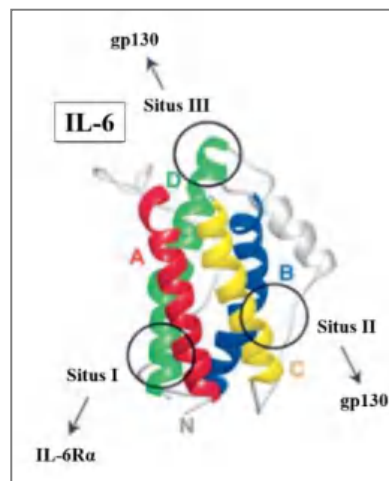
2.2. Interleukin-6

2.2.1 Struktur IL-6



Interleukin-6 (IL-6) adalah protein glikosilasi yang larut dan memiliki efek dalam proses inflamasi, respon imun dan hematopoiesis. IL-6 pada

manusia terdiri dari 212 asam amino dan gen pembentuknya terletak pada kromosom 7p21. IL-6 adalah protein glikosilasi berukuran 21–28 kDa dan memiliki karakteristik struktur ikatan empat heliks yang khas untuk semua tipe sitokin IL-6, terdiri dari empat heliks α panjang (A, B, C, D). Struktur IL-6 secara skematis dapat dilihat pada gambar 8 di bawah ini. IL-6 memiliki tiga situs pengikat reseptor berbeda yang disebut sebagai situs 1 (bersinggungan dengan IL-6R), situs 2 (bersinggungan dengan gp130 antara domain 2 dan domain 3), dan situs 3 (bersinggungan dengan domain 1 atau domain mirip Ig dari gp130).^{15–17}



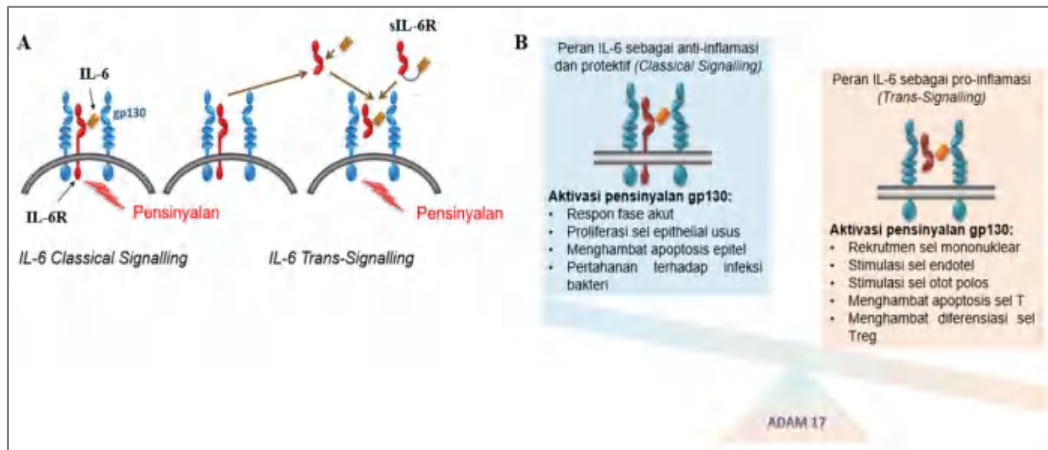
Gambar 5. Struktur IL-6

Dikutip dari (16)

2.2.2 Pensinyalan IL-6

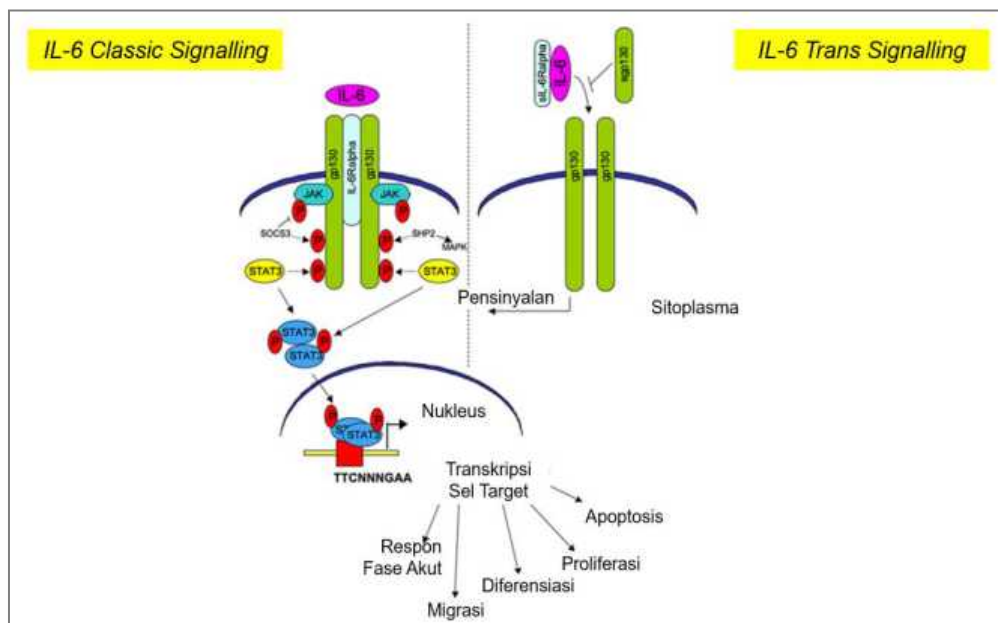
Saat ini telah dilaporkan bahwa pensinyalan IL-6 melalui jalur *IL-6 classical signalling* dan *IL-6 trans-signalling*. Kompleks reseptor yang memediasi aktivitas biologis IL-6 terdiri dari glikoprotein transmembran tipe I yang disebut IL-6R (juga disebut CD126 atau gp80) dan protein transduser sinyal transmembran tipe I (CD130 atau gp130). Pada sel target, IL-6 akan berikatan dengan reseptor IL-6 α -non-pensinyalan yang terikat membran (*membrane-bound IL-6 Receptor/ mbIL-6R*). Kompleks IL-6 dan IL-6R ini kemudian mengikat dua molekul gp130 dan mengarah pada proses transduksi sinyal IL-6, yang meliputi aktivasi jalur transduksi sinyal *Janus Kinase (JAK)/ Signal Transducer and Activator of transcription (STAT)*, *Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)*, dan *phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)*.¹⁵





Gambar 6. Reseptor IL-6. A. Jalur Pensinyalan IL-6. B. Keseimbangan Peran IL-6 Sebagai Anti-inflamasi dan Pro-inflamasi

Dikutip dari (18)



Gambar 7. Jalur Pensinyalan IL-6

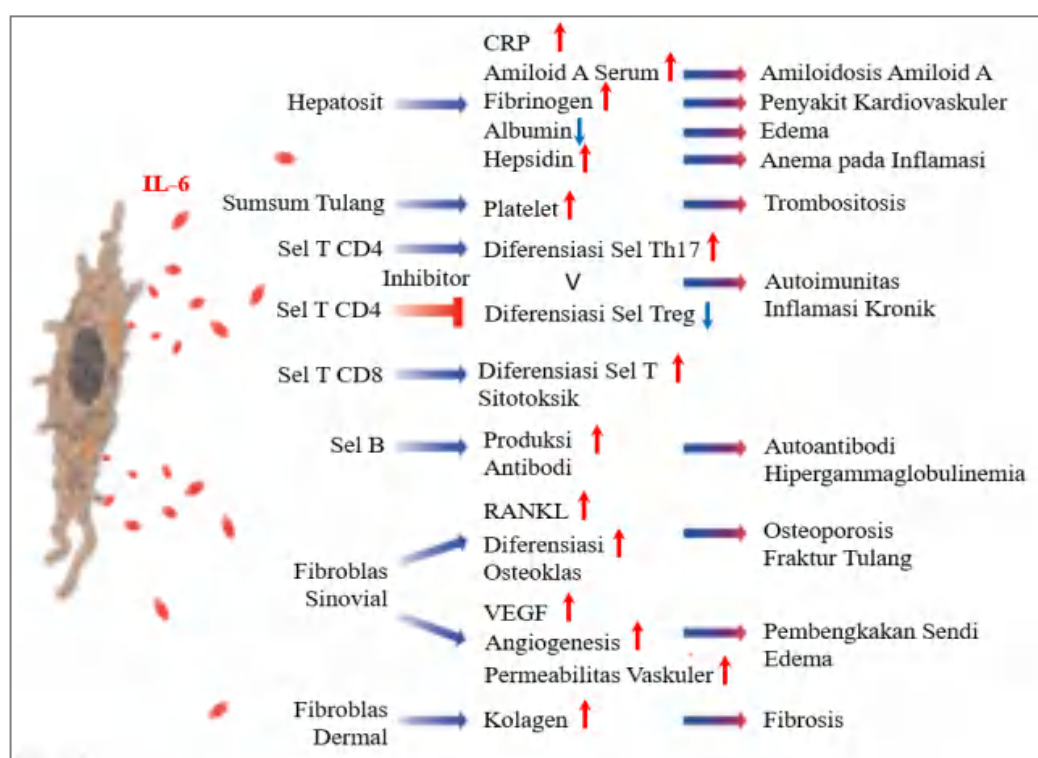
Dikutip dari (19)

Pada jalur pensinyalan klasik (*classical signalling*), IL-6 mengaktifkan sel dengan terlebih dahulu mengikat reseptor α non-pensinyalan (IL-6R; CD126), setelah proses dimerisasi dengan glikoprotein subunit reseptor β (gp130; CD130), selanjutnya mengktivasi reseptor terkait kinase dalam sel, termasuk Janus kinase k2) dan tirosin kinase 2 (Tyk2) serta faktor transkripsi *signal transducer of transcription* (STAT) yaitu STAT1 dan STAT3 yang pada akhirnya ke daerah promotor dari gen responsif. Jalur pensinyalan reseptor IL-6



klasik mengontrol beberapa proses peradangan yang penting (misalnya respon fase akut dan pembentukan sel T efektor CD4).²⁰

Pada *trans-signalling* diperantarai oleh reseptor IL-6 yang dapat larut (*soluble IL-6 Receptor/ sIL-6R*) yang membentuk kompleks dengan IL-6. Pada individu sehat, konsentrasi sIL-6R yang bersirkulasi adalah 25–35 ng/ mL. Namun pada penyakit, konsentrasi sIL-6R dapat meningkat sebanyak dua sampai tiga kali lipat, dan berbagai mediator inflamasi telah terbukti mencetuskan pelepasan aktif IL-6R dari permukaan neutrofil, sel monosit, limfosit, dan hepatosit. Pensinyalan IL-6 ini juga memainkan peran penting dalam kelangsungan homeostasis dan sistem kekebalan.²⁰



Gambar 8. Efek IL-6 Pada Inflamasi, Imunitas dan Penyakit
Dikutip dari (17)

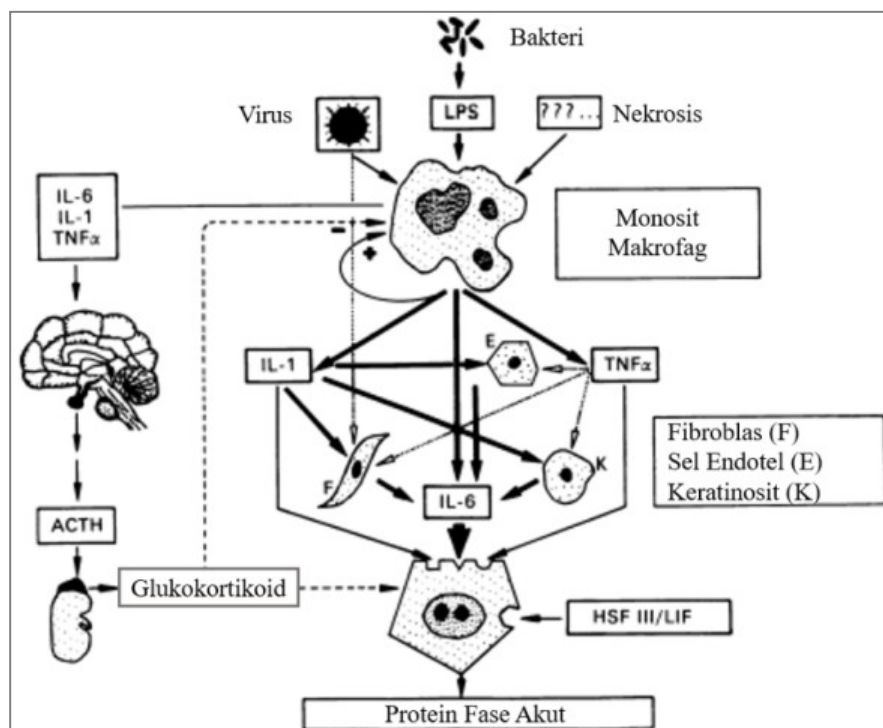
2.3 Peran IL-6 pada COVID-19

2.3.1 IL-6 dan Respon Fase Akut



espon fase akut adalah reaksi sistemik berupa perubahan homeostasis gangguan lokal atau sistemik yang disebabkan oleh infeksi, cedera trauma atau pembedahan, pertumbuhan neoplastik atau gangguan

imunologis. Pada jaringan yang mengalami invasi mikroorganisme dan cedera jaringan, maka terjadi sejumlah respon dari jaringan yaitu pelepasan sitokin pro-inflamasi, pengaktifan sistem vaskular dan sel-sel inflamasi. Respon fase akut berhubungan dengan produksi sitokin dan mediator inflamasi lainnya yang lebih banyak yang berdifusi ke kompartemen cairan ekstraseluler dan beredar dalam darah.^{21,22}



Gambar 9. Sintesis Protein Fase Akut Melalui Mediator Inflamasi
Dikutip dari (21)

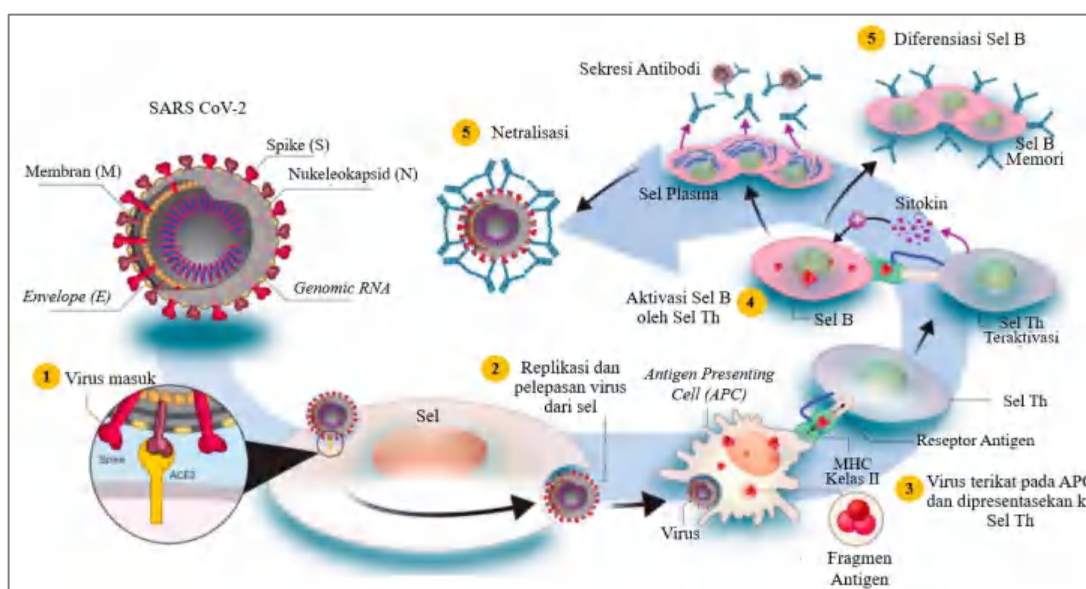
TNF- α , IL-1 dan IL-6 memainkan peran kunci dalam sintesis berbagai protein fase akut. IL-6 adalah mediator utama untuk sekresi sebagian besar protein fase akut. Beberapa protein fase akut berperan sebagai opsonin dalam fagositosis mikroorganisme, mengaktifkan komplemen, memodulasi respon imun, dan menetralkan enzim proteolitik.²² Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada pasien COVID-19 derajat berat menunjukkan kadar CRP, fibrinogen, ferritin, dan SAA meningkat sedangkan kadar C3, C4, zinc, dan albumin menurun. Hal ini dapat menunjukkan bahwa perubahan signifikan kadar protein fase akut berhubungan dengan derajat keparahan pasien COVID-19. Sehingga kadar protein fase akut dapat menjadi biomarker untuk mengidentifikasi perkembangan penyakit dan prognosis pasien COVID-19.²³⁻²⁷



2.3.2 IL-6 dan Respon Imun Adaptif

2.3.2.1 IL-6 Menginduksi Proliferasi dan Diferensiasi Sel B

Peningkatan kadar IgM pada tahap awal sedangkan peningkatan kadar IgG pada stadium lanjut. Peningkatan kadar IgM dan IgG berhubungan erat dengan keparahan penyakit, menunjukkan penanda sederhana untuk membedakan antara kasus berat dan tidak berat. Selain itu, hal ini menunjukkan bahwa respon antibodi mungkin terkait dengan kerusakan organ sekunder yang dimediasi antibodi. Studi lain juga menunjukkan bahwa <40% pasien memiliki antibodi dalam 7 hari pertama, kemudian meningkat dengan cepat hingga 100% pada hari ke 15 setelah onset. Titer antibodi total yang lebih tinggi secara independen berhubungan dengan gejala klinis yang lebih berat pada pasien dengan COVID-19. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa aktivasi dan proliferasi sel B pada pasien dengan COVID-19, terutama pada kasus yang berat, berhubungan dengan *outcome* yang buruk.^{28–30}



Gambar 10. Respon Antibodi Terhadap SARS CoV-2

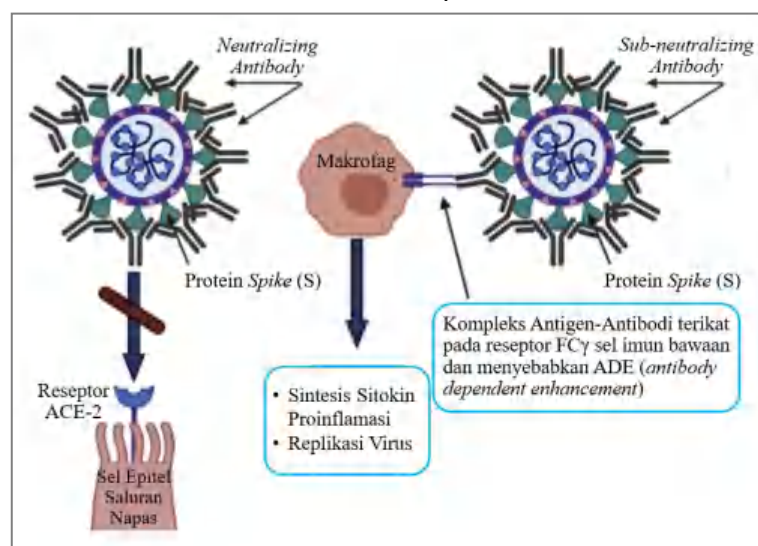
Dikutip dari (31)



-6 berperan dalam proliferasi dan diferensiasi sel B. IL-6 memainkan penting dalam diferensiasi terminal sel B menjadi sel yang mensekresi globulin. Sel B yang teraktivasi akan berproliferasi dan berdiferensiasi

menjadi sel plasma atau sel B memori dengan reseptor pengikat afinitas tinggi untuk antigen SARS CoV-2. Sel plasma melepaskan reseptor spesifik SARS CoV-2 dalam bentuk antibodi IgM, IgG, atau IgA. Netralisasi yang dimediasi antibodi terjadi ketika antibodi spesifik SARS CoV-2 mengikat antigen virus dan mencegah interaksi dan masuknya virus ke dalam sel inang. IL-6 tidak bekerja pada sel B istirahat, karena sel ini tidak mengekspresikan reseptor IL-6. Meskipun sel B yang teraktivasi mengekspresikan reseptor IL-6 dan merespon terhadap IL-6 dengan memproduksi dan mensekresi antibodi, namun IL-6 tidak melakukan aktivitas pemacu pertumbuhan pada sel-sel ini.^{31–33}

Pada awalnya, fungsi IL-6 yang berbeda dan diberi nama yang berbeda berdasarkan aktivitas biologisnya. Misalnya, IL-6 disebut sebagai *B-cell stimulatory factor 2* (BSF-2) didasarkan pada kemampuannya untuk menginduksi diferensiasi sel B yang teraktivasi menjadi sel penghasil antibodi. Peran sel B pada berbagai penyakit melalui mekanisme yang bergantung pada antibodi dan tidak bergantung pada antibodi. Peran sel B yang tidak tergantung pada antibodi yaitu pembentukan sitokin inflamasi seperti IFN- γ , IL-6, GM-CSF dan TNF- α . *Neutralizing antibody* dapat menghentikan replikasi virus dengan menghalangi pengikatan reseptor, mencegah fusi pada dinding sel inang, atau mencegah pelepasan virus setelah berada di dalam sitoplasma.^{17,34,35}



Gambar 11. Mekanisme *Neutralizing Antibody* pada COVID-19

Dikutip dari (34)



Neutralizing antibody mencegah protein spike SARS CoV-2 terikat pada ACE-2 sehingga menghambat masuknya virus ke dalam sel. Kompleks ng terdiri dari antigen virus dan *sub-neutralizing antibody* dapat

mengaktifkan reseptor Fc γ pada sel imun bawaan (misalnya makrofag) di paru dan memicu respon inflamasi berlebihan melalui sintesis sitokin proinflamasi yang dapat menyebabkan cedera paru akut melalui *antibody dependent enhancement* (ADE). Sehingga peran lain dari antibodi yaitu menginduksi kerusakan jaringan melalui aktivasi makrofag pada COVID-19. Selain itu, virus yang terikat pada antibodi dapat diinternalisasi melalui reseptor Fc γ dan meningkatkan replikasi virus.^{17,34,35}

2.3.2.2 IL-6 Menginduksi Diferensiasi Sel T

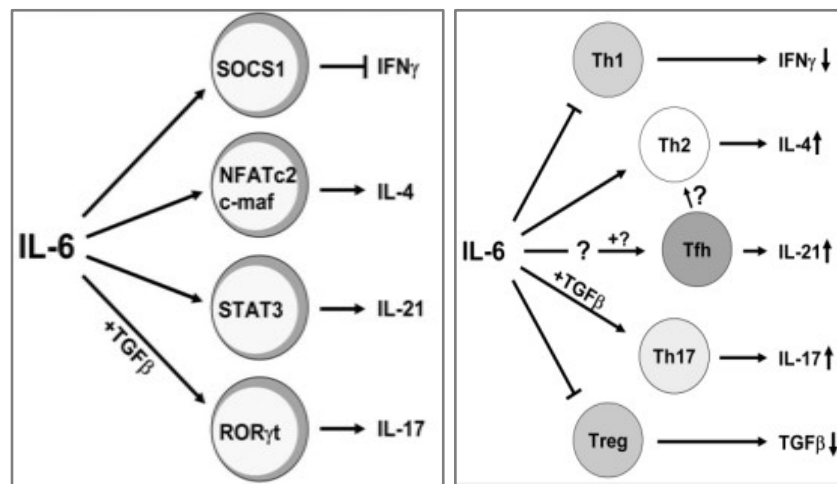
Sel T CD4⁺ adalah regulator penting pada respon imun dan inflamasi. IL-6 dapat menginduksi diferensiasi sel T CD4⁺ dan berperan sebagai anti-apoptosis sehingga memperpanjang kelangsungan hidup sel T CD4⁺ dengan cara mempertahankan ekspresi Bcl-2. Sel T CD4⁺ dapat berdiferensiasi menjadi berbagai subset, seperti Th1, Th2, Th17 dan Tfh. Berbeda dengan sel T CD4⁺, pengetahuan tentang efek potensial IL-6 pada sel T CD8⁺ masih sangat terbatas. IL-6 menginduksi diferensiasi subset sel T CD8⁺ naif yang mengekspresikan IL-6R menjadi sel T CD8⁺ efektor yang ditandai dengan produksi IL-21 yang tinggi dan IFN- γ yang rendah. Jadi, meskipun IL-6 menginduksi produksi IL-21 melalui aktivasi STAT3, IL-6 juga memiliki efek negatif terhadap ekspresi IFN- γ pada sel T CD8⁺.^{36,37}

Sel T CD8⁺ adalah penghasil IFN- γ yang tinggi dan juga berperan sebagai sel sitotoksik melalui produksi granzim dan perforin, dua fungsi utama sel T CD8⁺ untuk melindungi terhadap infeksi virus. IL-6 dan kombinasi dengan beberapa sitokin lain berkontribusi pada diferensiasi sel CD8⁺ Tc17. Penelitian menunjukkan bahwa sel T CD8⁺ pada tikus dapat mempromosikan produksi IgG oleh sel B. Sel T CD8⁺ yang memproduksi IL-4 juga dapat menginduksi produksi antibodi sel B. Selain itu, IL-6 menginduksi diferensiasi sel T CD8⁺ menjadi sel penghasil IL-21 yang dapat menginduksi sel B untuk meningkatkan produksi antibodi.³⁷

Beberapa penelitian melaporkan bahwa IL-6 dan TGF- β menginduksi diferensiasi sel T naif menjadi sel Th17. Selain itu, IL-21 dan TGF- β juga dapat menginisiasi diferensiasi Th17. Kombinasi IL-6 dan TGF- β akan menginduksi *nuclear receptors, retinoid related orphan receptor* (ROR) γ t dan ROR α , merupakan faktor transkripsi kunci pada diferensiasi Th17. Beberapa sitokin dihasilkan oleh sel Th17 adalah IL-17, IL-22, IL-6 dan TNF- α . IL-17 adalah



sitokin pleiotropik, yang memediasi peradangan jaringan dengan menginduksi banyak sitokin pro-inflamasi (seperti IL-6 dan TNF- α) dan kemokin. IL-17 juga terlibat dalam kekebalan terhadap bakteri melalui perekrutan dan aktivasi neutrofil dan makrofag. IL-6 dapat mengaktifkan STAT3 dan STAT1. Aktivasi STAT3 berperan dalam perkembangan sel Th17 dan aktivasi ini akan terus dipertahankan. Sedangkan aktivasi STAT1 akan menghambat perkembangan sel Th17 namun aktivasi ini akan ditekan oleh sel Th17 sendiri.³⁸⁻⁴⁰



Gambar 12. Peran IL-6 dalam Diferensiasi Sel T

Dikutip dari (36)

Sistem regulasi perkembangan sel Th17 melibatkan beberapa anggota STAT yang dimediasi oleh berbagai sitokin. IL-27 dan IFN- γ bertanggung jawab dalam menghambat perkembangan Th17 melalui aktivasi STAT1. Penelitian lain melaporkan bahwa IL-2 juga menghambat perkembangan Th17 melalui aktivasi STAT5. *Aryl hydrocarbon receptor* (Ahr) merupakan salah satu faktor transkripsi yang penting dalam diferensiasi Th17. Ahr diinduksi oleh IL-6 dan TGF- β , dan mendorong perkembangan Th17 melalui penghambatan aktivasi STAT1 dan STAT5. Sehingga anggota STAT yang diaktifkan oleh berbagai sitokin memberikan regulasi positif dan negatif terhadap perkembangan Th17.³⁸

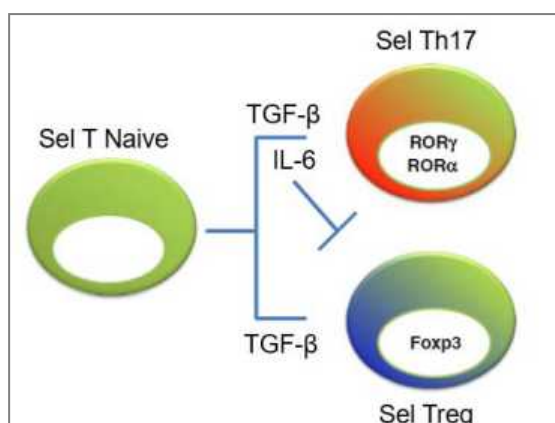
Gambar 12 di atas menjelaskan tentang peran IL-6 pada produksi sitokin melalui serangkaian molekul kunci yang beragam. Upregulasi ekspresi *silencer of signaling 1* (SOCS1) akan menghambat sinyal IFN γ sehingga mengurangi produksi IFN γ tambahan. Produksi IL-4 dimediasi melalui induksi *nuclear factor of activated T cells 2* (NFATc2) dan c-maf. STAT3 secara langsung mengatur ekspresi IL-21 yang diinduksi IL-6. Stimulasi simultan melalui



IL-6 dan TGF β akan menginduksi ekspresi ROR γ t yang memediasi produksi IL-17. IL-6 menghambat diferensiasi/ fungsi regulasi Th1 dan T (Treg) serta mendorong diferensiasi Th2 dan Th17, baik sendiri (pada sel Th2) atau bersama-sama dengan TGF β (pada sel Th17). Peran IL-6 dalam diferensiasi sel T *follicular helper* (Tfh) diperkirakan karena adanya upregulasi spesifik IL-21 dalam sel T CD4 naif. IL-6 secara tidak langsung meningkatkan produksi antibodi oleh sel B dengan bekerja pada sel Tfh melalui produksi IL-21.³⁶

2.3.2.3 IL-6 Menghambat Diferensiasi Sel Treg

Sel T CD4⁺ dapat berdiferensiasi menjadi sel Treg yang memiliki kemampuan untuk menekan respon sel T. Sel Treg memainkan peran penting dalam menjaga keseimbangan respon imun. Beberapa jenis sel Treg yang telah diidentifikasi yaitu sel nTreg, iTreg, sel Th3, sel Tr1, dan sel Treg CD8⁺. Sel nTreg mewakili 5-10% dari total sel Th CD4⁺. Sel nTreg dihasilkan di timus melalui ekspresi faktor transkripsi Foxp3. Sel iTreg dihasilkan dari sel T naif di perifer setelah distimulasi oleh antigen dan TGF- β . Keseimbangan antara Th17 dan Treg sangat penting untuk keseimbangan respon imun. IL-6 bertindak sebagai sitokin proinflamasi yang kuat pada sel T dengan cara menginduksi diferensiasi Th17 dan menghambat diferensiasi Treg.³⁸⁻⁴⁰



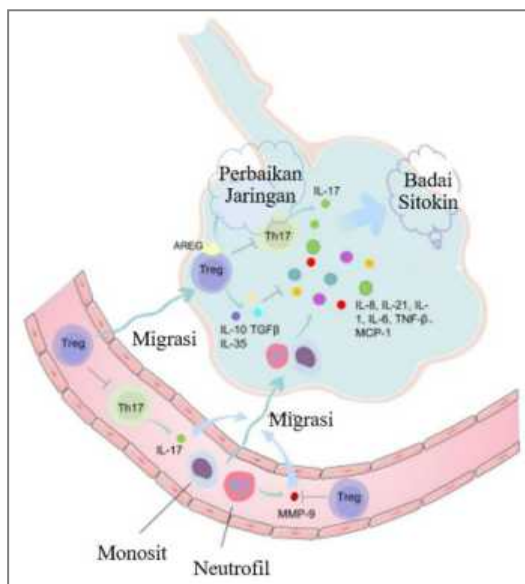
Gambar 13. Peran IL-6 pada Diferensiasi Sel Treg

Dikutip dari (38)



ekanisme regulasi sel Treg pada COVID-19 melalui beberapa cara. (1) g menginduksi perbaikan jaringan paru dengan mengekspresikan ulin (AREG). (2) Sel Treg yang bersirkulasi dapat bermigrasi ke paru,

menghambat $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 dan sitokin lainnya dengan memproduksi IL-10 dan $\text{TGF-}\beta$. Selain itu, sel Treg menghambat sel Th17 untuk menghasilkan IL-17. Peran IL-17 yaitu merekrut neutrofil dan monosit ke tempat infeksi dan mengaktifkan IL-8, IL-21, IL-1, IL-6, $\text{TNF-}\beta$ dan *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1) yang dapat menyebabkan peradangan sistemik yang tidak terkontrol (badai sitokin). (3) Sel Treg dapat menghambat migrasi sel inflamasi ke jaringan paru dengan menghambat *metalloproteinases-9* (MMP-9) yang dihasilkan oleh neutrofil.⁴¹



Gambar 14. Mekanisme Regulasi Sel Treg pada COVID-19

Dikutip dari (41)

2.3.3 IL-6 dan Badai Sitokin

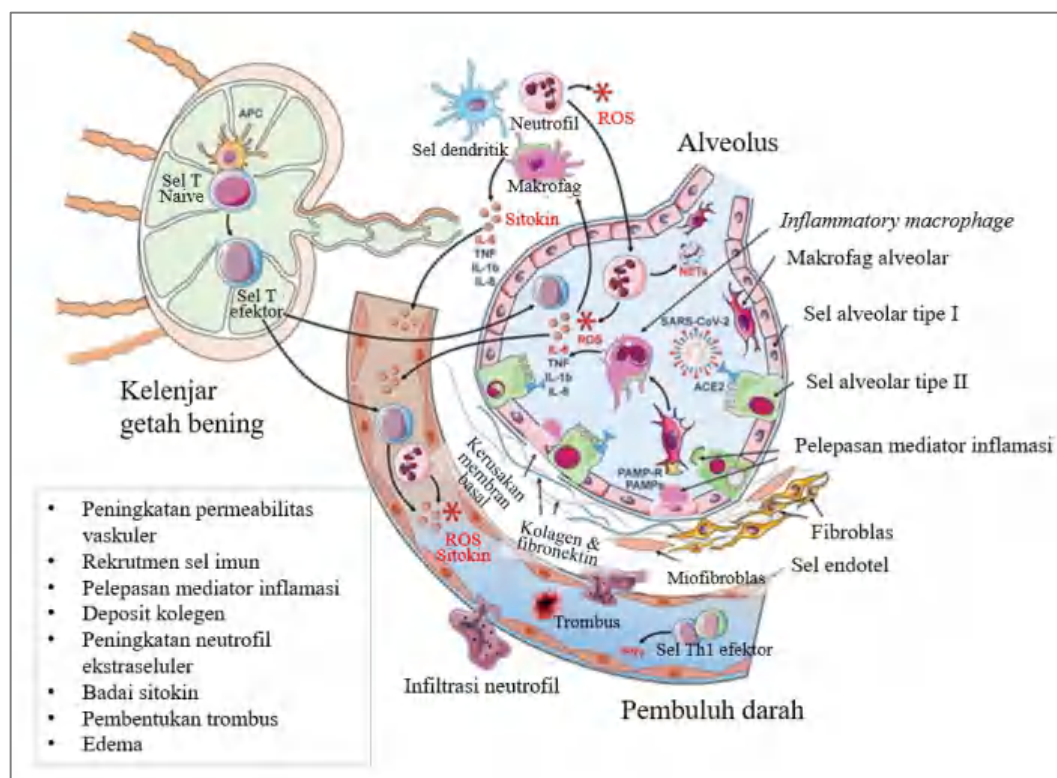
Badai sitokin (*cytokine storm*) adalah respon hiperinflamasi sistemik terhadap infeksi dan menggambarkan aktivasi sel imun dan pembentukan sitokin pro-inflamasi yang berlebihan. Istilah lain yang juga sering digunakan adalah *cytokine release syndrome* (CRS) yang merupakan sindrom inflamasi sistemik akut yang ditandai dengan disfungsi multi organ. Pada pasien yang terinfeksi SARS CoV-2, badai sitokin berperan penting pada patogenesis beberapa manifestasi COVID-19 derajat berat misalnya sindrom gangguan pernapasan akut, penyakit tromboemboli seperti stroke iskemik akut yang disebabkan oleh oklusi pembuluh darah besar dan infark miokard, ensefalitis, gagal ginjal akut, dan



.42,43

infeksi SARS CoV-2 dapat merangsang respon hiperinflamasi yang melibatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang dimediasi sel epitel

dan dapat menyebabkan kematian sel. ROS juga akan merangsang sintesis *pyrin domain-containing protein 3* (NLRP3) dan NF- κ B yang berkontribusi pada peningkatan kadar sitokin.⁴³ Setelah SARS CoV-2 mengikat reseptor *angiotensin-converting enzyme-2* (ACE2), maka SARS CoV-2 akan masuk dan bereplikasi di dalam sel pneumosit tipe II yang menyebabkan makrofag, neutrofil, dan sel dendritik akan teraktivasi untuk menangkap SARS CoV-2. Sel-sel yang rusak akan melepaskan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) yang merangsang perekrutan sel-sel imun lebih banyak dan pada akhirnya akan melepaskan sejumlah besar sitokin pro-inflamasi, termasuk IL-6. Mediator pro-inflamasi ini bertanggung jawab terhadap peningkatan permeabilitas pembuluh darah alveolar dan perekrutan sel imun lebih banyak ke tempat infeksi. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah alveolar menyebabkan SARS CoV-2 dapat menyebar ke organ lain yang kaya reseptor ACE2 seperti ginjal, usus, dan pankreas.¹⁸



Gambar 15. Mekanisme SARS CoV-2 Menginduksi Hiperinflamasi
Dikutip dari (18)



pitel saluran napas adalah bagian dari garis pertahanan pertama virus yang dikenali sebagai *pathogen associated molecular pattern* dan/ atau *damage-associated molecular pattern* (DAMP) yang mengikat

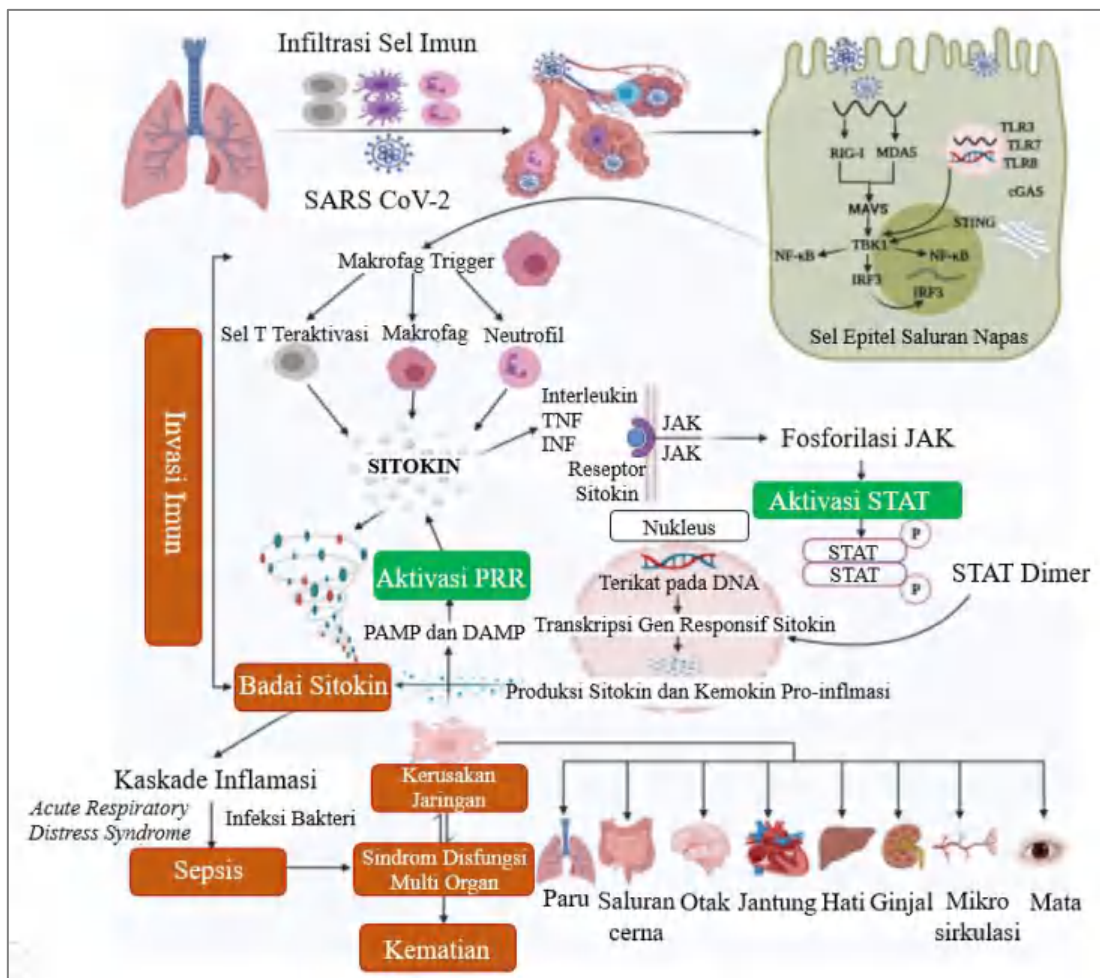
pattern recognition receptors (PRR) seperti *Toll-like receptors* pada permukaan makrofag. Makrofag alveolar yang teraktivasi akan menghasilkan beberapa mediator (IL-6, IL-18, IL-1 β , dan TNF- α) dan memicu respon inflamasi sistemik. Sitokin pro-inflamasi ini selanjutnya akan mengaktifkan sel imun seperti sel B, sel T, sel NK, dan makrofag lainnya yang pada akhirnya sel imun tersebut akan mensekresi sejumlah besar sitokin. Secara bersamaan juga terjadi induksi pada respon imun bawaan lokal yang terdiri dari enzim spesifik (defensin, musin dan lisozim), *nitric oxide* (NO), *reactive oxygen species* (ROS), *platelet-activating factor* (PAF) dan sitokin lainnya. Komponen kunci lain dari sistem imun bawaan terhadap infeksi SARS CoV-2 adalah IFN tipe I, meskipun jumlahnya sedikit dan respon interferon (IFN) yang lemah terhadap infeksi SARS CoV-2.^{44,45}

Setelah terinfeksi SARS CoV-2, maka terjadi aktivasi dan diferensiasi sel T CD4⁺ menjadi sel Th1 untuk mensekresi sitokin proinflamasi yaitu IL-6, IFN- γ dan GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*). GM-CSF dapat mengaktifkan sel mononuklear untuk menginduksi pelepasan sejumlah besar IL-6 dan sitokin pro-inflamasi lainnya yang mencetuskan terjadinya badai sitokin. Oleh karena itu, IL-6 dan GM-CSF yang dilepaskan oleh limfosit T dan sel mononuklear dapat menjadi mata rantai utama patogenesis badai sitokin pada COVID-19. SARS CoV-2 menginduksi respon imun bawaan dan menyebabkan peningkatan neutrofil dan sel imun lainnya bersama dengan penurunan sel T (CD4⁺ dan CD8⁺). Namun, pengurangan sel T bersama dengan peningkatan produksi IL-6 dan IL-8 telah dilaporkan sebagai karakteristik dari infeksi SARS CoV-2.⁴⁶

Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) berperan mengkatalisis pemecahan Angiotensin II (AngII) untuk mempertahankan homeostasis sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) sebagai *counter-regulator* penting, yang berperan penting pada fisiologi dan patologi sebagian besar organ manusia. Studi terbaru juga mengungkapkan peran potensial ACE2 dalam mengatur respon imun dan bukan hanya menjadi reseptor pengikat virus SARS CoV-2. Setelah terikat oleh SARS-CoV-2, maka ekspresi ACE2 pada permukaan sel menurun secara signifikan. Protein *spike* SARS CoV-2 dapat menurunkan regulasi ekspresi ACE2, sehingga menyebabkan produksi AngII berlebihan karena penurunan aktivitas degradasi AngII yang dimediasi ACE2 yang mungkin merupakan penjelasan lain mekanisme badai sitokin pada COVID-19. SARS CoV-2 mengaktifkan melalui *pattern recognition receptors* (PPRs) dan akumulasi AngII akan



menginduksi aktivasi IL-6 lebih kuat melalui peningkatan aktivasi jalur NF- κ B dan STAT3.⁴⁶



Gambar 16. Mekanisme Molekuler dan Immunopatologi Sitokin Inflamasi pada COVID-19

Dikutip dari (45)

Setelah SARS CoV-2 masuk ke dalam sel epitel saluran napas, genom RNA virus dikenali oleh *pattern recognition receptors* (PPRs), termasuk *toll-like receptor* endosom (TLR 3, TLR7 dan TLR8) yang mengenali RNA untai ganda dan untai tunggal. Virus dapat dikenali dalam sitosol oleh *retinoic acid-inducible receptor-1* (RIG-I) atau *melanoma differentiation-associated protein* (MDA). Pengenalan virus oleh PRR akan memicu pensinyalan melalui *IFN regulatory factor-3* (IRF-3) dan NF- κ B untuk menginduksi IFN dan sitokin pro-inflamasi. NF- κ B dapat mengaktifkan makrofag, yang berkontribusi pada peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi, yang memicu badai sitokin.⁴⁵



Sitokin berikatan dengan reseptor spesifik dan menyebabkan transaktivasi Janus Kinase (JAK). JAK yang diaktifkan akan memfosforilasi tirosin pada domain intraseluler reseptor, yang merekrut faktor transkripsi *signal transducers and activators of transcription* (STAT). STAT ditranslokasi ke dalam nukleus dan menginduksi transkripsi gen yang responsif terhadap sitokin. Hal ini yang mendasari mekanisme selanjutnya berupa invasi sistem imun yang menyebabkan kondisi yang relevan secara klinis seperti *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis, *multiorgan dysfunction syndrome* (MODS) dan bahkan berpotensi kematian. Organ yang terpengaruh karena *multiorgan dysfunction syndrome* (MODS) telah ditunjukkan pada gambar 16.⁴⁵

Interleukin, interferon, *tumor necrosis factor* (TNF) dan *colony-stimulating factor* (CSF) adalah sitokin utama yang terlibat dalam patogenesis badai sitokin pada COVID-19. Sitokin secara luas dibagi menjadi dua kategori berdasarkan fungsinya pada infeksi yaitu sitokin/ faktor pro-inflamasi (IL-6, IL-12, IL-1 β , IFN, TNF) dan sitokin/ faktor antiinflamasi (IL-4, IL-7, IL-10, dan TGF- β). Badai sitokin adalah gangguan sistem imun yang sangat mematikan yang ditandai dengan multiplikasi dan hiperaktivasi sel NK, makrofag dan sel T serta hipersekresi lebih dari 150 mediator kimia dan sitokin inflamasi oleh sel-sel imun dan non-imun. Sekresi abnormal faktor pro-inflamasi pada invasi virus menyebabkan apoptosis sel endotel dan epitel paru yang mengakibatkan hipoksia, edema alveolar, dan kebocoran vaskular. Beberapa kemokin yang tidak terkontrol (IP-10, CCL2, CCL3, dan CCL-5) dan faktor pro-inflamasi (IL-1 β , IL-6, IL-8, dan GM-CSF) menyebabkan jaringan parut pada paru.⁴⁵

Pelepasan sitokin terkait dengan munculnya beberapa manifestasi klinis. Sekresi IFN- γ yang berlebihan mengakibatkan sakit kepala, pilek, pusing, kelelahan dan demam. TNF- α menyebabkan gejala seperti flu disertai dengan demam, kelelahan dan malaise. Namun, TNF- α juga dapat menyebabkan kerusakan paru, kebocoran pembuluh darah, gagal jantung dan sintesis protein fase akut. Sekresi IL-6 menyebabkan sindrom kebocoran vaskular (*vascular leak syndrome*), menginduksi koagulasi dan jalur komplemen yang mengarah pada indikasi utama sindrom pelepasan sitokin (*cytokine release syndrome*), seperti penvumbatan pembuluh darah kecil. IL-6 juga dikaitkan dengan kejadian xpati melalui stimulasi penyakit jantung koroner dan disfungsi miokard. , sindrom pelepasan sitokin yang berat juga dapat terjadi karena aktivasi



sel endotel dan disfungsi endotel yang dapat menyebabkan hipotensi, kebocoran kapiler dan gangguan pembekuan darah.⁴⁵

NF- κ B dan STAT3 mampu menginduksi aktivasi IL-6 lebih kuat untuk menginduksi berbagai sitokin dan kemokin proinflamasi lainnya, termasuk *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *monosit chemoattractant protein-1* (MCP-1), IL-8, IL-6 tambahan serta penurunan ekspresi *E-cadherin* pada sel endotel. VEGF dan penurunan ekspresi *E-cadherin* berkontribusi pada permeabilitas dan kebocoran vaskular, yang berpartisipasi dalam patofisiologi hipotensi. IL-6 memiliki efek pleiotropik pada sel imun bawaan dan adaptif. Respons imun bawaan dan adaptif yang tidak terkontrol terhadap SARS-CoV-2 dapat menyebabkan badai sitokin.^{46,47} Studi sebelumnya menunjukkan bahwa kadar IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, *inducible protein 10* (IP-10), MCP-1 dan IFN- γ meningkat pada infeksi SARS-CoV.⁴⁸ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien COVID-19 derajat berat menunjukkan kadar IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IP-10, MCP-1, TNF- α , *macrophage inflammatory protein 1 alpha* (MIP-1 α), dan G-CSF yang lebih tinggi jika dibandingkan pasien derajat ringan dan sedang.^{49,50}

2.3.4 IL-6 dan Koagulopati

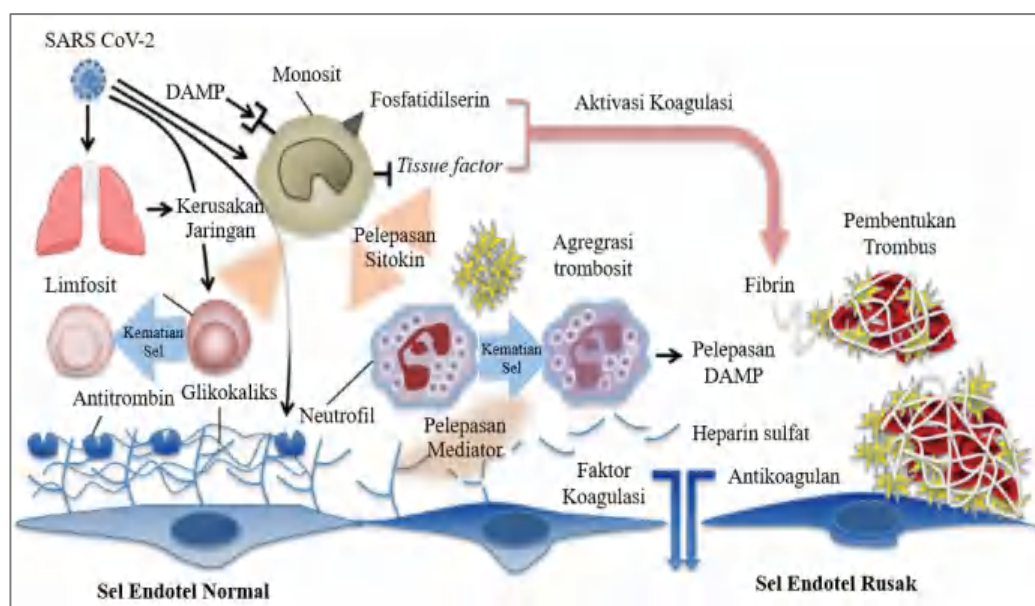
Patogenesis koagulopati pada COVID-19 belum sepenuhnya dimengerti dengan baik. SARS CoV-1 yang menyebabkan *severe acute respiratory syndrome* (SARS) pada tahun 2002 telah dilaporkan berkaitan dengan trombositopenia (55%), trombositosis (49%), pemanjangan *activated partial thromboplastin time*/APTT (63%), *deep vein thrombosis*/ DVT (20.5%), dan menunjukkan bukti klinis emboli paru (11.4%). SARS CoV-2, virus penyebab COVID-19, memiliki kesamaan dengan SARS CoV-1 sehingga diyakini memiliki potensi yang sama menginduksi komplikasi trombotik.⁵¹

SARS CoV-2 dan *damage-associated molecular pattern* (DAMP) dari jaringan yang mengalami kerusakan akan mengaktifkan monosit. Monosit yang teraktivasi melepaskan sitokin inflamasi dan kemokin yang merangsang neutrofil, limfosit, trombosit, dan sel endotel vaskular. Monosit dan sel lain mengekspresikan *tissue factor* (faktor jaringan) dan fosfatidilserin pada permukaan sel dan iasi koagulasi. Sel endotel yang sehat mempertahankan iogenesisnya dengan mengekspresikan glikokaliks dan protein



antitrombin. Sel endotel yang rusak mengubah sifatnya menjadi prokoagulan setelah terjadi kerusakan glikokaliks dan hilangnya protein antikoagulan.⁵¹

Produksi sitokin proinflamasi secara berlebihan, peningkatan *damage-associated molecular patterns* (DAMP), stimulasi mekanisme kematian sel dan kerusakan endotel vaskular adalah penyebab utama gangguan koagulasi pada infeksi berat. Peningkatan kadar biomarker fibrin dan pemanjangan PT dan APTT sering ditemukan pada pasien COVID-19, tetapi derajatnya kurang signifikan jika dibandingkan dengan koagulopati pada sepsis/ DIC yang diinduksi bakteri. Sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan IL-6 akan merangsang proliferasi megakariosit, yang menyebabkan trombositosis. Pada infeksi SARS CoV-2 terjadi peningkatan kadar trombopoietin yang menunjukkan bahwa produksi trombosit juga meningkat. IL-6 memainkan peran sentral dalam mengaktifkan koagulasi melalui *crosstalk* dengan protein C, protein S dan sistem antitrombin.^{51,52}



Gambar 17. Mekanisme Aktivasi Koagulasi pada COVID-19

Dikutip dari (51)

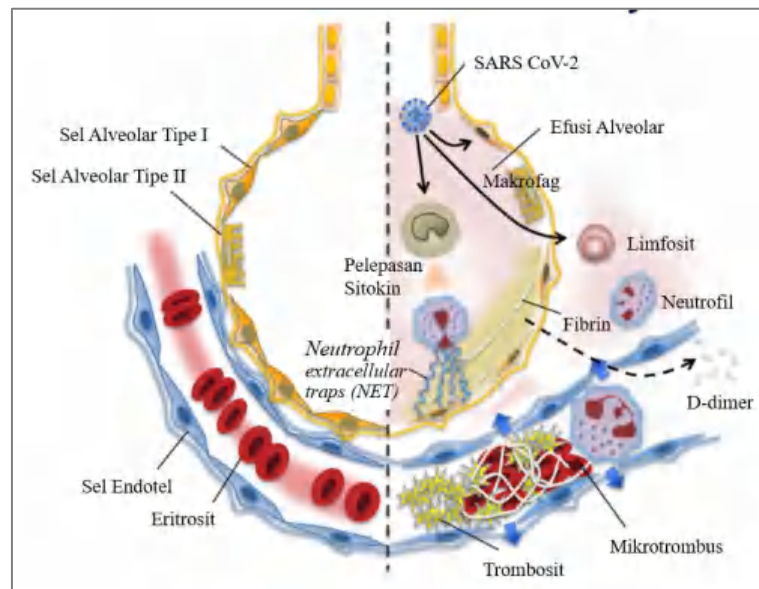
Sitokin dan kemokin proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , IL-1 β , dan MCP-1 telah dilaporkan terlibat dalam patomekanisme koagulopati pada COVID-19. IL-6 dan sitokin inflamasi lainnya seperti IL-8, TNF- α , IFN- γ dan IL-1 β menginduksi



factor (faktor jaringan) yang selanjutnya akan menginduksi koagulasi menstimulasi jalur koagulasi ekstrinsik.^{51,53,54} Peningkatan sitokin dan inflamasi akan merekrut sel imun ke jaringan yang terinfeksi, terutama makrofag dan sel T, yang mempertahankan jaringan tetapi juga menyebabkan kerusakan jaringan. Mekanisme ini

sama dengan pada infeksi bakteri. Namun, respon sistem limfatik lebih signifikan pada infeksi virus. Penelitian menunjukkan bahwa peningkatan *TNF-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL) merangsang apoptosis limfosit yang menyebabkan deplesi limfoid yang berat di kelenjar getah bening. Limfopenia adalah penanda yang ditemukan pada infeksi SARS CoV-1 dan SARS CoV-2.^{51,55}

Aktivasi sistem imun merangsang ekspresi *tissue factor* (faktor jaringan) pada monosit/ makrofag dan sel endotel vaskular. Kaskade koagulasi diinduksi terutama oleh *tissue factor* (faktor jaringan) pada permukaan sel dan pembentukan trombus mikrovaskuler berkontribusi terhadap iskemia jaringan dan disfungsi organ.⁵¹ Salah satu ciri khas gangguan koagulasi pada COVID-19 adalah peningkatan kadar D-dimer dan *fibrin/ fibrinogen degradation product* (FDP) jika dibandingkan dengan temuan pemanjangan PT dan trombositopenia. Hal ini menunjukkan bahwa hiperfibrinolisis sekunder setelah aktivasi koagulasi memainkan peran yang dominan pada koagulopati yang disebabkan infeksi SARS CoV-2.⁵⁶



Gambar 18. Paru Normal (Kiri) dan Paru Pasien COVID-19 (Kanan)
Dikutip dari (51)

Pada gambar 18 menunjukkan bahwa aliran darah yang lancar dan oksigenasi efektif pada paru normal (kiri) dan reaksi inflamasi pada paru yang terinfeksi SARS CoV-2 (kanan). Kerusakan jaringan paru disebabkan oleh aktivasi sistem imun yang tidak terkontrol dan aktivasi neutrofil (pembentukan *neutrophil extracellular traps*/ NET). Selain itu, terjadi peningkatan produksi trombus dalam pembuluh darah. Pada paru yang terinfeksi, virulensi SARS CoV-2



atau reaksi inflamasi yang berlebihan menyebabkan pembentukan mikrotrombus, kerusakan endotel dan kebocoran pembuluh darah. Mekanisme pertahanan tubuh mengontrol pembentukan trombus dengan fibrinolisis karena paru memiliki kapasitas fibrinolitik yang tinggi. Fragmen fibrin yang terdegradasi (D-dimer) masuk ke dalam darah dan terdeteksi pada sampel darah.⁵¹

SARS CoV-2 menginfeksi sel endotel vaskular melalui reseptor ACE2 yang diekspresikan berlebih pada sel pneumosit dan sel endotel yang menyebabkan kerusakan pada sel endotel. Glikokaliks pada sel endotel adalah salah satu target penting pada patogenesis koagulopati yang diinduksi virus. SARS CoV-2 mungkin merangsang sel-sel endotel untuk mensekresikan faktor degradasi glikokaliks dan memodulasi sel-sel imun untuk mensekresi matriks metaloproteinase. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa infiltrasi neutrofil ke dalam alveoli, *neutrophil extracellular traps* (NET) dan pembentukan trombus mikrovaskular pada paru yang berkontribusi pada cedera alveolar, edema interstisial dan peningkatan kerusakan vaskular pada ARDS. Selain itu, terjadi kerusakan pada pembuluh darah termasuk penebalan dinding, stenosis lumen pembuluh darah, dan pembentukan mikrotrombus yang menyertai temuan ARDS.⁵¹

2.3.5 IL-6, ARDS dan Kegagalan Multiorgan

ARDS merupakan penyebab utama kematian pada pasien COVID-19. Penelitian kohort yang dilakukan oleh Wu dkk. yang melibatkan 201 pasien menunjukkan bahwa 41,8% pasien COVID-19 berkembang menjadi ARDS dengan tingkat kematian sebesar 52,4%. ARDS adalah jenis gagal napas progresif cepat yang ditandai dengan kerusakan alveolar difus yang sering disertai dengan apoptosis sel epitel alveolar, edema paru alveolar dan interstisial, infiltrasi sel inflamasi, dan mikrotrombosis paru. Pada pasien COVID-19, ARDS dimulai dengan invasi virus langsung ke sel epitel alveolus dan menyebabkan hiperaktif respon imun. Penyebab utama kegagalan multiorgan dan kematian pada pasien COVID-19 adalah respon sistem imun yang berlebihan dan tidak terkendali yang menyebabkan produksi protein inflamasi yang berlebihan.^{45,57,58}

Respon imun yang berlebihan ditandai dengan produksi berbagai sitokin lebih, seperti sitokin proinflamasi (IL-1 β , IL-6, IL-8, dan TNF- α) dan anti-inflamasi (IL-4 dan IL-10) yang dikenal sebagai badai sitokin. Sitokin ini bertanggungjawab untuk memulai respon inflamasi terhadap



berbagai infeksi patogen, dan sitokin anti-inflamasi bertanggungjawab untuk menghambat reaksi inflamasi dan mempertahankan fungsi organ. Produksi sitokin proinflamasi dan anti-inflamasi yang berlebihan terkait erat dengan tingkat keparahan penyakit dan prognosis yang buruk.⁵⁷

IL-6 adalah mediator utama yang berperan dalam patogenesis badai sitokin pada COVID-19. Badai sitokin berperan penting dalam perkembangan ARDS. Pada pasien COVID-19 derajat berat memiliki kadar IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, dan TNF- α yang lebih tinggi daripada pada pasien dengan derajat ringan dan sedang. Badai sitokin pada pasien COVID-19 juga berkontribusi pada kegagalan multiorgan ekstrapulmoner. Kadar IL-6 meningkat secara signifikan pada pasien yang meninggal jika dibandingkan pada pasien yang bertahan hidup, dan dianggap sebagai prediktor kematian pada pasien COVID-19.^{57,59,60}

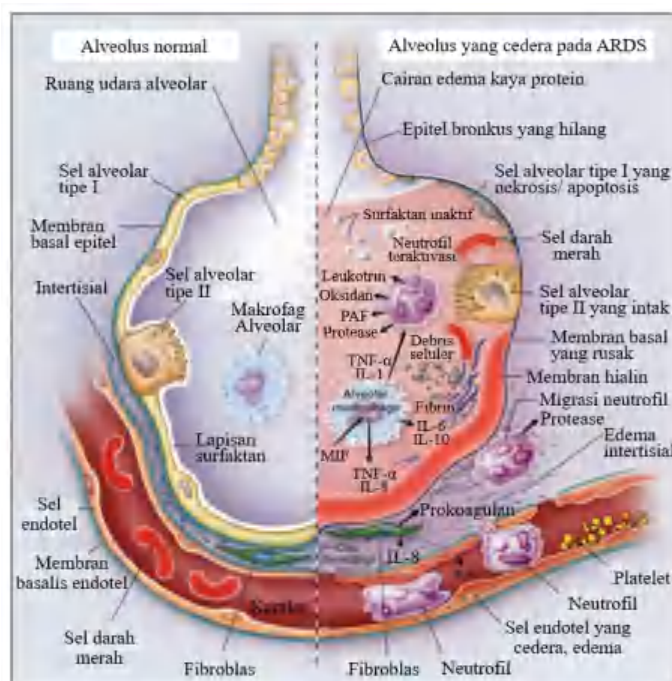
Badai sitokin dapat memicu kondisi sekunder lainnya seperti hiperferitinemia, demam tinggi secara terus-menerus, dan sitopenia yang terjadi pada 50% pasien. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa nilai rasio neutrofil-limfosit yang tinggi dan biomarker inflamasi (basofil, eosinofil, monosit, sel NK, sel B, sel supresor, dan sel Th) yang rendah dapat menjadi prognosis yang buruk, termasuk kegagalan multiorgan dan kematian. Pada badai sitokin juga terjadi hiperaktivasi sel Th17 dan sel T CD8⁺ yang berkontribusi pada gangguan sistem imun. Syok septik terjadi pada 4-8% pasien COVID-19 derajat berat. Selain itu, eosinopenia terjadi pada 81% kasus dan eosinopenia persisten terkait dengan risiko kematian yang lebih tinggi.^{45,61}

Patogenesis ARDS melibatkan kerusakan pada endotel kapiler paru dan sel epitel alveolus karena produksi mediator proinflamasi lokal maupun yang bersirkulasi melalui arteri pulmonalis. Kerusakan endotel kapiler paru dan sel epitel alveolus menyebabkan hilangnya integritas *barrier* alveolar-kapiler sehingga terjadi transudasi cairan edema yang kaya protein sehingga terjadi hipoksemia refrakter. Cairan edema kaya protein pada ARDS berhubungan dengan sejumlah besar neutrofil, monosit, sel epitel yang rusak, dan marker proinflamasi termasuk sitokin, protease, oksidan, dan faktor prokoagulan.^{62,63}

Pada fase akut ARDS, terjadi kerusakan sel epitel bronkus dan alveolus serta terbentuk membran hialin yang kaya protein pada membran basal yang sel neutrofil menempel pada endotel kapiler yang cedera dan keluar melalui sel ke dalam ruang udara alveolar yang berisi cairan edema yang kaya protein. Di ruang udara alveolar, makrofag alveolar mengeluarkan sitokin; IL-1, IL-



6, IL-8, dan IL-10, dan $\text{TNF-}\alpha$ yang bekerja secara lokal untuk merangsang kemotaksis dan mengaktifkan neutrofil. Neutrofil dapat melepaskan oksidan, protease, leukotrien, dan molekul proinflamasi lainnya seperti *platelet-activating factor* (PAF). IL-1 juga dapat merangsang produksi matriks ekstraseluler oleh fibroblas. Sejumlah mediator anti-inflamasi juga terlibat di alveolar, misalnya antagonis reseptor IL-1, reseptor TNF terlarut, autoantibodi terhadap IL-8, dan sitokin (IL-10 dan IL-11). Akumulasi cairan edema kaya protein ke dalam alveolus menyebabkan inaktivasi surfaktan.⁶²



Gambar 19. Perbandingan Alveolus Normal dan Alveolus pada ARDS

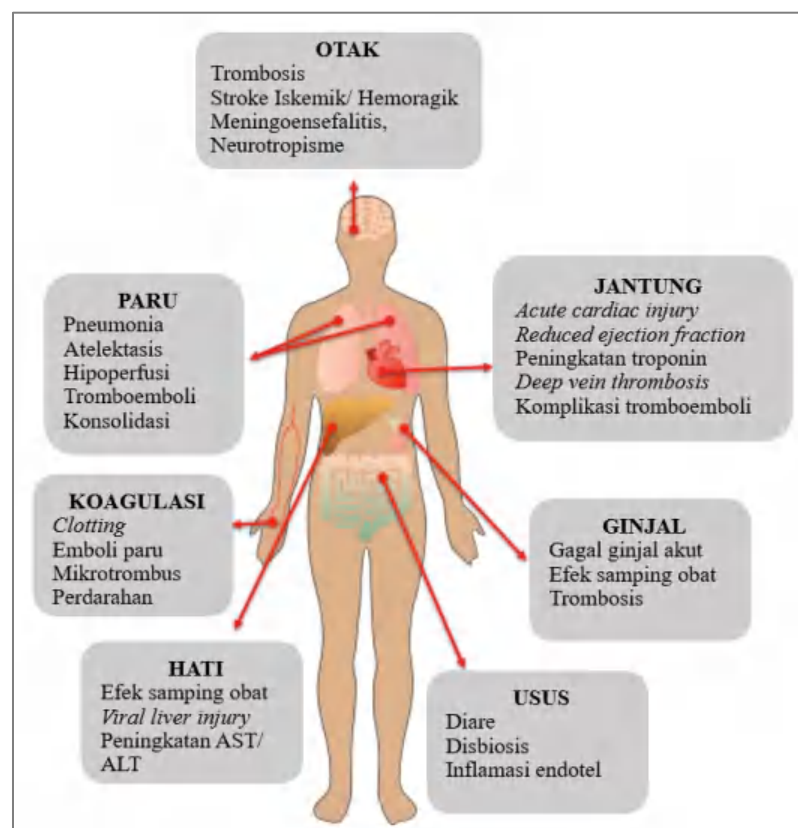
Dikutip dari (62)

Kerusakan endotel kapiler paru menyebabkan permeabilitas vaskular meningkat sehingga terjadi akumulasi cairan yang kaya akan protein yang menyebabkan kerusakan alveolar difus. Kerusakan endotel ini dapat terjadi melalui beberapa mekanisme. Mekanisme yang utama adalah terjadinya kerusakan paru melalui keterlibatan netrofil. Inflamasi yang disebabkan karena aktivasi neutrofil merupakan faktor kunci dalam patogenesis ARDS. Pada ARDS ditemukan si neutrofil di mikrovaskuler paru. Neutrofil yang teraktivasi akan nulasi dan melepaskan beberapa mediator toksik yaitu protease, reactive pecies, sitokin proinflamasi, dan molekul pro-koagulan. Pada ARDS juga



terjadi gangguan faktor transkripsi (NF-kappa B) yang diperlukan untuk transkripsi gen bagi banyak mediator pro-inflamasi (TNF- α , IL-6, dan IL-1).^{62,63}

Mediator-mediator inflamasi tersebut menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular dan hilangnya fungsi endotel yang normal. Hal tersebut menyebabkan terjadinya akumulasi cairan yang berlebihan di interstitial dan alveolus. Selain peran neutrofil dalam patogenesis ARDS, platelet juga mempunyai peran yang penting. Beberapa studi membuktikan efek sinergisme antara platelet dengan neutrofil yang menyebabkan kerusakan paru. Platelet dapat berinteraksi langsung dengan neutrofil dan monosit yang merupakan sumber sitokin proinflamasi.⁶²



Gambar 20. Sindrom Kegagalan Multiorgan pada COVID-19

Dikutip dari (64)

Kerusakan sel epitel alveolus juga merupakan faktor yang penting pada patogenesis ARDS. Neutrofil berperan dalam meningkatkan permeabilitas vaskular pada ARDS. Dalam keadaan normal neutrofil dapat melintasi ruang interstisial dan menutup kembali *intercellular junction* sehingga *barrier* epitel dan alveoli di distal alveoli tetap utuh. Pada kondisi patologis neutrofil dalam



jumlah besar dapat merusak epitel alveoli melalui mediator inflamasi yang dapat merusak *intercellular junction* dan melalui mekanisme apoptosis atau nekrosis sel epitel alveolar. Pada tahap awal resolusi ARDS ditandai dengan pembersihan cairan edema dari ruang udara alveolus. Cairan edema tersebut akan direabsorpsi ke sistem limfatik paru, mikrosirkulasi paru dan rongga pleura. Pembersihan cairan edema dari ruang udara alveolus membutuhkan transport aktif sodium dan klorida yang akan membuat gradien osmosis sehingga air dapat direabsorpsi.⁶²

Pada badai sitokin yang terutama diinduksi oleh IL-6 menyebabkan hiperaktivasi inflamasi sistemik sehingga manifestasi klinis pasien COVID-19 tidak hanya terbatas pada pneumonia tetapi juga menyebabkan keterlibatan berbagai organ dan potensi komplikasi sistemik. Selain itu, SARS CoV-2 berikatan dengan reseptor *angiotensin converting enzyme-2* (ACE2) yang terdistribusi secara luas tidak hanya pada sel epitel alveolus dan mukosa nasofaring dan mulut tetapi juga pada otak, usus, sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah, dan pada organ perifer seperti hati dan ginjal. Manifestasi klinis dari kerusakan multiorgan pada infeksi SARS CoV-2 dapat dilihat pada gambar di bawah ini.⁶⁴

2.3.6 Hubungan IL-6 dengan Keparahan dan Mortalitas COVID-19

SARS CoV-2 menyebabkan hiperaktivasi dan disregulasi respon imun yang dapat berkontribusi pada perkembangan ARDS. Analisis otopsi pasien COVID-19 yang disertai dengan ARDS menunjukkan hiperaktivasi sel T sitotoksik. Profil imunologis pasien COVID-19 derajat kritis menunjukkan hiperaktivasi jalur imun humoral (termasuk IL-6) sebagai mediator penting untuk kegagalan pernapasan, syok dan disfungsi multiorgan. IL-6 pada pasien COVID-19 disebut sebagai mediator proinflamasi yang berperan penting terjadinya badai sitokin atau *cytokine release syndrome* (CRS) yang merupakan dasar patologi perkembangan COVID-19 derajat berat. COVID-19 derajat berat dapat menyebabkan kematian karena kerusakan alveolar yang masif dan kegagalan pernapasan yang progresif.^{10,65}

Pada analisis postmortem pasien COVID-19 yang disertai ARDS refrakter menunjukkan kerusakan alveolar bilateral difus, deskuamasi pneumosit, dan akan membran hialin yang merupakan penanda dari ARDS. Selain itu, n sel mononuklear terutama limfositik pada interstisial paru yang difus. patologi ini berhubungan dengan aktivasi sel T yang berlebihan yang



ditandai dengan peningkatan sel Th17 dan sitotoksitas sel T CD8⁺ yang berlebihan dan hal ini diyakini berkontribusi pada kerusakan organ dan perkembangan bentuk berat COVID-19.⁶⁶

Respon hiperinflamasi pada pasien COVID-19 menunjukkan peningkatan konsentrasi beberapa mediator inflamasi. Pada penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Valle dkk. yang melibatkan 1.484 pasien menunjukkan bahwa kadar IL-6, IL-8, dan TNF- α lebih tinggi pada pasien dengan COVID-19 derajat berat. Selain itu, kadar IL-6 dan TNF- α pada pasien rawat inap secara independen terkait dengan keparahan penyakit dan kematian pasien COVID-19.⁶⁷ Sehingga kadar mediator inflamasi yang tinggi dapat menjadi prediktor terhadap *outcome* yang buruk bagi pasien yang terinfeksi SARS CoV-2.⁶⁰ Peningkatan abnormal kadar sitokin tersebut (terutama IL-6) bertanggung jawab terhadap aktivasi berlebihan dari sistem imun yang selanjutnya akan menginduksi produksi sitokin dan kemokin lebih banyak.⁴⁶

Pasien COVID-19 yang memiliki nilai interleukin-6 yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan risiko keparahan penyakit, kebutuhan terhadap ventilasi mekanik dan perawatan ICU, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), kegagalan multiorgan dan kematian.^{5,11} Pada orang sehat, kadar IL-6 yang bersirkulasi yaitu 2-3 pg/mL. Sedangkan pada pasien COVID-19, dilaporkan bahwa kadar IL-6 yang bersirkulasi adalah 16,4-627,1 pg/mL. Pada pasien dengan pneumonia COVID-19 dan ARDS memiliki nilai median IL-6 yaitu 6,98 pg/mL. Kadar IL-6 meningkat 2,9 kali pada pasien COVID-19 dibandingkan dengan pasien COVID-19 tanpa komplikasi sehingga laporan ini menunjukkan peningkatan kadar IL-6 yang bersirkulasi pada pasien COVID-19 memiliki hubungan dengan keparahan penyakit dan *outcome* yang buruk.^{10,65}

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa nilai *cut-off* IL-6 yang berbeda menunjukkan signifikansi klinis yang berbeda pula. Penelitian kohort pada 43 pasien yang dilakukan oleh Yong dkk. menetapkan nilai *cut-off* IL-6 yaitu 24,3 pg/ml dan D-dimer 0.28 μ g/L untuk deteksi dini kasus COVID-18 derajat berat.^{10,68} Penelitian kohort pada 77 pasien yang dilakukan Grifoni dkk. menetapkan nilai *cut-off* IL-6 yaitu 25 pg/ml sebagai faktor risiko independen perkembangan COVID-19 derajat berat dan/atau kematian di rumah sakit.⁶⁹ Sedangkan penelitian kohort

pasien yang dilakukan oleh Tobias dkk. menunjukkan peningkatan IL-6 (ng/ml) sangat terkait dengan kebutuhan ventilasi mekanis sebesar 22 kali jika dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar IL-6 yang lebih



rendah. Hal ini menunjukkan bahwa kadar IL-6 dapat digunakan sebagai prediktor COVID-19 derajat berat-kritis.⁷⁰

Meta-analisis yang dilakukan oleh Muhammad dkk. yang melibatkan sembilan penelitian (1.426 pasien) menunjukkan bahwa kadar IL-6 serum yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko COVID-19 derajat berat dan kematian. Berdasarkan meta-analisis tersebut, nilai *cut-off* IL-6 yaitu 55 pg/mL untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi COVID-19 derajat berat dan nilai *cut-off* IL-6 yaitu 80 pg/mL untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi kematian.⁷¹ Sebuah meta-analisis lain yang dilakukan Zhu dkk. menunjukkan bahwa kadar IL-6 rata-rata 24,49 pg/mL pada pasien COVID-19 derajat ringan, rata-rata 30,66 pg/mL pada derajat kritis dan rata-rata 41,32 pg/mL pada pasien COVID-19 yang meninggal.⁴

IL-6 memainkan peran penting pada patogenesis COVID-19 dan secara klinis berhubungan dengan prognosis penyakit. Sehingga pemeriksaan kadar IL-6 dalam 72 jam pertama setelah masuk rumah sakit dapat dijadikan sebagai prediktor kematian pada pasien dengan COVID-19. Pada penelitian yang dilakukan oleh Nava dkk. menetapkan nilai *cut-off* IL-6 adalah 30,95 pg/mL sebagai prediktor kematian dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi. Hal ini serupa dengan hasil penelitian yang dilaporkan oleh Zhang dkk. yang menunjukkan *cut-off* IL-6 yaitu 37,65 pg/mL sebagai prediktor kematian pada penelitian yang melibatkan 901 pasien di Cina.^{72,73}

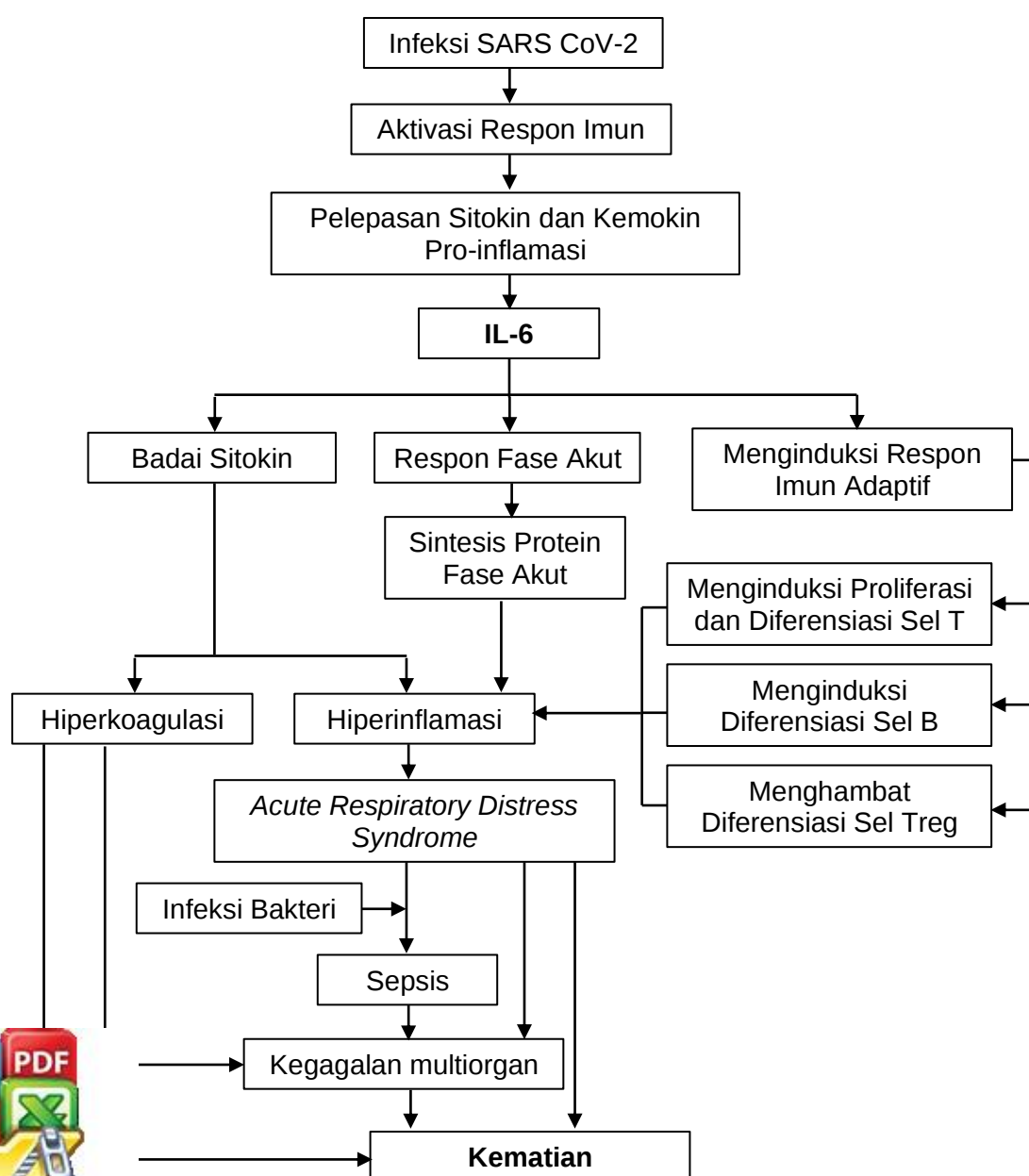
Penelitian yang dilakukan oleh Chen dkk. menunjukkan bahwa peningkatan IL-6 yang ekstrim (≥ 100 pg/mL) berhubungan erat dengan temuan SARS CoV-2 pada serum (RNAemia) dan kematian. IL-6 yang tinggi dan temuan RNAemia tampaknya menjadi ciri khas COVID-19 derajat kritis dan cenderung terkait dengan *outcome* yang buruk. Pada pasien COVID-19 derajat kritis menunjukkan kadar IL-6 hampir 10 kali lipat lebih tinggi jika dibandingkan dengan pasien derajat berat.⁷⁴ Analisa *bronchoalveolar lavage* (BAL) pada pasien COVID-19 menunjukkan bahwa kadar IL-6 secara signifikan lebih tinggi pada pasien ICU jika dibandingkan dengan pasien non-ICU, sehingga hal ini menunjukkan keterlibatan IL-6 pada patogenesis COVID-19, baik lokal maupun sistemik.⁷⁵

Peningkatan kadar IL-6 dalam perjalanan penyakit dapat memprediksi kebutuhan pernapasan dan kebutuhan terhadap ventilasi mekanik secara lebih cepat (7,5 jam) jika dibandingkan dengan CRP. Pasien mencapai *cut-off* IL-6 (> 65 ng/mL) dan CRP (> 97 mg/L) pada median 23,2 dan 15,7



jam sebelum intubasi.⁷⁰ Sejumlah penelitian secara konsisten melaporkan bahwa kadar IL-6 meningkat secara signifikan pada pasien yang meninggal jika dibandingkan pada pasien yang bertahan hidup dengan perbedaan rata-rata antara kelompok berkisar antara 41,32 hingga 59,88 pg/mL.^{4,76,77} Goya dkk. mengembangkan model risiko kematian berdasarkan kadar IL-6, rasio saturasi oksigen darah perifer terhadap fraksi oksigen inspirasi (SpO_2/FiO_2), rasio neutrofil-limfosit, LDH, dan usia pada pasien COVID-19 yang dirawat inap yang menunjukkan akurasi tinggi untuk prediksi kematian pasien.⁷⁸

2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep

