

**TESIS**

**Hubungan Nilai Serum IL6 dengan luaran klinis pasien Sindrome koroner  
Akut dengan COVID-19 Di Rumah Sakit Dr.Wahidin Sudirohusodo**

*Association between interleukin-6 and clinical outcomes of patients with Acute  
Coronary Syndrome and COVID-19 in Wahidin sudirohusodo hospital*



**Oleh :**

**Dr. Khairani Ummah**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**TESIS**

**HUBUNGAN NILAI SERUM IL-6 DENGAN LUARAN KLINIS PASIEN  
SINDROMA KORONER AKUT DENGAN COVID-19 DI RSUP DR  
WAHIDIN SUDIROHUSODO**

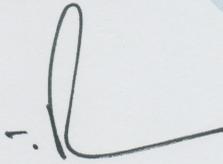
**KHAIRANI UMMAH**

NIM C165172006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 29 DESEMBER 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui**

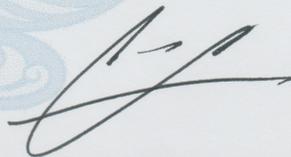
Pembimbing Utama,



**Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)**

NIP. 19500329 197612 1 001

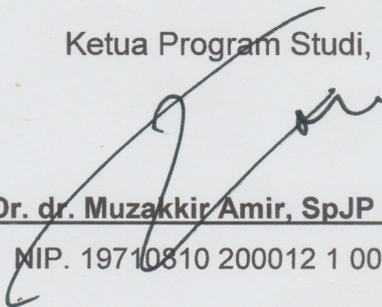
Pembimbing Pendamping,



**Dr. dr. Idar Mappangara SpPD, SpJP (K)**

NIP. 19660721 199603 1 004

Ketua Program Studi,



**Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)**

NIP. 19710810 200012 1 003

Dekan Fakultas Kedokteran,



**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, SpPD-KGH, SpGK, FINASIM**

NIP. 19680530 199603 2 001

TESIS

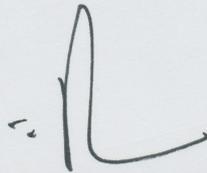
HUBUNGAN NILAI SERUM IL-6 DENGAN LUARAN KLINIS PASIEN  
SINDROMA KORONER AKUT DENGAN COVID-19 DI RSUP DR  
WAHIDIN SUDIROHUSODO

**KHAIRANI UMMAH**

NIM C165172006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 29 DESEMBER 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan  
Menyetujui

Pembimbing Utama,



Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)

NIP. 19500329 197612 1 001

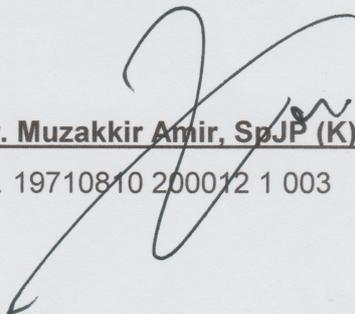
Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Idar Mappangara SpPD, SpJP (K)

NIP. 19660721 199603 1 004

Ketua Program Studi,



Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Departement Kardiologi dan Kedokteran  
Vaskular,



Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K)

NIP. 19680708 1999903 1 002

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Khairani Ummah  
NIM : C165172006  
Program Studi : Ilmu Jantung dan Pembuluh Darah  
Jenjang : Sp-1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

HUBUNGAN NILAI SERUM IL-6 DENGAN LUARAN KLINIS PASIEN  
SINDROMA KORONER AKUT DENGAN COVID-19 DI RUMAH SAKIT  
WAHIDIN SUDIROHUSODO

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain dan bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 1 Maret 2023

Yang Menyatakan



(Khairani Ummah)

**Hubungan Nilai Serum IL-6 Dengan Luaran Klinis Pasien Sindroma Koroner Akut  
Dengan COVID-19 di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular

Disusun dan Diajukan oleh

**KHAIRANI UMMAH**  
C165172006

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

## PENETAPAN PANTIAN PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada  
Tanggal 29 desember 2022

Panitia penguji tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
No. 259/ UN4.6.1/KEP/2023, Tanggal 5 Januari 2023

Ketua : . Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K)

Anggota : Dr. dr. Idar Mappangara Sp.PD, Sp.JP (K)  
Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K)  
Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K)  
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.K.M

## Ucapan Terima Kasih

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala berkat, karunia, dan lindungan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan Spesialis pada Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Saya menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan baik isi maupun bahasanya, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan demi perbaikan selanjutnya.

Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K) sebagai Pembimbing I dan Dr. dr. Idar Mappangara Sp.PD,Sp.JP(K) sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini, serta kepada Dr.dr. Muzakkir Amir Sp.JP(K), Dr.dr.Irawaty Djaharuddin Sp.P (K)) yang banyak memberikan masukan dan bimbingan terhadap penulis untuk menyelesaikan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.K.M. sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ketua Departement Kardiologi dan kedokteran vaskular Dr.dr.Abdul Hakim Alkatiri Sp.JP (K) dan Ketua Program Studi Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K), seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan. [1] [SEP]
2. Penasihat akademik penulis Dr.dr.Abdul Hakim Alkatiri Sp.JP (K) yang telah mendidik dan memberikan arahan dan support selama mengikuti proses pendidikan. [1] [SEP]
3. Suami tercinta dr.Sultan Hasanuddin Sp.M beserta buah hati terkasih Muhammad Aidan yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, pengorbanan, doa, kesabaran dan pengertiannya yang luar biasa selama penulis mengikuti proses pendidikan. [1] [SEP]
4. Kedua orang tua Dr.dr. Hasyim Kasim Sp.PD KGH dan Dr.dr. Nadra Maricar Sp.S (K), Kedua mertua saya Prof. Dr. dr. Idrus A.Paturusi Sp.B, Sp.OT dan Dra Rushanty Andi Beso yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan selama penulis menjalani

pendidikan. [1]  
[SEP]

5. Saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan. [1]  
[SEP]
6. Sahabat-sahabat PPDS Kardiologi dan Kedokteran Vaskular angkatan Januari 2018 atas dukungan, semangat, tawa-canda, dan kerjasamanya selama suka duka proses pendidikan.
7. Teman sejawat PPDS Kardiologi dan Kedokteran Vaskular atas bantuan dan kerja samanya selama proses pendidikan.
8. Sahabat-sahabat saya di grup sisteur ,sementara dan teman-teman dunia event yang juga selalu memberikan support untuk pendidikan saya.
9. Paramedis dan staf Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular di seluruh rumah sakit jejaring atas kerja samanya selama penulis mengikuti pendidikan. [1]  
[SEP]
10. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis ini memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Kardiologi dan Kedokteran Vaskular pada khususnya di masa yang akan datang.

Penulis,

Khairani Ummah

## ABSTRAK

KHAIRANI UMMAH. **Hubungan antara Interleukin-6 dan luaran klinis pasien dengan Sindrom Koroner Akut dan COVID-19 di Rumah sakit wahidin sudirohusodo**

(Dibiimbing oleh : Peter kabo, Idar Mappangara, Muzakkir Amir, irawati Djaharuddin , Andi Alfian Zainuddin

### Abstrak

#### Pendahuluan

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin proaterogenik yang penting. IL-6 juga merupakan mediator penting dari penyakit aterosklerotik dan berhubungan dengan CAD dan kondisi iskemik akut. Studi ini bertujuan untuk melihat hubungan antara kadar IL-6 serum dengan luaran klinis pasien yang dirawat dengan Sindrom Koroner Akut (SKA) yang disertai Covid-19.

#### Metode

Studi ini merupakan penelitian kohort prospektif pada pasien ACS dengan komorbid Covid-19 yang dirawat inap di Pusat Jantung Terpadu Makassar dari November 2021 hingga November 2022. IL-6 yang tinggi didefinisikan sebagai kadar IL-6 >231.7 pg/mL. Luaran klinis yang diukur adalah kematian dalam 30 hari.

#### Hasil

Penelitian ini melibatkan 60 orang pasien ACS yang disertai Covid-19. Umur rerata sampel adalah  $58,1 \pm 12,0$  tahun dengan persentase pasien laki-laki sebanyak 76,7%. Dari studi ini ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara kadar IL-6 yang diukur saat masuk rumah sakit dengan kematian dalam 30 hari pada pasien ACS dengan komorbid COVID-19 ( $p=0,001$ ). Kadar IL-6 >231.7 pg/mL saat masuk rumah sakit memiliki risiko 13.6 kali mengalami kematian dalam 30 hari dibandingkan dengan mereka yang memiliki kadar IL-6 lebih rendah, dengan *adjusted Hazard Ratio* (95% CI 1.3-142.9,  $p=0.029$ ).

#### Kesimpulan

Pada pasien ACS dengan Covid-19, IL-6 berhubungan dengan kematian 30 hari terlepas dari pengaruh faktor risiko dan biomarker lain, sehingga IL-6 dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas 30 hari pada pasien ACS dan Covid-19. Temuan ini mendukung konsep bahwa IL-6 merupakan target terapi potensial pada pasien dengan sindrom koroner akut.

## ABTRACT

KHAIRANI UMMAH. **Association between interleukin-6 and clinical outcomes of patients with Acute Coronary Syndrome and COVID-19 in Wahidin sudirohusodo hospital**

(Supervised by : Peter kabo, Idar Mappangara, Muzakkir Amir, irawati Djaharuddin , Andi Alfian Zainuddin

### Abstract

#### background

Interleukin-6 (IL-6) is an important proatherogenic cytokine. IL-6 is also a mediator of atherosclerotic disease and is associated with chronic and acute ischemic heart disease. This study aims to investigate the relationship between serum IL-6 levels and the clinical outcomes of Acute Coronary Syndrome (ACS) patients with concomitant Covid-19.

#### Methods

This study is an observational prospective cohort on patients with ACS and Covid-19 hospitalized at the Makassar Cardiac Center from November 2021 to November 2022. High IL-6 is defined as IL-6 levels > 231.7 pg/mL. The primary outcomes was 30-day mortality.

#### Results

Out of 60 ACS patients with Covid-19, the mean age was  $58.1 \pm 12.0$  years, and 76.7% were male. From this study, we found a significant association between IL-6 on admission and mortality within 30 days in patients with ACS and COVID-19 ( $p=0.001$ ). In multivariable analysis, high IL-6 on admission (> 231.7 pg/mL) associated with 30-days mortality compared to those with lower IL-6 with adjusted HR 13.6 (95% CI 1.3-142.9,  $p=0.029$ ).

#### Conclusions

In patients with ACS and Covid-19, IL-6 on admission is associated with 30-day mortality, independent of established risk factors and biomarkers. Therefore, IL-6 is potentially used as a predictor of 30-day mortality in patients with ACS and Covid-19. These findings warranted the concept of IL-6 as a potential therapeutic target in patients with acute coronary syndrome.

## Daftar isi

Halaman sampul .....	i
Lembar persetujuan dekan .....	ii
lembar persetujuan ketua departemen .....	iii
Pernyataan keaslian tesis dan pelimpahan hak cipta .....	iv
Lembar penetapan panitia penguji .....	v
Ucapan terima kasih .....	vi
Abstrak .....	vii
Abstract .....	viii
Daftar isi.....	xi
<b>Daftar Gambar .....</b>	<b>iii</b>
<b>Daftar Singkat .....</b>	<b>iv</b>
<b>BAB I .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang .....</b>	<b>1</b>
1.2 Rumusan Masalah .....	
<b>1.3 Pertanyaan Penelitian .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4 Hipotesis penelitian .....</b>	<b>3</b>
1.4.2 Hipotesis kerja .....	3
<b>1.5 Tujuan Penelitian .....</b>	<b>3</b>
1.5.1 Tujuan Umum .....	3
1.5.2 Tujuan Khusus .....	3
<b>1.6 Manfaat Penelitian .....</b>	<b>4</b>
1.6.1 Manfaat Ilmiah .....	4
1.6.2 Manfaat pada tenaga kesehatan .....	4
1.6.3 Manfaat kepada Masyarakat .....	4
<b>BAB II .....</b>	<b>5</b>
<b>Tinjauan Pustaka .....</b>	<b>5</b>
<b>II.a Interliukin 6 .....</b>	<b>5</b>
<b>II.b Peranan Interliukin 6 .....</b>	<b>18</b>

<i>II.c</i> Interliukin dan penyakit Kardiovaskular .....	18
<i>II.d</i> Interliukin dan COVID 19 .....	29
<i>II.e</i> Interliukin dan badai sitokin .....	36
<b>BAB III</b>	
3.1 Kerangka Teori .....	42
3.2 Kerangka konsep .....	43
<b>BAB IV</b> .....	44
<b>Metodologi Penelitian</b> .....	44
4.1 Desain Penelitian .....	44
4.2 <i>Tempat dan waktu penelitian</i> .....	44
4.3 <i>Populasi dan sample penelitian</i> .....	44
4.4 <i>Cara Pengambilan sample</i> .....	44
4.5 <i>Jumlah Sample</i> .....	44
4.6 <i>Kriteria inklusi dan ekslusi</i> .....	45
4.7 <i>Izin penelitian dan Kelayakan Etik</i> .....	46
4.8 <i>Cara kerja</i> .....	46
4.8.1 <i>Alokasi Subjek</i> .....	46
4.8.2 <i>Cara penelitian</i> .....	46
4.8.3 <i>Skema Alur Penelitian</i> .....	47
4.9 <i>Definisi Operasional dan kriteria objektif</i> .....	48
4.9.1 <i>Variabel Dependen</i> .....	48
4.9.2 <i>Variabel independen</i> .....	49
4.9.3 <i>Kriteria Obyektif</i> .....	50
4.10 <i>Pengolahan data dan analisis data</i> .....	52
<b>BAB V Hasil Penelitian</b> .....	53
<b>BAB VI Pembahasan</b> .....	62
<b>BAB VII</b> .....	71
a. <i>Kesimpulan</i> .....	71
b. <i>Saran</i> .....	71
<b>Daftar Pustaka</b> .....	72

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Proses Sinyal Transduksi IL-6 yang menyebabkan munculnya berbagai ekspresi gen .....	8
Gambar 2 Proses differensiasi Interliukin 6 .....	9
Gambar 3 Pensinyalan klasik dan pensinyalan Trans interliukin 6 .....	15
Gambar 4 Interliukin 6 pada jantung. ....	19
Gambar 5 . Badai sitokin, interleukin, dan manifestasi klinis pada COVID-19 .....	38
Gambar 6.1 Kerangka Teori .....	40
Gambar 6.2 Kerangka konsep .....	41
Gambar 7.1 Alur penelitian.....	45

## DAFTAR SINGKATAN

ACE	: Angiotensin Converting Enzyme
ACE2	: Angiotensin Converting Enzyme 2
ANP	: A-type Natriuretic Peptide
APC	: Antigen-presenting cell CSF: Colony-stimulating factor
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
BNP	: B-type Natriuretic Peptide
CAC	: <i>Coronary Artery Calcium</i>
CAD	: Coronary Artery Disease
CNTF	: <i>Ciliary, Neurotrophic factor</i>
CRP	: C-reactive protein;
COVID-19	: Coronavirus disease 2019
DC	: Dendritic cell <sup>[1]</sup> <sub>SEP</sub>
EF	: Ejection Fraction
FoxP3	: Forkhead box protein 3
GJK	: Gagal jantung Kongestif
IOM	: Institute of Medicine
IFN- $\gamma$	: Interferon- $\gamma$
IL-6	: Interleukin-6
IU	: Internationa Unit
KO	: Knock Out
LIF	: <i>Leukemia Inhibitory Factor</i>
LVH	: Left Ventricular Hypertrophy
MMPs	: Matrix Metalloproteinase
MS	: Multiple sclerosis
NK	: Natural killer NKT: Natural killer T
NHANES	: The National Health and Nutritional Examination Surveys
NG	: Nanogram
NO	: Nitric Oxide
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PJK	: Penyakit Jantung Koroner

PKV	: Penyakit Kardiovaskular
RAAS	: Renin Angiotensin Aldosterone System
ROC	: Receiver operating characteristic.
RA	: Rheumatoid arthritis <sup>[1]</sup>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SKA	: Sindrom Koroner Akut
Tr1	: Type 1 regulator T Treg: Regulatory T
Tbet	: T-box expressed in T cells
TLR	: Toll-like receptor
TSLP: Thymic stromal lymphopoietin	
TIK	: Teknologi Informasi Dan Komunikasi
VDR	: Vitamin D Receptor
VDR-RXR	: Vitamin D Receptor-Retinoic Acid X-Receptor Complex
TGF- $\beta$	: Tumor Growth Factor- $\beta$
TNF- $\alpha$	: Tumor Necrosis Factor - $\alpha$

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit arteri koroner (CAD) telah menjadi tantangan kesehatan masyarakat yang utama. Ini terkait dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi di seluruh dunia dan semakin lazim di dunia Barat . Setiap tahun, sekitar 170.000 orang meninggal karena penyakit kardiovaskular di Polandia, yang merupakan 47% dari semua kematian. Meskipun gangguan ini biasanya menyerang orang tua, peningkatan prevalensi CAD di antara orang yang lebih muda telah diamati selama beberapa dekade terakhir. Manifestasi CAD pada usia muda didefinisikan sebagai CAD dini atau onset dini, tetapi berbagai penelitian mengenali batas usia atas dalam kisaran 35 sampai 55 tahun. Pada pasien muda dengan kejadian koroner akut, revaskularisasi berhubungan. (Anda and Akahashi, 2003)

Patogenesis CAD prematur melibatkan banyak faktor konvensional (hipertensi, diabetes, dislipidemia, obesitas, merokok) dan faktor risiko yang lebih baru . Peradangan semakin dilihat sebagai faktor risiko kardiovaskular baru yang dapat dimodifikasi . Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa inflamasi berperan dalam patofisiologi aterosklerosis dan CAD. Mekanisme molekuler yang mendasari penyakit terkait peradangan termasuk perubahan respon imun dan lingkungan mikro sel normal yang dihasilkan dari ketidakseimbangan sitokin inflamasi. Penanda inflamasi adalah mediator penting dalam kaskade multi-langkah aterosklerosis, yang akhirnya menyebabkan pecahnya plak aterosklerotik . (Mohan, 2011)

Interleukin 6 (IL-6) adalah sitokin proaterogenik penting . Sitokin proinflamasi multifungsi ini diproduksi oleh limfosit T, makrofag, dan adiposit, dan bekerja melalui membran terikat (IL-6R) atau reseptor yang dapat larut (sIL-6R) . Ini adalah mediator sentral dari respon fase akut dengan stimulasi hati untuk menghasilkan protein fase akut, seperti protein C-reaktif (CRP), plasma amiloid A (SAA), dan fibrinogen. Respon fase akut dikaitkan dengan peningkatan viskositas darah dan peningkatan jumlah dan aktivitas trombosit. Selanjutnya, kadar kolesterol HDL dikurangi dengan peningkatan SAA. Aktivasi autokrin dan parakrin monosit oleh IL-6 di dinding pembuluh berkontribusi pada pengendapan fibrinogen. IL-6 juga menurunkan aktivitas lipoprotein lipase dan kadar lipase

lipoprotein monomer dalam plasma, yang meningkatkan serapan lemak makrofag yang menghasilkan pembentukan sel busa. IL-6 yang bersirkulasi mempengaruhi sistem endokrin dan menstimulasi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal, yang aktivasi terkait dengan obesitas sentral, hipertensi, dan resistensi insulin . Oleh karena itu, IL-6 merupakan mediator penting dari penyakit aterosklerotik dan berhubungan dengan CAD dan kondisi iskemik akut. (Reiss et al., 2017)

Interleukin 6 (IL-6), diproduksi secara cepat dan sementara sebagai respons terhadap infeksi dan cedera jaringan, berkontribusi pada pertahanan tubuh melalui stimulasi respons fase akut, hematopoiesis, dan reaksi imun. Meskipun ekspresinya dikontrol secara ketat oleh mekanisme transkripsi dan posttranskripsi, sintesis IL-6 yang tidak teratur memainkan efek patologis pada inflamasi kronis dan autoimunitas. (Tanaka et al., 2014)

Studi yang membahas mengenai peningkatan interleukin 6 sebagai respon inflamasi ini sudah dibahas dalam beberapa studi, beberapa peneliti mencoba memetakan apakah terdapat hubungan antara tingginya nilai interleukin 6 pada pasien yang mengalami Covid-19. Hipotesis bahwa faktor resiko untuk keparahan dan mortalitas pada COVID-19 adalah mereka dengan penyakit-penyakit yang terkait dengan proses inflamasi yang teraktivasi berlebihan disertai pencetus seperti hipertensi, diabetes, cancer, obesitas dan jantung. Sehingga dapat terlihat dengan jelas bahwa infeksi COVID-19 bersamaan dengan aktivasi berlebih proses inflamasi ini menciptakan ‘badai sitokin’ yang akhirnya mengarah pada sindrom kardio-respirasi yang mematikan. (Zhang et al., 2020a)

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat diidentifikasi masalah penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat hubungan nilai interleukin 6 dengan luaran klinis pasien sindrome koroner akut dengan komorbid covid-19

## **1.3 Pertanyaan Penelitian**

Berdasarkan identifikasi masalah di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Berapa kadar rerata Intrleukin-6 pada pasien dengan COVID-19 dan penyakit sindrom koroner akut?
2. Apakah kadar Interleukin-6 yang tinggi pasien dengan COVID-19 dengan sindrom koroner akut akan meningkatkan luaran klinis ?

## **1.4 Hipotesis penelitian**

### **1.4.1 Hipotesis Null**

Tidak terdapat korelasi antara hubungan nilai interleukin 6 dengan luaran klinis pasien sindrome koroner akut dengan komorbid covid-19?

### **1.4.2 Hipotesis Kerja (H1)**

Terdapat korelasi antara hubungan nilai interleukin 6 dengan luaran klinis pasien sindrome koroner akut dengan komorbid covid-19?

## **1.5 Tujuan Penelitian**

### **1.5.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui apakah terdapat hubungan nilai interleukin 6 dengan luaran klinis pasien sindrome koroner akut dengan komorbid covid-19 ?

### **1.5.2 Tujuan Khusus**

1. Mengukur nilai interleukin-6 penderita sindrome koroner akut dan COVID-19.
2. Mengukur nilai interleukin-6 penderita COVID-19 yang mengalami sindrome koroner akut dengan yang mengalami MACE maupun tidak mengalami MACE.
3. Mengetahui Nilai Cut Off Interleukin 6 untuk memprediksi kejadian MACE pada penderita sindrome koroner akut dan COVID-19.
4. Menilai interleukin 6 sebagai faktor prediktif dalam menilai MACE.

## **1.6 Manfaat Penelitian**

### **1.6.1 Manfaat Ilmiah**

Diharapkan dapat menjawab mengenai hubungan nilai interleukin 6 dengan luaran klinis pasien sindrome koroner akut dengan komorbid covid-19

### **1.6.2 Manfaat pada Tenaga Kesehatan**

Dapat mengetahui hubungan nilai interleukin sehingga mengetahui prognosis dari pasien Covid -19 dengan sindrom koroner akut.

### **1.6.3 Manfaat Kepada Masyarakat**

Diharapkan hasil penelitian dapat menjadi sumber informasi untuk masyarakat mengenai bahaya dari penyakit Covid-19 dengan sindrom koroner akut.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.a Interliukin 6

Sitokin adalah suatu sentral patogenesis yang akan meningkat jumlahnya bila terdapat suatu penyakit. sitokin adalah protein larut, ia adalah mediator yang dihasilkan oleh sel dalam suatu reaksi radang atau imunologik yang berfungsi sebagai isyarat antara sel-sel untuk mengatur respon setempat dan kadang-kadang juga secara sistemik. Sitokin mempengaruhi peradangan dan imunitas melalui pengaturan pertumbuhan, mobilitas dan diferensiasi leukosit dan sel-sel lainnya. (Dinarello, 2000)

Interleukin adalah kelompok sitokin (disekresi protein) yang pertama kali terlihat untuk diekspresikan oleh sel darah putih (leukosit). Interleukin diproduksi oleh berbagai sel tubuh. Interleukin-6 (*Interleukin 6*, *Interferon beta-2*, *IFNB2*, *B cell differentiation factor*, *B cell stimulatory factor 2*, *BSF2*, *Hepatocyte stimulatory factor*, *HSF*, *Hybridoma growth factor*, *HGF*, *IL-6*) adalah sitokina yang disekresi dari jaringan tubuh ke dalam plasma darah, terutama pada fase infeksi akut atau kronis, dan menginduksi respon peradangan transkriptis melalui pencerap IL-6 RA, menginduksi maturasi sel B. dan pencerap gp130 IL-6 merupakan sitokin pleiotropik yang diproduksi oleh banyak tipe sel seperti monosit, fibroblas, sel-sel endotel, dan limfosit T dan B. IL-6 tidak diekspresikan secara terus-menerus, melainkan banyak diinduksi dan diproduksi sebagai respon terhadap sejumlah rangsangan inflamasi seperti IL-1, TNF- $\alpha$ , produk-produk bakteri, dan infeksi virus. Sitokin ini mempunyai fungsi yang berbeda, meliputi diferensiasi dan/atau aktivasi makrofag dan sel-sel T, sel-sel pertumbuhan dan diferensiasi sel-sel B, stimulasi hematopoiesis dan diferensiasi neural. (Dinarello, 2000; Scheller et al., 2011)

Proses terjadinya penyakit dan berbagai reaksi inflamasi tubuh tergantung dari interaksi yang terdapat diantara virus atau bakteri dan sel yang terdapat pada sistem immune. Interaksi ini diperantarai oleh sitokin dan kemokin yang diproduksi oleh sel asal atau juga sel pendatang yang terdapat pada daerah peradangan. Sel yang menghasilkan sitokin adalah macrophage/monocyt, dendritic sel, limfosit, neutrofil, sel endotelial dan fibroblast. IL-6 sering digunakan sebagai penanda untuk aktivasi sistemik dari sitokin proinflamasi. (Dinarello, 2000)

Seperti banyak sitokin lainnya, IL-6 memiliki kedua sifat, baik proinflamasi, maupun anti-inflamasi. Meskipun IL-6 adalah penginduksi kuat dari respon protein fase akut, ia juga memiliki sifat anti-inflamasi. Bukti terbaru yang dihasilkan dari tikus yang dihilangkan IL-6 telah menunjukkan bahwa IL-6, seperti anggota lain dari family ligan reseptor gp130, terutama bertindak sebagai suatu sitokin anti-inflamasi. Setelah terikat ke reseptor  $\alpha$  spesifik, kompleks IL-6 dengan sinyal ubiquitin unit transduksi sinyal gp130. IL-6 termasuk dalam famili dari ligan reseptor gp130 yang meliputi IL-11, faktor inhibisi leukemia, *ciliary neurotrophic factor*, oncostatin M, dan cardiotrophin-1. (Ho et al., 2015)

Karena molekul-molekul peptida menggunakan reseptor seluler umum, mereka berbagi banyak gambaran fisiologis yang diakibatkan oleh IL-6. IL-6 menurunkan sintesis IL-1 dan TNF- $\alpha$ . IL-6 melemahkan sintesis dari sitokin proinflamasi ketika memiliki sedikit efek pada sintesis dari sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 dan Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). IL-6 menginduksi sintesis dari glukokortikoid dan meningkatkan sintesis IL-1ra dan mengeluarkan reseptor TNF larut pada sukarelawan manusia. Pada saat yang sama, IL-6 menghambat produksi dari sitokin proinflamasi seperti GM-CSF, IFN- $\gamma$ , dan MIP-2. Hasil dari efek imunologi ini menempatkan IL-6 diantara kelompok sitokin anti-inflamasi. (Ho et al., 2015)

## **II.b Fisiologi Interliukin 6**

Peran penting sel T dalam produksi antibody telah dilaporkan sejak akhir tahun 1960. Pada saat itu muncul suatu hipotesis yang menyatakan bahwa factor-faktor terlarut yang berasal dari sel T haruslah terlibat dalam aktivasi sel B. Faktor yang menginduksi sel B untuk memproduksi imunoglobulin pada awalnya dikenal sebagai *B-cell stimulatory factor-2*. Pada tahun 1986, Kishimoto berhasil mengkloning DNA komplementer yang mengkode *B-cell stimulatory factor-2*, yang saat ini dikenal sebagai IL-6. Pada saat yang sama, IFN- $\beta$ 2 dan protein 26-kDa yang ditemukan dalam fibroblast yang dapat dikloning secara independen dan ditemukan identik dengan IL-6. *Hybridoma/plasmacytoma growth factor* dan *hepatocyte-stimulating factor* juga terbukti menjadi molekul yang sama dengan IL-6. (Kishimoto, 2010, 2005)

IL-6 merupakan suatu sitokin pleiotropy dengan aktifitas biologis yang luas dalam regulasi imunitas, hematopoiesis, inflamasi dan onkogenesis. Aktivitas biologis tersebut juga dimiliki oleh sitokin lain yang terkait dengan IL-6 seperti *Leukemia Inhibitory Factor* (LIF),

*ciliary*, *Neurotrophic factor* (CNTF) dan *Oncostatin M*. Pleiotropy dan redundansi fungsi IL-6 telah diidentifikasi dengan karakteristik sistem reseptor unik yang terdiri dari dua protein fungsional yakni reseptor khusus untuk IL-6 (IL-6R) dan gp130, yang merupakan suatu transduser sinyal umum dari sitokin yang terkait dengan IL-6. Sinyal transduksi melalui gp130 dimediasi oleh dua jalur yakni jalur JAK – STAT (*Janus Family Tyrosine Kinase–Signal Transducer And Activator Of Transcription*) dan jalur Ras–MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*). Regulator negative dari IL-6, SOCS (*Suppressor Of Cytokine Signals*) juga telah berhasil diidentifikasi. Pada dasarnya IL-6 diperlukan dalam proses diferensiasi sel T<sub>h</sub>17. (Mayoclinic, 2021; Naseem et al., 2016)

IL-6 berperan penting dalam proses inflamasi akut baik yang bersifat lokal maupun sistemik. IL-6 akan menginduksi sintesis reaktan fase akut oleh liver, stimulasi produksi neutrophil, dan berperan dalam diferensiasi IL-17 yang memproduksi sel T-*helper*. IL-6 disintesis oleh pagosit mononuclear, endotel vascular, fibroblast dan sel lainnya yang memberikan respon terhadap PAMPs dan IL-1 serta TNF. (Naseem et al., 2016)

## II.c Aktifitas pleiotropy IL-6

*Hybridoma/plasmacytoma growth factor* merupakan salah satu penamaan IL-6 yang ditemukan pada tikus, dan faktanya, E $\mu$ -IL-6 *transgene* (yaitu translokasi dari Ig  $\mu$ -*chain* pada lokus IL-6 untuk meningkatkan ekspresi IL-6) menyebabkan pertumbuhan poliklonal sel plasma di limpa dan kelenjar getah bening dalam strain BL6 . . (Tanaka et al., 2014)

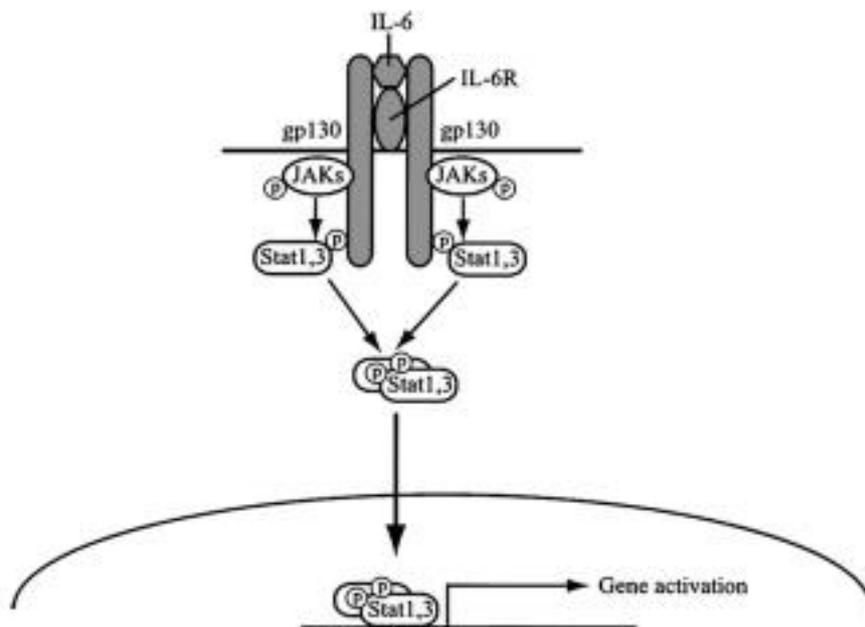
Pada berbagai studi menyebutkan IL-6 dengan nama *hepatocytestimulating factor* (HSF), yang menginduksi berbagai protein fase akut termasuk protein C-reaktif (CRP),  $\beta$ 2-fibrinogen, protein amyloid, haptoglobin, hemopexin dan protein lainnya. (Kishimoto, 2010) Pada tikus yang khusus disiapkan dengan defisiensi gen IL-6, secara signifikan berkurangnya reaksi fase akut akibat injeksi intramuskular minyak terpentin. Hal ini menegaskan bahwa IL-6 berfungsi sebagai HSF. (Tanaka et al., 2014)

IL-6
B-cell stimulatory factor-2
IFN- $\beta$ 2
26-kDa protein
Hybridoma/plasmacytoma growth factor
HSF

Tabel 1. Berbagai nama yang disebut sebagai IL-6

### Sinyal transduksi dari permukaan sel hingga ke nucleus.

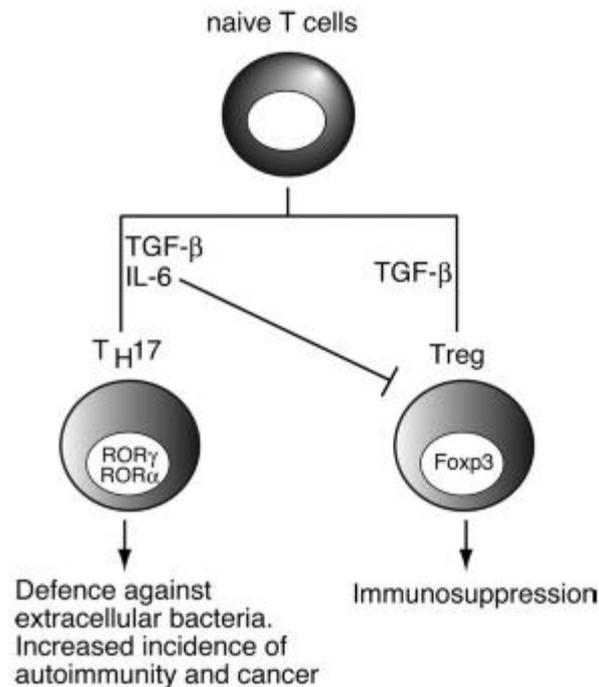
Stimulasi sel dengan IL-6 akan menginduksi fosforilasi tyrosine pada protein intra sitoplasma, hal ini menunjukkan bahwa kinase tirosin tertentu telah diaktivasi. Meskipun gp130 tidak memiliki domain kinase dalam sitoplasmanya. Kishimoto berhasil mengisolasi sebuah factor transkripsi baru yang pada awalnya dikenal dengan APRF (*Acute-Phase Responsive Factor*), dan saat ini dikenal dengan Stat3, yang diaktifkan oleh JAK membentuk sebuah dimer dan ditranslokasi ke dalam nukleus. (Kishimoto, 2010, 2005) Stimulasi melalui IL-6 akan menyebabkan homodimerisasi gp130 sehingga mengaktifkan (fosforilasi) JAKs, Stat1 dan Stat3. Aktivasi Stat1 dan Stat3 akan membentuk homodimerisasi atau heterodimer yang nantinya akan mengaktifkan berbagai ekspresi gen. Proses sinyal transduksi oleh IL-6 dari permukaan sel hingga menghasilkan suatu ekspresi gen dapat dilihat dalam gambar 1. (Tanaka et al., 2014)(Kishimoto, 2010)



Gambar 1. Proses Sinyal Transduksi IL-6 yang menyebabkan munculnya berbagai ekspresi gen.

Sitokin seperti IL-6 memegang peranan penting dalam mempertahankan kehidupan, namun produksi yang berlebihan seringkali berperan menyebabkan berbagai penyakit. Sehingga diperlukan mekanisme regulasi negative dalam sistem sinyal IL-6. Kishimoto menemukan molekul SSI (*STAT-induced STAT Inhibitor*), yang kini dikenal dengan SOCS.

SOCS merupakan salah satu target gen dari jalur JAK-STAT, dimana SOCS berikatan dengan JAK untuk menghambat aktivitas melalui jalur tersebut dan secara negative meregulasi sinyal tersebut.(Kishimoto, 2010)



**Gambar 2:** Proses diferensiasi sel  $T_{H17}$  dan Treg. IL-6 bersama TGF-β akan menginduksi diferensiasi  $T_{H17}$  dari *naïve* sel T, dan menghambat diferensiasi regulator sel T (Treg) yang diinduksi oleh TGF-β

IL-6 bersama dengan *Transforming Growth Factor* (TGF)-β, akan menginduksi diferensiasi sel  $T_{H17}$  dari *naïve* sel T. Kishimoto menemukan bahwa reseptor *aryl hydrocarbon* (Ahr) secara spesifik diinduksi dalam *naïve* sel T dibawah sel  $T_{H17}$  yang terpolarisasi seperti TGF-β dan IL-6 berperan dalam diferensiasi sel  $T_{H17}$ . Diferensiasi  $T_{H17}$  diatur secara positif oleh IL-6 dan TGF-β dan diatur secara negatif oleh IFN-γ, IL-27 atau IL-2.(Kishimoto, 2010)

#### II.d IL 6 bagian dari Sitokin

Anggota dari keluarga sitokin interleukin 6 (IL-6) termasuk IL-6, IL-11, leukemia inhibitory factor (LIF), oncostatin M (OSM), ciliary inhibitory factor (CNTF), cardiotropin-1 (CT-1) , sitokin terkait mirip kardiotrofin dan faktor stimulasi sel neurotrophin-1 / B yang menstimulasi 3 (NNT-1), neuropoietin (NPN), IL-27, dan IL-31. Dengan pengecualian IL-31,

semua sitokin tipe IL-6 berbagi membran glikoprotein gp130 sebagai reseptor umum dan subunit transduser sinyal. IL-6 dan IL-11 awalnya mengikat reseptor  $\alpha$  yang terikat membran reseptor IL-6 (IL-6R) atau IL-11R, masing-masing. Selanjutnya, kompleks IL-6 / IL-6R atau IL-11 / IL-11R berasosiasi dengan gp130, menyebabkan pembentukan gp130-homodimer dan inisiasi sinyal. Viral IL-6 (vIL-6) dari human herpes virus 8 (HHV-8) juga menandakan melalui homodimer gp130 tetapi tanpa membutuhkan  $\alpha$ IL-6R . Sinyal LIF, CNTF, OSM, CT-1, NPN, dan NNT-1 melalui kompleks reseptor heterodimerik gp130 / LIF-R- . (Kishimoto, 2010; Tanaka et al., 2014)

Selain itu, sinyal OSM melalui a kompleks reseptor yang terdiri dari gp130 dan OSM-R. IL-27 telah terbukti bekerja melalui kompleks reseptor heterodimerik gp130 / WSX-1 . IL-31 adalah satu-satunya sitokin tipe IL-6 yang tidak memerlukan rantai reseptor gp130 tetapi malah menginduksi pembentukan heterodimer reseptor mirip gp130 (GPL) bersama-sama dengan OSM-R. Seperti IL-6 dan IL-11, sitokin tipe IL-6 lainnya membutuhkan reseptor  $\alpha$  spesifik tambahan, termasuk glikosilfosfatidylinositol (GPI) yang ditunjang CNTF-R untuk CNTF, CLC, NPN, dan NNT-1 serta Epstein– Barr-virus menginduksi Gene 3 (EBI-3) untuk p28 (IL-27). CT-1 telah dijelaskan untuk bertindak langsung melalui heterodimer gp130 / LIF-R tetapi reseptor berlabuh GPI spesifik CT-1 yang belum teridentifikasi mungkin juga ada pada sel saraf . (Kishimoto, 2010; Tanaka et al., 2014)

Yang penting, sebagian besar molekul reseptor yang larut adalah antagonis dan bersaing dengan protein yang terikat membran untuk pengikatan ligan, sedangkan reseptor yang dapat larut sIL-6R, EBI-3, dan sCNTF-R dari keluarga IL-6 adalah agonis. (Kishimoto, 2010; Tanaka et al., 2014)

## **II.e Kompleks reseptor IL-6**

Kompleks reseptor yang memediasi aktivitas biologis IL-6 terdiri dari glikoprotein transmembran tipe I pengikat IL-6 yang disebut IL-6R (juga disebut CD126 atau gp80) dan protein transduser sinyal transmembran tipe I gp130 (CD130). Pada sel target, IL-6 pertama-tama berikatan dengan reseptor  $\alpha$ -non-pensinyalan yang terikat membran IL-6R (mbIL-6R). Kompleks IL-6 dan IL-6R ini kemudian mengikat dua molekul gp130 dan mengarah pada transduksi sinyal IL-6, yang meliputi aktivasi jalur transduksi sinyal JAK / STAT, ERK, dan PI3K. (Choy and Rose-John, 2017; Dinarello, 2000)

IL-6 adalah protein glikosilasi 21–28 kDa dan memiliki karakteristik struktur bundel empat heliks yang khas untuk semua sitokin tipe IL-6, terdiri dari empat heliks  $\alpha$  panjang (A, B, C, D) yang tersusun dalam topologi naik-turun-bawah. IL-6 memiliki tiga situs pengikat

reseptor berbeda yang disebut sebagai situs 1 (menghubungi IL-6R), situs 2 (menghubungi gp130 antara domain 2 dan domain 3), dan situs 3 (menghubungi domain 1 atau domain mirip Ig dari gp130). Situs 1 dibentuk oleh residu terminal-C dari heliks D dan bagian terminal-C dari loop-AB dan menentukan spesifisitas pengikatan IL-6R. Situs 2, terdiri dari residu yang terletak di tengah heliks A dan C, dan situs 3, terdiri dari residu yang terletak di bagian terminal-N dari AB-loop (Situs 3a) dan residu terminal-C dari D-heliks (situs 3b) diperlukan untuk perekrutan dua molekul gp130. . (Choy and Rose-John, 2017; Dinarello, 2000)

Berbeda dengan IL-6 manusia, vIL-6 yang dikodekan oleh human herpes virus 8 (HHV-8), yang berbagi homologi urutan asam amino 25% dengan IL-6 manusia, dapat langsung mengaktifkan gp130 pada sel tanpa persyaratan IL-6R [3,8]. Seperti pada IL-6 manusia, situs 2 dari vIL-6 mengikat ke domain 2/3 dari gp130 sedangkan situs 3 dari vIL-6 berinteraksi dengan domain mirip Ig D1 dari gp130. Menariknya, residu asam amino yang membentuk situs 2 dan situs 3 menunjukkan tidak ada konservasi antara IL-6 dan vIL-6 manusia. . (Choy and Rose-John, 2017; Dinarello, 2000)

Baru-baru ini, epitop dalam protein vIL-6, yang memungkinkan pengikatan langsung ke gp130, diidentifikasi. Protein chimeric IL-6 manusia / virus dibuat dan diuji untuk pengikatan langsung ke gp130 [9]. Sebuah chimera IL-6, yang membawa kedua situs yang berinteraksi dengan gp130 2 dan 3 dari vIL-6, tidak dapat mengikat ke gp130 dengan tidak adanya IL-6R. Sebaliknya, protein chimeric IL-6, yang hanya mengandung asam amino dari situs 3 vIL-6 ditambah loop antara heliks B dan C (dinamai situs 3c), menampilkan sifat fungsional yang sama dengan vIL-6. Chimera IL-6 manusia / virus ini dapat menginduksi fosforilasi STAT3 serta proliferasi garis sel yang bergantung pada IL-6 dan IL-6R yang dapat larut. Karena struktur kristal vIL-6 dalam kompleks dengan gp130 tidak menunjukkan interaksi situs 3c dengan gp130 [8], persyaratan situs ini untuk pengikatan langsung vIL-6 ke gp130 cukup mengejutkan. Menariknya, chimera IL-6 yang berbeda, terdiri dari situs 3c vIL-6 saja, gagal mengaktifkan gp130 tanpa adanya IL-6R. Oleh karena itu, situs 3c bersama dengan situs 3a dan 3b tampaknya menjadi persyaratan minimal untuk aktivasi gp130 tanpa adanya IL-6R. . (Choy and Rose-John, 2017; Dinarello, 2000)

IL-6R adalah protein 80 kDa membran tipe I terglykosilasi. Domain mirip Ig dari IL-6R manusia tidak diperlukan untuk pengikatan IL-6 tetapi menstabilkan reseptor selama perdagangan intraseluler melalui jalur sekretori [11]. Pengikatan IL-6 ke IL-6R dimediasi oleh residu pada domain 2 dan 3 dari IL-6R. Menariknya, IL-6R murine yang kekurangan Ig-domain tidak mampu mengikat IL-6 [12], menunjukkan perbedaan mendasar antara IL-6

manusia dan tikus. Sejauh ini, tidak jelas apakah perbedaan ini menjelaskan spesifisitas spesies manusia dan tikus IL-6; sedangkan IL-6 manusia mengikat keduanya, manusia dan tikus IL-6R, murine IL-6 secara eksklusif mengikat ke murine IL-6R [13]. Pelepasan IL-6R dan peran fungsional IL-6R terlarut dalam proses yang disebut trans-pensinyalan dijelaskan dalam Bagian 4 dan 5. . (Choy and Rose-John, 2017; Dinarello, 2000)

Gp130 adalah protein membran tipe I terglykosilasi 130-150 kDa dengan 6 domain ekstraseluler, domain transmembran tunggal, dan domain sitoplasma. Gp130 memiliki N-terminal Ig-like-domain (D1), diikuti oleh dua cytokine binding domain (CBD; domain 2 dan domain 3) dan tiga fibronectin-like (FN III) -domains (domain 4-6). Selain interaksi fisik gp130 dan IL-6R, domain mirip Ig dari gp130 berikatan dengan situs 3 IL-6 dan domain CBM dari gp130 berinteraksi dengan situs 2 IL-6. CBM-domain yang terletak di ujung-N (domain 2) berisi dua pasang sistein yang dilestarikan yang membentuk ikatan disulfida interstrand. C-terminal terletak domain 3 berisi motif Trp-Ser-X-Trp-Ser (WSXWS) yang dilestarikan. . (Choy and Rose-John, 2017; Dinarello, 2000)

Domain proksimal membran gp130 (domain 4-6) diperlukan untuk mentransmisikan sinyal ke domain sitoplasma. Penghapusan mutan yang kekurangan D4, D5, atau D6 tidak menunjukkan atau mengurangi aktivitas transduksi sinyal. Selanjutnya, sebuah studi menggunakan mikroskop elektron partikel tunggal dari IL-6 / IL-6R / gp130-D1-D6 simetris mengungkapkan bahwa bagian terminal COOH dari domain pengikatan sitokin gp130 berjarak sekitar 100 Å terpisah. Bagian terminal COOH dari membran proksimal fibronectin III domain berada dalam jarak dekat, menyebabkan penjajaran yang dekat dari domain transmembran dari reseptor yang diekspresikan permukaan sel, memungkinkan aktivasi pensinyalan intraseluler. Setelah pengikatan ligan, domain 4 dan 5 diorientasikan pada sudut kira-kira 80 °, menghasilkan lengkungan akut pada struktur. Jadi, ektodomain lengkap dari gp130 mengadopsi struktur bentuk "C" yang terbuka lebar. . (Choy and Rose-John, 2017; Dinarello, 2000)

Yang terpenting, reseptor gp130 ada sebagai dimer yang tidak aktif dan telah dibentuk sebelumnya di membran sel. Juga, IL-6R ada sebagai dimer yang dibentuk sebelumnya pada membran plasma. Oleh karena itu, asosiasi yang mungkin longgar dan tidak disesuaikan dari daerah domain juxtamembrane dan transmembran dalam dimer yang telah dibentuk sebelumnya tidak cukup untuk menginduksi transduksi sinyal. Temuan ini konsisten dengan studi seluler di mana penyisipan satu hingga empat residu alanin ke wilayah intraseluler juxtamembrane gp130 mengarah pada gangguan berturut-turut tetapi tidak penghapusan transduksi sinyal, menunjukkan bahwa dimer gp130 / gp130 tidak hanya perlu diposisikan di

dekat kedekatan tetapi juga perlu diselaraskan dengan cara tertentu untuk memungkinkan aktivasi penuh reseptor . Gp130 tidak memiliki aktivitas kinase intrinsik dan tidak terkait secara kovalen dengan Janus kinase (JAKs; JAK1, JAK2, dan TYK2). Tirosin kinase ini menjadi autofosforilasi setelah keterlibatan reseptor oleh sitokin tipe IL-6 dan kemudian memfosforilasi residu tirosin yang berbeda dalam gp130 . Dalam pandangan ini, hasil pengikatan sitokin dalam reorganisasi kompleks reseptor yang terbentuk sebelumnya sedemikian rupa sehingga JAKs diatur ulang dan disandingkan, memungkinkan aktivasi mereka dengan fosforilasi silang. Ini menyiratkan bahwa, setelah pengikatan ligan, hanya reorganisasi halus dalam kompleks reseptor yang harus terjadi untuk memulai pensinyalan intraseluler. . (Choy and Rose-John, 2017; Dinarello, 2000)

Setelah pengikatan ligan, kompleks pensinyalan dengan cepat diinternalisasi, dimediasi oleh motif mirip dileusin dalam domain sitoplasma gp130 . Tidak ada motif internalisasi yang diidentifikasi dalam bagian sitoplasma IL-6R. Menariknya, aktivasi caspase oleh CD95L menyebabkan degradasi rantai reseptor gp130 dan dengan demikian menumpulkan pensinyalan IL-6 .

Studi fungsional dan struktural menyarankan bahwa IL-6 membentuk kompleks pensinyalan heksamerik yang mengandung dua molekul IL-6, IL-6R, dan gp130 (IL-6<sub>2</sub> / IL-6R<sub>2</sub> / gp130<sub>2</sub>) . Namun, model aktivasi alternatif berdasarkan kompleks reseptor gp130 tetramerik (IL-6<sub>1</sub> / IL-6R<sub>1</sub> / gp130<sub>2</sub>) juga diusulkan . Kotransfeksi dua mutein gp130 yang tidak kompeten pensinyalan di mana satu mutein gp130 (gp130 $\Delta$ D1) tidak dapat berinteraksi dengan situs 2 IL-6 dan mutein gp130 lainnya (gp130mutCBM) dengan situs 3 memulihkan pensinyalan IL-6, menunjukkan bahwa hanya satu dari dua situs pengikatan IL-6 di gp130 homodimer sudah cukup untuk menginduksi kaskade pensinyalan . Hasil ini tidak kompatibel dengan konfigurasi reseptor heksamerik. (Harris et al., 1999; Rossi et al., 2015)

Menariknya, kurva respons dosis IL-6 dan IL-11, yang memberi sinyal melalui homodimer gp130, berbentuk lonceng, dengan konsentrasi sitokin tinggi yang menyebabkan penurunan respons biologis . Hasil ini dan hasil lainnya menunjukkan bahwa konsentrasi IL-6 yang rendah mungkin mendukung pembentukan kompleks IL-6<sub>1</sub> / IL-6R<sub>1</sub> / gp130<sub>2</sub> tetramerik sedangkan konsentrasi IL-6 yang lebih tinggi mengarah pada pembentukan kompleks IL-6<sub>2</sub> / IL-6R<sub>2</sub> / gp130<sub>2</sub> heksamerik. Dengan demikian, CNTF, yang memberi sinyal melalui kompleks tetramerik CNTF<sub>1</sub> / CNTF-R<sub>1</sub> / gp130<sub>1</sub> / LIF-R<sub>1</sub>, dan yang, bahkan pada konsentrasi yang lebih tinggi tidak dapat membentuk kompleks pensinyalan heksamerik, tidak menunjukkan respons dosis berbentuk lonceng pada konsentrasi yang luas. (Harris et al., 1999; Rossi et al., 2015)

## **II.f Pensinyalan klasik dan pensinyalan trans interleukin-6**

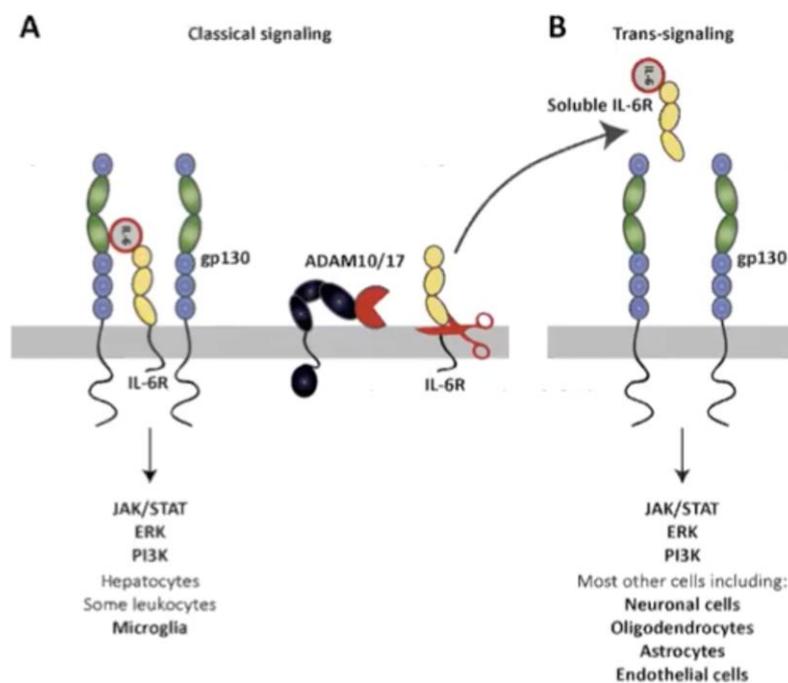
Dengan bantuan protein sgp130Fc dan protein fusi IL-6 dan sIL-6R bernama Hyper-IL-6, kontribusi dari pensinyalan klasik dan trans selama tanggapan yang dimediasi IL-6 dianalisis dalam berbagai penelitian *in vitro* dan *in vivo*. Dengan membandingkan aktivitas *in vitro* dan *in vivo* dari IL-6 dan Hyper-IL-6, kami menyimpulkan bahwa sel saraf, sel induk saraf, sel induk hematopoietik, sel progenitor hati, dan sel induk embrionik tikus bergantung pada sIL-6R sebagai respons mereka terhadap IL-6. (Choy and Rose-John, 2017; Naseem et al., 2016)

Peran penting IL-6 dalam regenerasi hati ditunjukkan oleh tingginya tingkat IL-6 yang disekresikan setelah hepatektomi parsial. Lebih lanjut, IL-6<sup>-/-</sup> tikus terbukti rusak dalam regenerasi hati setelah 2/3 hepatektomi. Percobaan dengan tikus transgenik IL-6 dan tikus transgenik ganda IL-6 / sIL-6R menunjukkan bahwa hanya kombinasi IL-6 dan sIL-6R tetapi bukan IL-6 saja yang menyebabkan proliferasi hepatoseluler yang efisien, menunjukkan peran yang menentukan dari IL-6 trans-signaling dalam regulasi regenerasi hati. Memang, kami dapat menunjukkan bahwa penerapan Hyper-IL-6, tetapi tidak dengan IL-6 saja, mempercepat regenerasi hati setelah hepatektomi parsial serta setelah D-galaktosamin menyebabkan kerusakan hati. (Choy and Rose-John, 2017; Naseem et al., 2016). Temuan ini didukung oleh fakta bahwa sgp130Fc menghambat proliferasi dan regenerasi hepatoseluler di hati setelah kerusakan yang diinduksi secara kimiawi. Menariknya, memblokir sinyal interleukin-6 klasik tetapi tidak interleukin-6 trans-signaling mengurangi kerusakan hati yang diinduksi concanavalin A pada tikus.

Dalam beberapa model penyakit radang usus kronis, ternyata sgp130Fc sama efektifnya dengan antibodi penawar terhadap IL-6R untuk memblokir proses inflamasi. Ini kemudian dikonfirmasi dalam model genetik ileitis pada tikus SAMP1 / Yit. Beberapa model tikus radang sendi, yaitu radang sendi yang diinduksi antigen dan radang sendi yang diinduksi kolagen, dianalisis dan ditunjukkan bahwa IL-6<sup>-/-</sup> mencit benar-benar terlindungi dari penyakit. Menariknya, hanya injeksi Hyper-IL-6 tetapi bukan IL-6 saja yang mampu memulihkan penyakit pada artritis yang diinduksi antigen, menunjukkan keterlibatan trans-pensinyalan dalam perkembangan penyakit autoimun ini. Penerapan sgp130Fc benar-benar memblokir perkembangan artritis pada kedua model hewan, menggarisbawahi pentingnya IL-6 trans-signaling. Kami juga dapat menunjukkan bahwa, dalam model peritonitis murine, yang bergantung pada injeksi supernatan steril *Staphylococcus epidermidis*, perkembangan

dari tahap neutrofilik ke mononuklear bergantung pada pensinyalan trans IL-6. (Rossi et al., 2015)(Oky et al., 2014)

Perkembangan ini dapat disebabkan oleh injeksi Hyper-IL-6 dan dapat diblokir dengan penerapan sgp130Fc . Induksi kanker usus besar inflamasi dalam model AOM / DSS dapat diblokir pada tingkat yang sama dengan penerapan antibodi penawar terhadap IL-6R dan dengan sgp130Fc, sekali lagi menunjukkan bahwa perkembangan kanker yang diinduksi inflamasi bergantung pada IL-6 trans. –sinyalan . Hasil ini baru-baru ini dikonfirmasi dalam model tikus kanker terkait kolitis, di mana tikus diobati lebih dari 9 siklus dengan DSS tanpa pengobatan sebelumnya dengan mutagen AOM . (Choy and Rose-John, 2017; Rose-John, 2017)



**Gambar 3 :** Pensinyalan klasik dan pensinyalan Trans interleukin 6.

Pada pasien dengan kanker ovarium ganas IL-6 trans-signaling pada sel endotel mencegah apoptosis yang diinduksi kemoterapi, meningkatkan hiperpermeabilitas endotel, dan meningkatkan migrasi transendotelial sel kanker ovarium. Penargetan selektif dari transmisi IL-6 pada tikus sangat mengurangi pembentukan asites dalam model xenograft .(Ho et al., 2015)

Dalam model sepsis murine, blokade trans-signaling IL-6 cukup untuk menyelamatkan tikus dari kematian . Menariknya, dalam model ligasi tusukan sekum, blokade global IL-6 kurang bermanfaat dibandingkan blokade selektif IL-6 trans-signaling

dengan protein sgp130Fc. Hal ini dapat dijelaskan dengan fakta bahwa sgp130Fc hanya memblokir IL-6 yang terikat ke sIL-6R. Karena selama sepsis, kadar IL-6 secara nyata melebihi kadar sIL-6R, cukup IL-6 dibiarkan aktif yang dapat merangsang proliferasi regeneratif di epitel usus, sedangkan dalam kasus blokade IL-6 global, tidak ada IL-6 aktif tersisa. (Azkur et al., 2020)

Seperti banyak sitokin lainnya, segera disadari bahwa IL-6 bukan merupakan faktor yang bukan hanya terlibat dalam respons imun. Pada awal tahun 1990-an terlihat jelas bahwa selain mengontrol sel imun lain seperti sel T, IL-6 juga penting dalam regulasi hepatosit, sel progenitor hematopoietik, kerangka, sistem kardiovaskuler, plasenta dan saraf dan sistem endokrin. (Erta et al., 2012)

IL-6 bukan merupakan faktor yang hanya terlibat dalam respons imun, tetapi dengan banyak peran penting dalam sistem fisiologis utama termasuk sistem saraf. IL-6 sekarang diketahui berpartisipasi dalam neurogenesis (memengaruhi neuron dan sel glial), dan dalam respons neuron dewasa dan sel glial dalam kondisi normal dan mengikuti berbagai model cedera. Dalam banyak hal, IL-6 berperilaku mirip neurotropin, dan tampaknya dapat dimengerti mengapa keluarga sitokin yang dimilikinya dikenal sebagai neuropoietin. (Lindmark and Diderholm, 2015; Mohan, 2011)

Setelah IL-6 disintesis di lesi lokal pada tahap awal inflamasi, IL-6 bergerak ke hati melalui aliran darah, diikuti dengan induksi cepat berbagai protein fase akut seperti protein C-reaktif (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinogen, haptoglobin, dan  $\alpha$ 1-antichymotrypsin. Di sisi lain, IL-6 mengurangi produksi fibronektin, albumin, dan transferin. Efek biologis pada hepatosit ini pada awalnya dipelajari sebagai milik HSF. Ketika konsentrasi SAA tingkat tinggi bertahan untuk waktu yang lama, itu menyebabkan komplikasi serius dari beberapa peradangan kronis penyakit melalui pembentukan amiloid A amiloidosis (Gillmore et al. 2001). Hal ini menyebabkan deposisi fibril amiloid, yang menyebabkan kerusakan progresif pada berbagai organ. IL-6 juga terlibat dalam pengaturan kadar besi dan seng serum melalui kontrol transporternya. (Heinrich et al., 1990; Kishimoto, 2010)

Sedangkan untuk besi serum, IL-6 menginduksi produksi hepcidin, yang menghalangi aksi besi transporter ferroportin 1 pada usus dan, dengan demikian, mengurangi kadar besi serum (Nemeth et al. 2004). Ini berarti bahwa aksis IL-6-hepcidin bertanggung jawab atas hipoferrremia dan anemia yang berhubungan dengan inflamasi kronis. IL-6 juga

meningkatkan ekspresi ZIP14 importir seng pada hepatosit sehingga menyebabkan hipozincemia yang terlihat pada inflamasi (Liuzzi et al. 2005). Ketika IL-6 mencapai sumsum tulang, ia mendorong pematangan megakariosit, sehingga mengarah pada pelepasan trombosit (Ishibashi et al. 1989). Perubahan pada tingkat protein fase akut dan jumlah sel darah merah dan trombosit digunakan untuk evaluasi keparahan inflamasi dalam pemeriksaan laboratorium klinis rutin. (Heinrich et al., 1990; Kishimoto, 2010)

Lebih lanjut, IL-6 mempromosikan diferensiasi spesifik dari sel T CD4 $\beta$  yang naif, sehingga menjalankan fungsi penting dalam menghubungkan respon imun bawaan dan yang didapat. Telah terbukti bahwa IL-6, dalam kombinasi dengan faktor pertumbuhan transformasi (TGF) - $\beta$ , sangat diperlukan untuk diferensiasi Th17 dari sel T CD4 $\beta$  naif (Korn et al. 2009), tetapi IL-6 juga menghambat TGF- $\beta$ . Diferensiasi Treg yang diinduksi (Bettelli et al. 2006). Up-regulasi keseimbangan Th17 / Treg dianggap bertanggung jawab atas gangguan toleransi imunologi, dan dengan demikian secara patologis terlibat dalam perkembangan penyakit autoimun dan inflamasi kronis (Kimura dan Kishimoto 2010). Lebih lanjut telah ditunjukkan bahwa IL-6 juga mendorong diferensiasi sel pembantu folikel-T serta produksi IL-21 (Ma et al. 2012), yang mengatur sintesis imunoglobulin (Ig) dan produksi IgG4. khususnya. IL-6 juga menginduksi diferensiasi sel T CD8 $\beta$  menjadi sel T sitotoksik (Okada et al. 1988). Di bawah salah satu nama sebelumnya, BSF-2, IL-6 ditemukan mampu menginduksi diferensiasi sel B yang teraktivasi menjadi sel plasma penghasil Ab, sehingga oversintesis IL-6 yang terus menerus menghasilkan hipergam- maglobulinemia dan produksi autoantibodi. (Heinrich et al., 1990; Kishimoto, 2010)

Ekspresi IL-6 segera dan sementara dihasilkan sebagai respons terhadap faktor stres lingkungan seperti infeksi dan cedera jaringan. Ekspresi ini memicu sinyal alarm dan mengaktifkan mekanisme pertahanan tubuh terhadap stres. Penghapusan sumber stres dari host diikuti dengan penghentian aktivitas yang dimediasi IL-6 dari kaskade transduksi sinyal oleh sistem regulasi negatif seperti internalisasi yang diinduksi ligan dan degradasi gp130 dan perekrutan SOCS (Naka et al. 1997), serta degradasi mRNA IL-6 oleh regnase-1 yang menyebabkan penghentian produksi IL-6.

Namun, produksi IL-6 yang tidak teratur dan persisten dari sebagian besar etiologi yang tidak diketahui, salah satunya mungkin ketidakseimbangan antara Arid5a dan regnase-1, pada populasi sel tertentu menyebabkan perkembangan berbagai penyakit. Hubungan IL-6

dengan perkembangan penyakit pertama kali ditunjukkan pada kasus myxoma jantung. Kultur cairan yang diperoleh dari jaringan myxoma pasien yang mengalami demam, poliartritis dengan positif untuk faktor antinuklear, peningkatan kadar CRP, dan hipergammaglo-bulinemia, mengandung sejumlah besar IL-6, yang menunjukkan bahwa IL-6 dapat menyebabkan peradangan kronis dan autoimunitas (Hiroano et al. 1987).

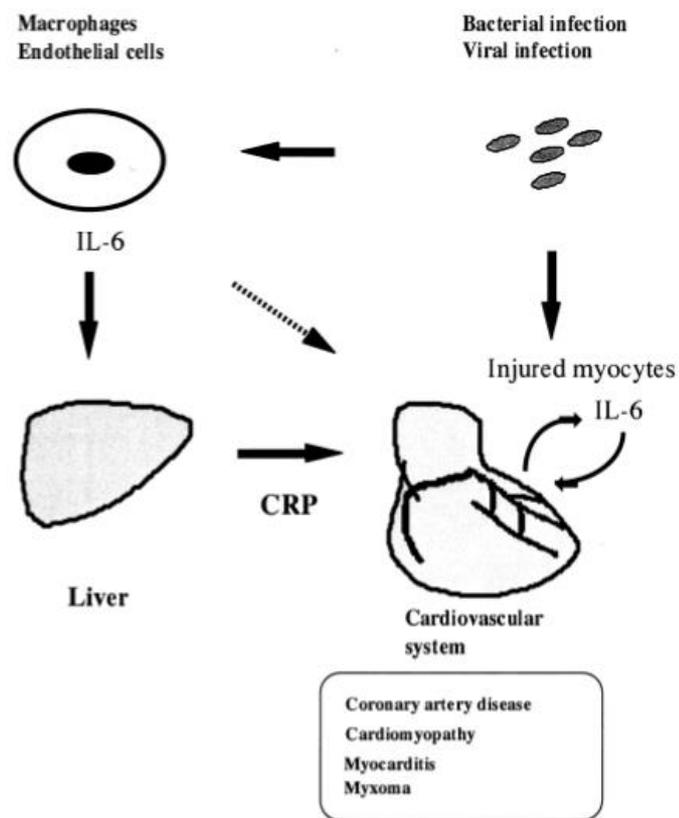
Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa disregulasi produksi IL-6 terjadi pada sel sinovial RA (Hirano et al. 1988), pembengkakan kelenjar getah bening penyakit Castleman (Yoshizaki et al. 1989), sel myeloma (Kawano et al. 1988), dan sel darah perifer atau jaringan yang terlibat dalam berbagai penyakit radang autoimun dan kronis lainnya dan bahkan sel ganas pada kanker (Nishimoto et al. 1989, 2005) .

Selain itu, peran patologis IL-6 dalam perkembangan penyakit telah ditunjukkan pada banyak model hewan penyakit serta fakta bahwa blokade IL-6 dengan cara knockout gen atau pemberian anti-IL-6 atau anti-IL -6R Ab dapat menyebabkan supresi preventif atau terapeutik dari perkembangan penyakit. Misalnya, blokade IL-6 mengakibatkan penurunan kerentanan yang nyata terhadap penyakit Castleman - seperti gejala pada tikus transgenik IL-6 (Katsume et al. 2002). Efek serupa diamati pada model RA (Alonzi et al. 1998; Ohshima et al. 1998; Fujimoto dkk. 2008), lupus eritematosus sistemik (Mihara dkk. 1998), sklerosis sistemik (Kitaba dkk. 2012), inflamasi miopati (Okiyama et al. 2009), eksperimental uveoretinitis autoimun (Haruta et al. 2011), eksperimental autoimun encephalomyelitis (Serada et al. 2008), dan banyak penyakit lainnya.(Choy and Rose-John, 2017; Naseem et al., 2016)

## **II.g. Peranan Interliukin 6 pada Penyakit**

### **a. Interliukin 6 Dan Penyakit Kardiovaskular**

IL-6 memiliki sifat pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Ini diproduksi tidak hanya oleh sel imun dan sel aksesori imun termasuk monosit dan makrofag, tetapi juga oleh komponen kardiovaskular, seperti sel endotel, sel otot polos pembuluh darah, dan miosit iskemik. Apa yang membuat IL-6 khususnya menarik adalah keterlibatannya tidak hanya dengan peradangan tetapi juga dengan regulasi metabolisme jantung. (Anda and Akahashi, 2003)



**Gambar 4** : Interliukin 6 pada jantung.

IL-6 adalah faktor inflamasi utama yang telah terlibat dalam patogenesis dan perjalanan klinis penyakit pembuluh darah aterosklerotik. IL-6 diketahui disekresikan dari beberapa jenis sel, termasuk sel endotel, makrofag, limfosit, dan adiposit, dan menjalankan tindakan biologisnya melalui cara yang kompleks namun terdefinisi dengan baik. Kompleks reseptor IL-6 terdiri dari dua glikoprotein yang terikat membran, komponen pengikat ligan 80 kD (disebut IL-6R) dan komponen transduksi sinyal 130 kD (disebut gp130). Meskipun IL-6 dapat mengikat IL-6R dan menimbulkan respons biologis, ini juga mengaktifkan IL-6R (sIL-6R) yang dapat larut. Kompleks IL-6 / sIL-6R yang diaktifkan berfungsi sebagai agonis kuat yang mengikat komponen transduksi sinyal dari reseptor terikat membran, gp130, dengan afinitas tinggi. Melalui mekanisme ini, IL-6 diyakini mempotensiasi aktivitas biologisnya sendiri dan memberikan efek pada sel yang kekurangan IL-6R itu sendiri. Memang, itu Kompleks IL-6 / sIL-6R telah dibuktikan untuk merangsang perekrutan leukosit dan untuk meningkatkan respon inflamasi oleh sel endotel. (Reiss et al., 2017)

Peradangan dianggap penting dalam patogenesis penyakit aterosklerotik karena plak dan lesi aterosklerotik berhubungan dengan infiltrasi sel imun yang aktif dan peningkatan

ekspresi dan sintesis penanda inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) atau C- protein reaktif (CRP). Peningkatan kadar IL-6 dikaitkan dengan peningkatan risiko MI pada pria, terlepas dari faktor risiko lain dan CRP. Temuan ini didukung oleh data prospektif yang disajikan oleh Ridker et al. tetapi mekanisme biologis yang mendasari hubungan ini masih belum jelas. (Sai Ravi Kiran et al., 2017)

Hubungan antara IL-6 dan sistem kardiovaskular pertama kali diamati pada tiga pasien dengan myxoma jantung yang secara konstitutif menghasilkan IL-6 . Operasi pengangkatan tumor menyebabkan penurunan kadar IL-6 serta regresi fitur imunologis utama pada pasien ini. Mengingat bahwa peradangan memainkan peran penting dalam perkembangan aterosklerosis dan gangguan kardiovaskular , dilaporkan bahwa peningkatan jangka panjang kadar IL-6 sangat berkorelasi dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner secara progresif . Dibandingkan dengan tikus kontrol, tikus yang kekurangan IL-6 memiliki prevalensi yang secara signifikan lebih rendah serta keparahan miokarditis autoimun yang disebabkan oleh imunisasi dengan peptida  $\alpha$ -myosin jantung . Selain itu, defisiensi IL-6 menyebabkan proliferasi sel T CD4+ yang rusak sebagai respons terhadap stimulasi ulang antigen spesifik [30]. Fibrosis jantung yang diinduksi angiotensin II pada tikus ditandai dengan peningkatan regulasi level IL-6, dan knockout gen IL-6 secara signifikan mengurangi keparahan fibrosis jantung dan menurunkan regulasi level aktin otot polos, TGF- $\beta$ 1 dan kolagen I. (Gager et al., 2020; Sarwar et al., 2012)

Menariknya, peningkatan regulasi IL-6 pada fase akut penyakit dilaporkan memberikan perlindungan jantung, meskipun peningkatan jangka panjang dalam kadar IL-6 menginduksi hipertrofi jantung dan membahayakan kontraktilitas jantung . Meskipun IL-6 memainkan peran patogen dalam miokarditis autoimun eksperimental, IL-6 juga dapat menjadi pelindung dalam model miokarditis autoimun yang diinduksi virus . Seperti yang disarankan, pengobatan untuk mengurangi kadar IL-6 pada miokarditis autoimun yang diinduksi virus meningkatkan risiko peningkatan keparahan penyakit . Jelas, tergantung pada sifat penyakit jantung dan peran IL-6 dalam berbagai fase penyakit jantung. (Gager et al., 2020)

#### **b. Interleukin-6 dan penyakit jantung koroner**

Baru-baru ini, peningkatan kadar IL-6 dan CRP yang bersirkulasi juga dikaitkan dengan risiko tinggi dari semua penyebab kematian pada orang tua. Tingkat serum IL-6, bersama dengan sitokin lain, juga telah dikaitkan dengan hasil klinis yang tidak menguntungkan pada pasien yang dirawat di rumah sakit karena angina tidak stabil. Konsentrasi IL-6 tidak hanya terkait dengan tingkat keparahan kondisi, tetapi juga

merupakan prediktor yang sangat kuat untuk hasil selanjutnya. Sebagai contoh, Biasucci, et al. menunjukkan bahwa pasien dengan angina tidak stabil dan perjalanan rawat inap yang rumit memiliki tingkat IL-6 yang lebih tinggi daripada subjek tanpa komplikasi. Sitokin pro-inflamasi mungkin terlibat dalam destabilisasi dan gangguan plak aterosklerotik di arteri koroner. Adanya proses inflamasi mencirikan tempat pecahnya plak atau erosi, dan sitokin proinflamasi mengatur ekspresi metaloproteinase matriks, yang diketahui terlibat dalam remodeling vaskular dan gangguan plak. (Qu et al., 2014; Wainstein et al., 2017)

IL-6 dapat meningkatkan aterogenesis dan juga berkontribusi terhadap risiko MI dengan efek inflamasi pleiotropiknya, yang termasuk aktivasi sel endotel, promosi aktivasi kekebalan yang dapat mempengaruhi autoantibodi yang penting dalam CVD dan juga interaksi dengan sitokin lain yang dapat meningkatkan pecahnya plak. Kemungkinan lain adalah bahwa peningkatan IL-6 mungkin disebabkan oleh aterosklerosis, di mana reaksi inflamasi yang kuat telah didokumentasikan. (Qu et al., 2014; Wainstein et al., 2017)

Demikian pula, wanita dengan tingkat IL-6 yang tinggi mungkin lebih mungkin untuk memiliki MI yang fatal, tetapi penelitian yang membedakan antara kejadian fatal dan non-fatal dalam kaitannya dengan tingkat IL-6 masih kurang. Mungkin juga wanita secara alami dilindungi dari komponen inflamasi CVD karena produksi IL-6 dapat ditekan oleh estrogen [21]. Namun, kami tidak menemukan perbedaan dalam tingkat IL-6 atau CRP antara wanita yang diobati dengan HRT dan non-HRT. Deswal dkk. telah menemukan tingkat IL-6 yang lebih rendah di antara wanita dibandingkan dengan pria tetapi penelitian lebih lanjut di mana subdivisi berdasarkan jenis kelamin perlu dilakukan. (Qu et al., 2014; Wainstein et al., 2017)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa interaksi aditif antara peningkatan kadar IL-6 dan hiperkolesterolemia meningkatkan risiko MI pada pria. Namun, kemungkinan efek interaktif yang beroperasi juga antara peningkatan IL-6 dan insulin atau merokok tidak boleh diabaikan karena, meskipun tidak signifikan secara statistik, skor sinergi (skor S) jelas di atas satu. Ada kemungkinan bahwa efek penghambatan reseptor insulin yang diusulkan dari IL-6 dapat memberikan mekanisme yang mungkin di balik interaksi potensial antara insulin dan IL-6, yang diindikasikan di antara pria dan wanita. Blokade jalur pensinyalan insulin dapat menyebabkan peningkatan kadar insulin dan perkembangan resistensi insulin. Hasil dari Women's Health Study mungkin menunjukkan efek tambahan antara hiperkolesterolemia dan peningkatan IL-6 tetapi analisis formal untuk sinergi tidak dilakukan. (Qu et al., 2014; Wainstein et al., 2017)

### **c. Interleukin-6 dan gagal jantung kongestif**

Peningkatan kadar sitokin yang bersirkulasi telah dibuktikan pada pasien dengan gagal jantung. Secara khusus, konsentrasi IL-6 terkait dengan keparahan disfungsi ventrikel kiri dan derajat aktivasi sistem simpatis dan renin-angiotensin. Peningkatan kadar IL-6 berkorelasi dengan penurunan kelas fungsional jantung, menurunkan fraksi ejeksi, dan prognosis buruk. Sebuah penelitian terbaru menunjukkan peningkatan ekspresi IL-6 miokard dikaitkan dengan perkembangan gagal jantung. IL-6 mungkin merupakan indikator yang baik dari kerusakan. Meskipun penelitian sebelumnya telah meneliti efek dari overloading tekanan hemodinamik akut pada ekspresi gen sitokin pro-inflamasi, pengaruh dari hemodinamik yang berlebihan belum diperiksa. Kelebihan hemodinamik yang terus menerus memicu peningkatan sementara pada ekspresi gen reseptor sitokin dan sitokin pro-inflamasi. Namun, penurunan ekspresi gen sitokin pro-inflamasi terjadi di bawah tidak adanya hang dalam kondisi pembebanan, menunjukkan bahwa ekspresi sitokin pro-inflamasi di jantung diatur, setidaknya sebagian, oleh ketergantungan beban dan mekanisme load-independent. Tidak jelas apakah peningkatan sitokin yang bersirkulasi ini terutama merupakan epifenomenon dari keparahan gangguan jantung yang mendasari, tetapi penyelidikan *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa sitokin proinflamasi mungkin menekan kontraktilitas miokard. (Markousis-Mavrogenis et al., 2019)

### **d. Interleukin-6 pada miokarditis**

IL-6 mengurangi kerusakan miokard pada tikus dengan miokarditis virus. Selain itu, merangsang diferensiasi sel B, makrofag, dan sel NK *in vivo*. IL-6 di bawah miokarditis yang diinduksi oleh virus encephalomyocarditis pada tikus memodulasi respon imun awal yang bertanggung jawab untuk sel B, makrofag, dan sel NK. Modifikasi tanggapan kekebalan bersama dengan penurunan replikasi virus tampaknya berkontribusi pada mekanisme efek IL-6. Meskipun IL-6 mungkin penting dalam proses presentasi antigen virus, aktivasi awal tanggapan kekebalan dan pelemahan replikasi virus juga tampak signifikan. Pendekatan langsung untuk menjelaskan peran IL-6 dalam inflamasi dan kekebalan adalah dengan menggunakan tikus transgenik hasil rekayasa genetika. (Ali et al., 2019)

Ekspresi berlebih dari IL-6 pada tikus transgenik menyebabkan plasmacytosis masif dan hipergammaglobulinemia. Hasil kami menunjukkan bahwa produksi IL-6 yang terus menerus dan berlebihan meningkatkan cedera miokard melalui pemecahan jaringan sitokin dan pembersihan virus. percobaan menunjukkan bahwa IL-6 memiliki efek menguntungkan

pada tahap inflamasi awal, tetapi aktivasi konstitutif IL-6 mempercepat kerusakan miokard dalam proses infeksi virus. (Qu et al., 2014; Sarwar et al., 2012)

#### **e. Interleukin-6 pada endokarditis infektif**

Telah dihipotesiskan bahwa penilaian kadar IL-6 dan reseptor interleukin-2 (IL-2R) yang bersirkulasi dapat memberikan kriteria diagnostik baru untuk peradangan pada endokarditis infektif (IE). Konsentrasi serum IL-6 dan IL-2R menurun terus menerus selama pengobatan antibiotik. Dengan demikian, sitokin ini dapat sesuai untuk memantau jalannya peradangan selama pengobatan untuk IE. (Qu et al., 2014; Sarwar et al., 2012)

Di sisi lain, kadar serum IL-1 $\alpha$  dan TNF- $\alpha$  tidak terpengaruh dalam proses IE. Pemahaman lebih lanjut tentang peran konsentrasi sitokin serum dalam diagnosis, pengobatan, pemantauan, dan prognosis untuk IE mungkin berharga di bawah status dugaan diagnosis, terutama ketika patogen tidak dapat dideteksi dalam kultur darah.

Interleukin-6 pada sepsis: IL-6 dikenal sebagai sitokin pro dan anti inflamasi yang penting, yang diatur ke atas pada kondisi sepsis. Pada fase awal sepsis, produk komplemen teraktivasi, C5a, memainkan peran berbahaya pada hewan pengerat yang menjalani cecal ligation puncture (CLP) atau infus lipopolisakarida. IL-6 sangat mendorong ekspresi reseptor C5a pada sel epitel paru tikus, timosit, dan sel endotel. paru-paru, hati, ginjal, dan jantung, yang mengarah pada peningkatan kelangsungan hidup. (Qu et al., 2014; Sarwar et al., 2012)

#### **f. Interleukin-6 dan hipertrofi jantung**

Tikus transgenik yang mengekspresikan IL-6 atau IL-6R saja secara berlebihan tidak menunjukkan kelainan miokard yang dapat dideteksi. Sel otot jantung neonatal dari tikus normal, ketika dibiakkan secara *in vitro*, membesar sebagai respons terhadap kombinasi IL-6 dan bentuk IL-6R yang dapat larut. Hasil penelitian menunjukkan bahwa aktivasi jalur pensinyalan gp130 menyebabkan hipertrofi jantung, dan bahwa pensinyalan ini mungkin terlibat dalam regulasi fisiologis miokardium. IL-6 adalah sitokin multifungsi dengan efek endokrin dan parakrin, yang memediasi beberapa fungsi pertahanan tubuh dan meningkatkan atherogenesis, dislipidemia, hipertensi dan resistensi insulin melalui makrofag dan limfosit yang diaktifkan. Ini juga merupakan molekul pensinyalan aktif yang disintesis dalam jaringan adiposa dan merupakan stimulan penting dari produksi CRP. Karena sedikit yang diketahui tentang pengaruh gaya hidup terkait dan faktor klinis pada hubungan antara IL-6 dan MI, perlu untuk memahami mekanisme penyakit MI dan berpotensi juga untuk pencegahan penyakit vaskular koroner, untuk mengevaluasi kemungkinan sinergis atau efek antagonis

interaktif yang dapat mempengaruhi dampak IL-6 terkait dengan perkembangan MI. (Fernandez-Real et al., 2001; Gager et al., 2020)

#### **g. Interleukin-6 dan kontrol metabolisme**

Peran IL-6 dalam mengontrol metabolisme telah diduga berdasarkan beberapa pengamatan. Kelompok Pedersen menemukan bahwa sel otot setelah latihan mengeluarkan IL-6 dalam jumlah besar. Di sisi lain, terlihat bahwa adiposit pada individu obesitas mengeluarkan IL-6, suatu aktivitas yang berkorelasi dengan volume adiposit. Oleh karena itu, obesitas dianggap sebagai keadaan peradangan kronis tingkat rendah. Menariknya, IL-6<sup>-/-</sup> tikus ditemukan mengembangkan obesitas onset lambat, meskipun temuan ini tidak dapat direproduksi oleh penulis lain. Dalam penelitian terbaru, dengan hati-hati membandingkan tikus wt dan IL-6<sup>-/-</sup>, itu menunjukkan bahwa tikus tanpa IL-6 mengembangkan intoleransi glukosa dan resistensi insulin. Lebih lanjut, tikus IL-6<sup>-/-</sup> menunjukkan tanda-tanda peradangan hati. Ketika gen IL-6R dihapus hanya di hepatosit, tikus mengembangkan penurunan sensitivitas insulin dan toleransi glukosa. Menariknya, tikus-tikus ini juga mengembangkan peradangan hati, yang dapat diblokir pada blokade TNF $\alpha$ , menunjukkan keseimbangan penting dari pensinyalan IL-6 dan TNF $\alpha$  di hati. (Bennet et al., 2003; Qu et al., 2014)

Dari catatan, pada pasien yang menerima IL-6R menetralkan mAb Actemra (tocilizumab), peningkatan berat badan sekitar 4 kg (7%) dan hipertrigliseridemia dan hiperkolesterolemia yang ditandai selama masa pengobatan terdeteksi, menyiratkan hubungan antara blokade IL-6 sinyal dan gangguan homeostasis metabolik pada manusia. Temuan ini mengingatkan dengan efek penurunan berat badan yang tak terduga dari CNTF dalam uji klinis dengan pasien yang menderita penyakit neuron motorik. Selain itu, tikus transgenik yang mengekspresikan IL-6 dan sIL-6R secara berlebihan, yang menunjukkan stimulasi besar jalur pensinyalan gp130, secara signifikan lebih kecil daripada tikus wt dan tidak mengembangkan bantalan lemak yang terlihat. Mengingat hasil yang disebutkan dengan tikus yang kekurangan IL-6R hati, dan karena hepatosit mengekspresikan IL-6R yang terikat membran, dapat diduga bahwa efek IL-6 pada kontrol hati terhadap sensitivitas insulin dan toleransi glukosa dimediasi oleh IL-6 klasik, bukan dengan trans-signaling. Oleh karena itu akan menarik untuk melihat apakah blokade spesifik IL-6 trans-signaling oleh sgp130Fc akan berpengaruh pada sensitivitas insulin dan toleransi glukosa. (Harris et al., 1999; Qu et al., 2014)

#### **h. Interleukin-6 dan metabolisme tulang**

Homeostasis tulang diatur oleh keseimbangan osteoblas, yang membangun tulang dan osteoklas, yang mendegradasi tulang. Telah ditunjukkan bahwa pembentukan osteoklas dipicu oleh IL-6 hanya dengan adanya sIL-6R . Pentingnya IL-6 digarisbawahi oleh percobaan dengan tikus IL-6 - / -, yang sepenuhnya terlindungi dari pengeroposan tulang setelah ovariektomi, yang merupakan model untuk pengeroposan tulang pada wanita setelah menopause . (Z. Liu et al., 2020; Prystaz et al., 2018)

Ligan RANK (RANKL) adalah faktor esensial untuk osteoklastogenesis karena ia menstimulasi diferensiasi sel prekursor myeloid menjadi osteoklas dengan mengikat reseptor pensinyalannya, RANK . PERINGKAT ekspresi terbukti diinduksi oleh IL-6 / sIL-6R tetapi tidak hanya IL-6 melalui jalur pensinyalan JAK / STAT. Sejalan dengan itu, telah ditunjukkan bahwa menetralkan anti-IL-6 mAbs menghambat pembentukan osteoklas. Menariknya, kadar IL-6 dan polimorfisme gen IL-6 tertentu telah dikaitkan dengan perubahan kepadatan mineral tulang pada penyakit inflamasi . Secara keseluruhan, data ini menunjukkan bahwa IL-6, kemungkinan besar melalui pensinyalan trans IL-6, memainkan peran penting dalam regulasi homeostasis tulang. (Z. Liu et al., 2020; Prystaz et al., 2018)

#### **i. Interleukin-6 dan nyeri**

Hal ini menunjukkan bahwa IL-6 dalam kombinasi dengan nosiseptor kulit tikus peka sIL-6R terhadap panas in vivo dan arus ionik yang mengaktifkan panas dimodulasi oleh IL-6 di neuron sensorik tikus . Selanjutnya, menggunakan tikus yang kekurangan gp130 di neuron sensorik perifer, ditunjukkan bahwa kompleks reseptor ligan IL-6 / gp130 menginduksi panas hipersensitivitas baik in vitro dan in vivo. Proses ini dimediasi oleh aktivasi PKC- $\delta$  melalui Gab1 / 2 / PI3K dan regulasi selanjutnya dari TRPV1, anggota dari keluarga saluran ion potensial reseptor transien (TRP) . Peran kunci untuk pensinyalan IL-6 pada nyeri patologis dikonfirmasi dengan menggunakan tikus IL-6 - / -. Tikus ini gagal mengembangkan hiperalgesia termal . Efek IL-6 ini kemungkinan besar dimediasi melalui IL-6 trans-signaling melalui IL-6R terlarutkan karena tikus transgenik sgp130Fc [41] bereaksi secara signifikan lebih lambat daripada tikus wt setelah terpapar panas dalam uji pelat panas . (Sebba, 2021)

#### **j. Usia dan Interleukin 6**

Kadar IL-6 dalam serum meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Pada usia 65-74 tahun, kadar IL-6 rata-rata adalah 1,4 pg/ml pada laki-laki dan 1,1 pg/ml pada wanita. Pada usia diatas 85 tahun, kadar IL-6 rata-rata pada laki-laki adalah 3,5 pg/ml dan 2,1 pg/ml pada

wanita. Peningkatan kadar IL-6 terkait usia diakibatkan stimulasi produksi IL-6 terkait peningkatan jumlah radikal bebas oksigen. Penyebab lainnya adalah adanya gangguan regulasi normal pada ekspresi gen yang mengatur produksi IL-6. (Sri Rejeki and Kuswardhani, 2019)

#### **k. Hipertensi dan Interleukin 6**

Berbagai studi menunjukkan inflamasi berperan penting dalam patogenesis penyakit kardiovaskular, seperti aterosklerosis dan hipertensi. IL-6 memiliki peran penting dalam patogenesis hipertensi melalui jalur angiotensin II (ANG II). Pada studi hewan, kadar IL-6 meningkat pada tikus yang mendapatkan infus ANG II. Studi kohort juga mendukung hasil tersebut, pasien dengan hipertensi memiliki kadar IL-6 yang tinggi. (Ridker et al., 2020; Sri Rejeki and Kuswardhani, 2019)

#### **l. Dislipidemia dan Interleukin 6**

Dislipidemia merupakan faktor risiko terjadinya stroke dan berkaitan dengan proses aterosklerosis. Riwayat penyakit aterosklerosis merupakan prediktor independen mortalitas pada pasien dengan stroke iskemik. Dislipidemia juga sering ditemukan bersama dengan faktor risiko vaskular lainnya seperti penyakit jantung koroner, diabetes mellitus, serta hipertensi. (Ridker et al., 2020; Sri Rejeki and Kuswardhani, 2019)

Terdapat hubungan erat antara konsentrasi IL-6 dalam sirkulasi dengan komponen sindrom metabolik, termasuk konsentrasi kolesterol (trigliserida tinggi dan HDL rendah). IL-6 dapat menghambat kerja lipoprotein lipase dan yang akan menyebabkan makrofag dapat mengambil lipid lebih banyak. Selain itu, makrofag foam cell dan sel otot polos area aterosklerosis juga mengekspresikan IL-6. (Ridker et al., 2020; Sri Rejeki and Kuswardhani, 2019)

#### **m. Diabetes Mellitus dan Interleukin 6**

IL-6 yang meningkat merupakan faktor risiko terjadinya DM tipe 2 pada orang sehat. IL-6 juga mempengaruhi metabolisme glukosa dalam tubuh dengan menyebabkan peningkatan glukosa basal dan mengubah sensitivitas insulin. Selain itu, IL-6 juga dapat menstimulasi produksi fibrinogen oleh hepar. Kadar fibrinogen yang tinggi dapat menyebabkan kontrol glukosa pada DM menjadi sulit. (Khan and Ali, 2014)

#### **n. IL-6 dan penyakit ginjal yang dimediasi imun**

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa IL-6 memiliki peran pro-inflamasi pada model murine lupus nephritis. Misalnya, tikus MRL-Fas(lpr) yang kekurangan IL-6 memiliki

kelangsungan hidup yang lama, onset proteinuria dan hematuria yang tertunda, penurunan infiltrasi makrofag dan limfosit CD4+ dan CD8+ dan penurunan IgG ginjal dan deposisi komplemen 3 di ginjal dibandingkan dengan hewan kontrol. Netralisasi trans-signaling IL-6 dengan mengekspres berlebih protein fusi gp130-Fc terlarut secara efektif mengurangi infiltrasi leukosit glomerulus, fiksasi komplemen, dan glomerulonefritis, dan meningkatkan fungsi ginjal pada tikus defisiensi Lyn, yang digunakan sebagai model penyakit murine lupus nephritis . (Mitazaki et al., 2011)

Menariknya, pengobatan dengan anti-IL-6R atau anti-IL-6 memperburuk kerusakan ginjal pada model murine nefritis nefrotoksik, sedangkan pengobatan dengan protein fusi gp130-Fc terlarut tidak . Studi ini juga menunjukkan bahwa makrofag, yang memediasi patogenesis nefritis nefrotoksik, terakumulasi di ginjal, mengekspresikan tingkat IL-6R yang tinggi dan berkembang biak pada tikus yang kekurangan IL-6; pengobatan dengan IL-6 sangat menghambat proliferasi makrofag. Akumulasi hasil ini menimbulkan kekhawatiran yang menunjukkan bahwa pensinyalan trans yang dimediasi oleh IL-6R yang dapat larut dan pensinyalan klasik yang dimediasi oleh permukaan IL-6R mungkin memiliki efek yang berbeda tergantung pada sistem yang sedang dipelajari; yang pertama dianggap pro-inflamasi dan yang terakhir adalah anti-inflamasi . Namun, mengingat bahwa gp130 dibagi oleh banyak jalur pensinyalan sitokin yang berbeda, ada kemungkinan bahwa perbedaan antara jalur pensinyalan klasik dan trans dapat dijelaskan sebagian oleh blokade sitokin lain yang juga memberi sinyal melalui gp130. (Mitazaki et al., 2011)

#### **o. Interliukin 6 dan obesitas**

Dalam 1 dekade terakhir, beberapa penelitian telah menunjukkan peningkatan kadar IL-6 pada pasien obesitas, meskipun data mengenai relevansi IL-6 meningkat pada pasien obesitas masih kontroversial. Dasar teori dimulai dari teori kompleks obesitas, yang terdiri dari interaksi genetika, diet, dan tingkat aktivitas fisik, selain itu dipengaruhi oleh lingkungan, sosial ekonomi, dan faktor perilaku. Pada pasien dengan (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> selalu dikaitkan dengan peningkatan risiko resistensi insulin, diabetes tipe 2 (T2D), proses aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular, masalah saraf, tulang, sendi, dan penyakit kronis lainnya.

Obesitas sendiri secara global telah meningkat melebihi 30% dari populasi orang dewasa di beberapa negara Barat. Secara umum, jaringan adiposa secara pasif menyimpan triasilgliserol dan melepaskan asam lemak bebas. Diakui sebagai organ endokrin aktif, menjadi sumber sejumlah besar sitokin dan mediator bioaktif, umumnya disebut sebagai adipokin. Adipokin terlibat dalam berbagai reaksi sistemik terkait dengan hemostasis, metabolisme lipid, regulasi tekanan darah, sensitivitas insulin, dan angiogenesis. Sehingga semakin banyak studi melaporkan bahwa obesitas adalah peradangan kronis yang

ditunjukkan dengan peningkatan ekspresi, produksi, dan pelepasan sejumlah adipokin terkait inflamasi, termasuk TNF- $\alpha$ , IL-6, PAI-1, haptoglobin, dan leptin.

Jaringan adiposa dapat dibagi menjadi dua jenis utama: putih jaringan adiposa putih dan jaringan adiposa coklat. Jaringan adiposa putih mewakili sebagian besar jaringan adiposa pada manusia dan merupakan tempat penyimpanan energi, sedangkan peran utama jaringan adiposa coklat adalah termogenesis nonshivering, terutama pada mamalia kecil dan neonatus manusia. Jaringan adiposa putih dewasa sejauh ini berukuran paling besar, tetapi kelimpahan tergantung pada jenis dan penyimpanan adiposa spesifik. (Eder et al., 2009)

Hauer melaporkan bahwa adiposit manusia mewakili sekitar 50-70% dari sel dalam Jaringan adiposa putih manusia. Fain et al. melaporkan bahwa sekitar 70% protein dari pencernaan jaringan adiposa putih manusia dikaitkan dengan matriks jaringan, dan 30% sisanya dibagi rata antara sel stroma vaskular (SV) dan adiposit mengambang. Jaringan adiposa putih menghasilkan sejumlah adipokin yang terhubung inflamasi, termasuk adiponektin, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1, dan MIF. Tingkat sirkulasi TNF- $\alpha$  dan IL-6 berkorelasi langsung dengan adipositas dan resistensi insulin. (Eder et al., 2009)

Dalam darah yang bersirkulasi, 15–35% dari total (noninflamasi) konsentrasi IL-6 diperkirakan berasal dari jaringan adiposa. Adiposit itu sendiri dapat memproduksi dan mengeluarkan IL-6, tetapi mereka mungkin hanya berkontribusi pada sebagian kecil dari total IL-6 yang dilepaskan oleh jaringan adiposa karena sel tanpa lemak di jaringan adiposa matriks dan sel SV juga mampu memproduksinya. (Eder et al., 2009)

Ada bukti yang berkembang bahwa obesitas ditandai dengan keadaan peradangan kronis tingkat rendah, sehingga tidak mengherankan bahwa reaksi inflamasi dan sitokin dapat mengatur produksi IL-6. Sebuah studi klinis pada 20 sukarelawan sehat menunjukkan, untuk pertama kalinya, bahwa injeksi LPS meningkatkan tingkat jaringan sistemik dan adiposa TNF dan IL-6 dan menyebabkan resistensi insulin. Selain itu, semakin banyak percobaan in vitro menunjukkan bahwa adiposit matang dan preadiposit mengekspresikan berbagai macam reseptor seperti tol fungsional (TLR) yang merespons rangsangan spesifik dengan memproduksi sitokin, seperti IL-6. Selanjutnya, sebagai rangsangan inflamasi, TNF- $\alpha$  dan IL-6 sendiri juga mempromosikan produksi IL-6 secara in vitro. Adiponektin, adipokine anti-inflamasi, dapat menghambat produksi IL-6 disertai dengan induksi sitokin anti-inflamasi IL-10 dan antagonis reseptor IL-1. C1q/tumor necrosis factor- $\alpha$ -related protein-3 (CTRP-3), dianggap sebagai adipokin anti-inflamasi baru yang kuat, yang disekresikan oleh jaringan

adiposa juga dapat mengurangi sekresi IL-6 dan TNF- $\alpha$  yang diinduksi LPS dari sel monositik dengan menekan pensinyalan NF- $\kappa$ B. (Eder et al., 2009)

## **II.h Interleukin 6 dan COVID-19**

COVID-19 memiliki masa inkubasi sekitar 2-14 hari, dengan rata-rata 3 hari dan angka kematian (CFR) 12% di seluruh dunia, batas waktu yang disarankan untuk karantina sendiri adalah 14 hari.(Wassie et al., 2020) Penderita COVID-19 menunjukkan leukosit dan limfositopenia yang menurun atau normal, serta peningkatan sitokin pirogenik sistemik seperti interleukin (IL) -6, IL-10, dan tumor necrosis factor (TNF) - $\alpha$ . Ketika subjek berada dalam kondisi kritis, beberapa penelitian telah melaporkan peningkatan neutrofilia dan peningkatan D-dimer, serta nitrogen urea (BUN) dan kreatinin dalam plasma darah. Peningkatan kadar plasma IL-2, IL-7, IL-10, faktor perangsang koloni granulosit, 10 kD, interferon (IFN) - $\gamma$ -induced-protein-10, monocyte chemoattractant protein-1, dan protein inflamasi makrofag 1- $\alpha$ . Diagnosis dini, isolasi, dan pengobatan sangat penting untuk menyembuhkan penyakit dan mengendalikan epidemi. Deteksi antibodi serum sangat penting dalam diagnosis pasien yang terinfeksi, terutama untuk pasien dengan tes asam nukleat negatif. Deteksi simultan dari antibodi IgM dan IgG membantu mengidentifikasi tahap infeksi. Secara umum, profil antibodi terhadap COVID-19 menunjukkan profil pola IgM dan IgG yang khas. Antibodi IgM spesifik SARS muncul sekitar dua minggu setelah infeksi, dan menghilang pada akhir minggu ke-12, sedangkan antibodi IgG dapat bertahan selama berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun. (Z. Liu et al., 2020)

Hingga saat ini untuk COVID-19, pola studi antibodi longitudinal masih belum ada. Sehingga pengobatan spesifik masih terus dikembangkan, dan sebagian obat antivirus masih dalam uji coba. Saat ini vaksin sudah mulai digunakan untuk seluruh waktu penyelesaian untuk vaksin semacam itu diperkirakan pada Agustus 2021. Meskipun demikian vaksin yang ada hingga saat ini belum melalui uji klinis layak yang melibatkan sampel luas dan memberikan hasil yang maksimal ditambah lagi adanya varian baru virus covid-19 dengan strain yang berbeda sehingga perkembangan pengobatan menggunakan vaksin masih terus dikembangkan. (T. Liu et al., 2020)

Tingkat kematian secara keseluruhan karena COVID-19 adalah diperkirakan 1% sampai 3% 3, sedangkan tingkat kematian yang dilaporkan dipasien rawat inap bervariasi dari 6% sampai 34%, 4-6 dan dapat melebihi 50% pada pasien di unit perawatan intensif (ICU). Mengingat perbedaan dalam tingkat keparahan penyakit dan potensi kematian di rumah sakit

yang tinggi, terdapat kebutuhan biomarker prediktif dini yang mampu membuat stratifikasi pasien sesuai dengan kemungkinan hasil yang fatal. Beberapa laporan telah menggambarkan karakteristik klinis pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dan telah mengusulkan faktor risiko kematian. 4,8-10 Faktor-faktor ini termasuk usia yang lebih tua; skor penilaian kegagalan organ sekuensial (SOFA) yang tinggi; jumlah neutrofil tinggi; tingkat protein C-reaktif tinggi (CRP), D-dimer, atau laktat dehidrogenase (LDH) atau IL-6; dan jumlah limfosit yang rendah dan jumlah trombosit atau tingkat albumin. (Zhang et al., 2020b)

IL-6 dapat memainkan peran yang relevan dalam patofisiologi pasien dengan COVID-19 yang parah. Pemblokiran jalur pensinyalan IL-6 / IL-6R dengan tocilizumab di antara obat lain saat ini sedang dipelajari dalam uji klinis sebagai pengobatan potensial untuk pasien tersebut. Dalam studi ini, kami menganalisis kapasitas prediksi mortalitas individu dari awal, 1 kali, tes laboratorium tersedia, termasuk tes untuk menentukan tingkat IL-6, bersama dengan saturasi oksigen darah perifer-ke-fraksi oksigen inspirasi (SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>). (Azkur et al., 2020)

IL-6 dapat diproduksi oleh hampir semua sel stroma dan oleh sel sistem kekebalan, seperti limfosit B, limfosit T, makrofag, sel dendritik, monosit, sel mast dan banyak non-limfosit, seperti sel broblast dan endotel. Aktivator utama ekspresi Inter-leukin-6 (IL-6) adalah IL-1beta dan tumor necrosis factor (TNF-alfa), tetapi banyak faktor lain yang dapat berkontribusi pada sekresinya seperti Toll-like receptors (TLRs), prostaglandin, adipokin, respons stres dan sitokin lainnya [13]. Pada tahap awal peradangan menular, IL-6 diproduksi oleh monosit dan makrofag dirangsang oleh TLR. (Lauder et al., 2013)

IL-6 memainkan peran penting dalam penyakit menular seperti influenza di mana telah ditunjukkan bagaimana pada tikus IL-6 - / - pada respon sel CD4 + T spesifik uenza terganggu. Hilangnya IL-6 juga menyebabkan virus influenza di paru-paru menyebabkan kerusakan paru-paru yang ekstrim dan kematian. Ini menunjukkan bagaimana IL-6 membatasi peradangan yang diinduksi oleh uenza dan melindungi dari kerusakan paru-paru dengan mempromosikan kelangsungan hidup neutrofil di paru-paru. Peran penting IL-6 tidak terbatas pada influenza tetapi juga pada infeksi lain seperti infeksi Herpes Simplex Virus-1 (HSV-1) di mana tikus yang kekurangan IL-6 menunjukkan peningkatan kerentanan infeksi. Dalam skenario lain, seperti infeksi Respiratory Syncytial Virus (RSV) pada tikus, deplesi awal IL-6, tetapi tidak terlambat, mengakibatkan peningkatan penyakit yang signifikan dengan peningkatan terkait sel CD8 + T sitotoksik. (Lauder et al., 2013)

Kadar interleukin 6 (IL-6) dan Interleukin 8 (IL 8) yang tinggi ditemukan pada stadium akut yang terkait dengan lesi paru pada pasien SARS-CoV-1. Terutama IL-6 dapat

menginduksi respon inflamasi hiper-bawaan karena invasi SARS-CoV-1 pada saluran pernapasan. Menariknya, dalam sel epitel manusia, SARS-CoV-1 mampu menginduksi IL-6 yang lebih besar bila dibandingkan dengan virus uenza A. Meskipun pada beberapa infeksi virus murine IL-6 memainkan peran protektif dan penting dalam proses resolusi, pada yang lain seperti pada SARS-CoV-1 tingkat IL-6 yang tinggi dikaitkan dengan peradangan parah dan berkorelasi dengan kematian pada tikus. Hal ini juga terjadi pada SARS-CoV-2 pada pasien COVID-19: beberapa studi retrospektif dan meta-analisis menunjukkan bagaimana peningkatan IL-6 dan C-reactive protein (CRP) berkorelasi dengan kematian dan penyakit parah dibandingkan dengan penyakit sedang. Lebih banyak bukti menunjukkan bahwa pasien sakit kritis dengan gagal napas berat dan SARS-CoV-2 memiliki disregulasi kekebalan atau sindrom aktivasi makrofag, keduanya ditandai dengan sitokin inflamasi. Disregulasi kekebalan, khususnya, didorong oleh Interleukin-6 (IL-6) dan bukan oleh Interleukin-1beta (IL-1beta). Dua ciri utama dari disregulasi imun ini adalah: produksi berlebihan dari sitokin pro-inflamasi oleh monosit dan disregulasi limfosit dengan limfopenia CD4. (Chen et al., 2020)

Sebuah studi yang relevan menunjukkan bagaimana IL-6 memainkan peran utama dalam cedera paru-paru akut (ALI), buktinya diperoleh dalam model murine, di mana hilangnya IL-6 menunjukkan untuk mengurangi keparahan ALI sebagai respons terhadap respirasi asam. Selain itu, diperlihatkan bagaimana SARS-CoV-1 memiliki kemampuan menginduksi produksi senyawa seperti fosfolipid teroksidasi (OxPL) baik pada manusia maupun hewan. OxPLs pada gilirannya menginduksi produksi sitokin dan cedera paru akut melalui Toll Like Receptor 4 (TLR4). Ini adalah bukti kemampuan SARS-CoV-1 untuk secara tidak langsung menyebabkan cedera paru-paru akut dan produksi sitokin, seperti IL-6. (Vatansever and Becer, 2020)

TLR4 adalah protein transmembran yang termasuk dalam keluarga reseptor pengenalan pola (keluarga PRR), ia mengenali molekul seperti lipopolisakarida (LPS) berkat protein aksesori yang dikenal sebagai MD-2. TLR mengaktifkan faktor transkripsi seperti NFkB, AP-1 dan IRF yang memicu ekspresi sitokin proinflamasi dan Interferon 1. TLR4 tidak hanya dikaitkan dengan infeksi tetapi juga dengan kerusakan jaringan, dan jalur yang bergantung pada kerusakan ini dapat ditingkatkan pada tahap akut infeksi. Sebagai catatan, tikus TLR4-null sangat resisten terhadap infeksi oleh tikus yang diadaptasi dalam virus uenza A. Perlindungan terhadap infeksi flu pada model tikus terbukti dicapai dengan menargetkan TLR4 dengan antagonis atau dengan antibodi anti-reseptor spesifik. Pilihan lain dalam menargetkan host dalam respon inflamasi kemudian dapat menargetkan reseptor seperti-tol

seluler 4 (TLR4). Lebih lanjut, TLR4 tampaknya mengatur sekresi IL-6 melalui jalur NFkB [36]. Ini sekali lagi menunjukkan aktivasi berlebihan dari respon imun bawaan. Bukti lain dari itu adalah kerusakan yang ditunjukkan pada dinding arteriol interstisial paru yang lebih terkait dengan respon inflamasi daripada efek patogen dari virus corona. (Magro, 2020)

Fakta yang menarik adalah SARS-CoV-1 dapat secara langsung meningkatkan sekresi IL-6, hal ini tentunya bukan satu-satunya cara yang terjadi karena IL-6 dapat diinduksi oleh begitu banyak jenis sel dan sitokin seperti yang disebutkan di atas. Di antara semua protein struktural SARS-CoV-1 (nukleokapsid N, lonjakan S, selubung E dan membran M) hanya protein nukleokapsid (N) yang secara signifikan menginduksi aktivasi promotor IL-6 dalam kultur sel epitel saluran napas manusia [38]. Ekspresi gen IL-6 diaktivasi oleh protein N yang mengikat elemen pengatur NF-kB pada promotor IL-6 dan memfasilitasi translokasi dari sitosol ke nukleus. Protein N penting untuk sekresi IL-6 terjadi, karena penghapusan C-terminus dari protein N mengakibatkan hilangnya fungsi aktivasi IL-6. (Magro, 2020)

Lebih banyak bukti muncul dari banyak kesamaan antara penyakit Macrophage Activation Syndrome (MAS) dan pneumonia COVID-19. Kemiripannya termasuk temuan patologis dan sekresi sitokin "gelombang kedua". Hilangnya mekanisme pertahanan anti-virus "garis depan" mungkin bertanggung jawab atas aktivasi "gelombang kedua" ini, sehingga memperpanjang sekresi IL-6. Sekresi IL-6 yang berkelanjutan juga telah berkorelasi dengan viral load serum pada pasien yang sakit kritis, dan viral RNA load pada gilirannya berkorelasi dengan tingkat keparahan ARDS: semua bukti yang menunjukkan kemungkinan peran merugikan dari IL-6 dalam Infeksi SARS-CoV-2. (Chen et al., 2020)

Karena tingkat IL-6 yang tinggi dikaitkan dengan infeksi SARS-CoV-1 dan SARS-CoV-2 seperti yang ditunjukkan di atas dan karena tingkat IL-6 serum yang tinggi telah dikaitkan dengan lesi paru-paru pada pasien SARS-CoV-2 pada pasien akut. dan tahap selanjutnya, opsi yang valid dapat menargetkan ekspresi IL-6 dengan Tocilizumab sebagai antibodi monoklonal terhadap Reseptor IL-6: opsi ini saat ini digunakan pada beberapa pasien di Italia dengan penyakit paru-paru penting. cedera (studi TOCIVID-19). Tocilizumab saat ini disetujui untuk pengobatan rheumatoid arthritis dan penyakit autoimun lainnya. Pilihan ini harus dilakukan hanya jika terdapat tanda-tanda radiologis dan klinis dari perkembangan lesi paru. Keputusan waktu untuk memulai pemberian obat anti-IL-6 secara klinis mungkin merupakan keputusan yang paling penting dalam skenario ini, karena seperti yang disebutkan sebelumnya dalam model murine IL-6 penting pada tahap awal infeksi lain untuk mengendalikan perkembangan penyakit. (Niculet et al., 2021)

Infeksi SARS-CoV-2 mencakup dua fase yang tumpang tindih: yang pertama, ditandai dengan aktivitas replikasi virus yang tinggi, kemudian diikuti oleh respons imun pejamu yang kontra-aktif. Infeksi ini telah dibagi menjadi tiga tahap klinis, mengenai tingkat keparahan dan prognosis. Stadium I ditentukan oleh gejala ringan yang tidak dijelaskan, seperti mialgia, batuk kering, sakit kepala, dan suhu subfebrile, tanpa kelainan laboratorium dan radiologis. Stadium II ditandai dengan batuk, demam tinggi, dispnea, pencitraan toraks abnormal, limfopenia, dan peningkatan kadar penanda inflamasi. Ini selanjutnya dibagi menjadi dua kelompok, menurut ada (IIb) atau tidak adanya (IIa) hipoksemia. Akhirnya, stadium III menunjukkan manifestasi klinis dari sindrom inflamasi sistemik yang parah, yang berpuncak pada gagal napas berat dengan prognosis yang tidak menguntungkan. Selama tahap terakhir penyakit ini, nilai dari beberapa penanda inflamasi sangat tinggi dan sindrom aktivasi makrofag dapat terjadi. (Ye et al., 2020a)

Mengukur tingkat IL-6 dan memasukkannya ke dalam model prediksi mungkin tidak hanya relevan untuk prognosis tetapi juga dapat meningkatkan pengambilan keputusan terapeutik. Ada peningkatan jumlah penelitian yang melaporkan hasil yang menguntungkan dari pemblokiran pensinyalan IL-6 pada pasien dengan COVID-19, semuanya tanpa kelompok kontrol acak. Model yang dijelaskan di sini dapat digunakan sebagai alat untuk mengklasifikasikan pasien menjadi subkelompok yang lebih beragam secara biologis dan klinis sebelum dimasukkan dalam uji coba acak untuk tocilizumab atau obat lain. Sampai hasil dari uji klinis tersedia, model saat ini dapat berguna untuk menunjukkan pasien yang berpotensi mendapat manfaat paling besar dari perawatan imunomodulator. Selain mengukur tingkat IL-6, mengukur tingkat sitokin lain dapat menawarkan wawasan yang lebih dalam tentang patofisiologi penyakit atau nilai prognostik, dan juga dapat ditargetkan untuk intervensi terapi. Khususnya, pemblokiran IL-1 dengan anakinra terbukti bermanfaat dalam mengurangi kebutuhan ventilasi mekanis invasif dan kematian di antara pasien dengan COVID-19 parah. (Ye et al., 2020a)

IL-6 memainkan peran kunci dalam badai sitokin karena sifat pleiotropiknya (Gupta et al., 2020). Terlepas dari fungsi proinflamasi yang kuat, ia menginduksi berbagai protein fase akut, seperti CRP, SAA, antitripsin, hepcidin, fibrinogen dan komponen komplemen untuk memperburuk reaksi inflamasi dan mengaktifkan kaskade koagulasi untuk memperbesar koagulasi intravaskular diseminata (DIC) (Tanaka et al., 2016). Sebuah studi baru-baru ini mengkonfirmasi peran IL-6 dengan menggunakan darah tepi untuk kasus COVID-19 yang parah Analisis imun, menunjukkan bahwa sel GM-CSF + Th1 dan CD14 + CD16 + monosit dengan ekspresi IL-6 yang tinggi mempercepat respon imun yang

berlebihan dan memperburuk penyakit (Zhou et al., 2020b). Selain itu, dua penelitian sebelumnya melaporkan perubahan dinamis IL-6 pada kasus COVID-19 yang parah, dari tingkat tinggi pada awal menjadi tingkat rendah ketika disembuhkan (Liu et al., 2020a, Liu et al., 2020c). Studi kami dilakukan bersama mereka, dan dianggap memiliki nilai potensial untuk memantau kondisi kasus COVID-19 yang parah. (Aziz et al., 2020)

Sebuah penelitian terbaru melaporkan bahwa lendir masif berkumpul di saluran pernapasan bagian distal dengan mengautopsi dua donor tubuh kasus fatal dengan COVID-19 (Wang et al., 2020a). IL-6 dapat dikaitkan dengan peningkatan produksi lendir pada pasien COVID-19 karena kemampuannya merangsang gen musin dominan, ekspresi MUC5AC dan MUC5B dalam sel epitel trakeobronkial (Chen et al., 2003). Mengingat peran penting IL-6 dalam badai sitokin dan produksi lendir, dan tocilizumab, antibodi monoklonal reseptor anti-IL-6 yang dimanusiakan, telah mencapai pengobatan yang efektif untuk sindrom pelepasan sitokin yang parah (CRS) (Gupta et al., 2020, Tanaka et al., 2016), pengobatan blokade IL-6 layak diharapkan untuk merawat pasien COVID-19 yang parah. Aziz et al., 2020)

Syok septik, sindrom gangguan pernapasan akut, dan sindrom disfungsi organ ganda adalah komplikasi paling umum pada pasien COVID-19 yang sakit kritis. Meskipun partikel virus SARS-CoV-2 menginfeksi sel inang dan dapat menyebabkan badai sitokin, IL-6 juga telah digunakan sebagai penanda diagnostik dan prognostik untuk infeksi bakteri yang parah.<sup>7</sup> Demikian pula, kami menemukan bahwa tingkat IL yang sangat tinggi. -6 sangat terkait dengan adanya syok septik atau sepsis pada pasien COVID-19. Prokalsitonin serum (PCT) merupakan indikator potensial untuk infeksi bakteri, dan kadar PCT di atas 2 ng / ml sangat menandakan infeksi bakteri sistemik atau sepsis. Kami selanjutnya menganalisis hubungan antara maksimal IL-6 dan level PCT bersamaan. Seperti yang diharapkan, kadar IL-6 plasma maksimal meningkat secara signifikan pada pasien COVID-19 dengan kadar PCT tinggi dibandingkan dengan pasien dengan kadar PCT rendah. Secara kolektif, peningkatan dramatis pada IL-6 akibat sepsis atau proses patologis lain daripada infeksi virus awal dapat memperburuk peradangan parah dan menyebabkan konsekuensi yang fatal. Dengan demikian, dokter harus hati-hati mempertimbangkan sumber tingkat IL-6 yang meningkat tajam. (Santa Cruz et al., 2021)

Untuk menyelidiki signifikansi klinis dari badai IL-6 yang parah, *Huang dkk di China* menganalisis hubungan antara IL-6 plasma maksimal dan hasil dari pasien COVID-19. Anehnya, semua yang tidak bertahan memiliki tingkat IL-6 maksimal yang lebih tinggi, sementara yang selamat memiliki tingkat IL-6 maksimal yang lebih rendah (Gbr. 1d). Hasil ini memberi kesan bahwa "ambang" tertentu IL-6 plasma dapat menunjukkan risiko hasil

yang fatal pada pasien COVID-19. Oleh karena itu, kurva karakteristik operasi penerima (ROC) sitokin plasma maksimal digunakan untuk menganalisis efisiensi prediksi untuk hasil COVID-19. Area di bawah kurva (AUC) dari IL-6 plasma maksimal adalah 1.000, menunjukkan nilai prediksi super untuk hasil klinis. Selain itu, nilai cut-off optimal dari IL-6 maksimal adalah 453,85 pg / ml, yang memiliki sensitivitas 100% dan spesifisitas 100% . Dengan demikian, kadar maksimal IL-6 plasma di atas 453,85 pg / ml dapat mewakili risiko hasil yang fatal. Secara konsisten, sebagian besar orang yang tidak selamat dari COVID-19 memiliki prevalensi sepsis atau syok septik yang signifikan dibandingkan dengan yang selamat.<sup>8</sup> Hasil fatal dari pasien dengan kadar IL-6 maksimal yang tinggi menunjukkan bahwa pengawasan lebih diperlukan untuk pasien dengan covid. Studi terbaru menunjukkan bahwa obat penghambat IL-6 dan TNF- $\alpha$  seperti tocilizumab dapat menjadi pilihan terapeutik potensial untuk memperbaiki hasil negatif dari pasien COVID-19 yang parah.<sup>9</sup> Uji klinis diperlukan untuk menentukan pemilihan pasien yang optimal dan waktu penggunaan tocilizumab. (Vatansever and Becer, 2020)

Dari semua sitokin yang diregulasi yang mungkin mewakili target terapeutik selektif, IL-6 telah dianggap sangat penting dalam patogenesis COVID-19 dan dapat menjadi antagonis dengan obat yang ada. IL-6 adalah interleukin inflamasi yang terutama diproduksi oleh makrofag dan limfosit T sebagai respons terhadap patogen dan sangat penting untuk mengendalikan beberapa infeksi virus. Sementara nilai homeostatis IL-6 berkontribusi pada resolusi infeksi dan lesi jaringan, produksi yang diperburuk berkontribusi secara pasti terhadap badai sitokin . Pada COVID-19, IL-6 berkorelasi positif dengan stadium penyakit dan perubahan radiologis. Selain itu, nilai prognostik potensial IL-6 telah dieksplorasi mengenai kebutuhan ventilasi mekanis, kematian, atau keduanya, ketika dipertimbangkan sendiri atau dalam kombinasi dengan variabel lain. (Vatansever and Becer, 2020)

Mempertimbangkan tantangan dalam mengendalikan penularan virus, dan kurangnya pengobatan antivirus yang tidak diragukan lagi efektif, strategi terapeutik imunomodulasi telah dianjurkan. Strategi ini sangat relevan mengingat produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan yang dianggap penting dalam proses patofisiologis COVID-19 yang parah (14). Dalam kasus covid, hilangnya umpan balik negatif dalam respon imun menyebabkan produksi sitokin inflamasi yang berlebihan, yang mengarah pada efek yang merusak dan prognosis yang buruk. (Zhang et al., 2020a)

## II.i Interliukin 6, COVID-19, dan Badai Sitokin

Proses inflamasi tidak dapat dilepaskan dari peranan sitokin, sitokin termasuk dalam kategori dari protein kecil (5-20 kDa), dimana pelepasan sitokin dapat mempengaruhi perilaku sel disekitar mereka. Sitokin dapat terlibat dalam pensinyalan, autokrin, parakrin, dan endokrin. Sitokin diproduksi oleh berbagai sel, termasuk sel imun seperti makrofag, limfosit B, limfosit T, dan sel mast, serta sel endotel, fibroblast, dan berbagai sel stroma. Sitokin pro-inflamasi (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8,IL-18), sedangkan anti-inflamasi (IL-4, IL-10, IL-13). (Ye et al., 2020a)

Badai sitokin adalah reaksi imun yang berat ketika tubuh melepaskan terlalu banyak sitokin ke dalam darah secara cepat. Badai sitokin dapat terjadi sebagai akibat dari infeksi, kondisi autoimun, atau penyakit lainnya. Bisa juga terjadi setelah pengobatan dengan beberapa jenis imunoterapi, menjadi parah atau mengancam nyawa dan menyebabkan kegagalan banyak organ. Infeksi paru yang berat pada COVID-19 adalah contoh badai sitokin, dimana inflamasi local menyebar ke sirkulasi sistemik .Infeksi oleh karena virus, bakteri atau jamur dapat menyebabkan hal ini dan sulit membedakan penyebab terjadinya hanya dari gejala klinis Terdapat beberapa studi yang menunjukkan pasien dengan sepsis oleh karena infeksi paru atau bukan infeksi paru, terdapat perubahan karakteristik plasma sitokin dari waktu ke waktu. Produk sistemik dari IL-10 pada saat terjadi badai sitokin adalah penanda respon anti inflamasi yang disebut sebagai imunoparalisis sehingga tubuh kehilangan hemeostatisnya yang berkaitan penurunan fungsi dari netrofil dan monosit dalam sirkulasi sistemik.(Ye et al., 2020b)

Sudah lama dipercaya bahwa sitokin memainkan peran penting dalam imunopatologi selama infeksi virus. Respons imun bawaan yang cepat dan terkoordinasi dengan baik adalah pertahanan pertama melawan infeksi virus. Namun, tanggapan kekebalan yang tidak teratur dan berlebihan dapat menyebabkan kerusakan kekebalan pada tubuh manusia. Bukti relevan dari pasien HCoV yang sakit parah memberi kesan bahwa tanggapan proinflamasi berperan dalam patogenesis HCoV. Percobaan sel in vitro menunjukkan bahwa pelepasan sitokin dan kemokin yang tertunda terjadi pada sel epitel pernapasan, sel dendritik (DC), dan makrofag pada tahap awal infeksi SARS-CoV. Kemudian, sel-sel mengeluarkan tingkat yang rendah dari faktor antipetroviral interferon (IFNs) dan tingkat yang tinggi dari sitokin proinflamasi (interleukin (IL) -1 $\beta$ , IL-6, dan faktor tumor nekrosis (TNF)) dan kemokin ( CC motif chemokine ligan (CCL) -2, CCL-3, dan CCL-5) . Seperti SARS, MERS-CoV menginfeksi sel

epitel saluran udara manusia, sel THP-1 (garis sel monosit), manusia - makrofag dan DC yang diturunkan dari monosit darah tepi, dan menginduksi tingkat sitokin dan kemokin proinflamasi yang tertunda tetapi meningkat. Setelah infeksi MERS-CoV, sel dendritik plasmacytoid, tetapi tidak menghasilkan IFN dalam jumlah besar. (Bird et al., 2020; Magro, 2020)

Kadar sitokin dan kemokin serum secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan MERS parah dibandingkan pasien dengan MERS ringan hingga sedang. Peningkatan kadar sitokin dan kemokin serum pada pasien MERS berhubungan dengan tingginya jumlah neutrofil dan monosit di jaringan paru-paru pasien dan darah tepi, menunjukkan bahwa sel-sel ini mungkin berperan dalam patologi paru. Fenomena serupa telah diamati pada pasien dengan infeksi SARS-CoV.27-34 Produksi IFN-I atau IFN- $\alpha$  /  $\beta$  adalah kuncinya respons pertahanan kekebalan alami terhadap infeksi virus, dan IFN-I adalah molekul kunci yang memainkan peran antivirus pada tahap awal infeksi virus. Pelepasan IFN yang tertunda pada tahap awal infeksi SARS-CoV dan MERS-CoV menghambat respon antivirus tubuh.<sup>36</sup> Setelah itu, peningkatan sitokin dan kemokin yang cepat menarik banyak sel inflamasi, seperti neutrofil dan monosit, mengakibatkan infiltrasi berlebihan dari sel inflamasi ke jaringan paru-paru. dan dengan demikian cedera paru-paru. Tampaknya dari penelitian ini bahwa sitokin dan respons kemokin yang tidak diatur dan / atau dibesar-besarkan oleh sel yang terinfeksi SARS-CoV atau yang terinfeksi MERS-CoV dapat memainkan peran penting dalam patogenesis SARS atau MERS. (Tay et al., 2020)

Model hewan dapat menjelaskan dengan baik peran sitokin dan kemokin dalam memediasi imunopatologi paru setelah infeksi HCoV. Terlepas dari titer virus yang serupa di saluran pernapasan, primata bukan manusia tua yang terinfeksi SARS-CoV lebih mungkin untuk mengembangkan disregulasi kekebalan daripada primata muda yang terinfeksi, yang menyebabkan manifestasi penyakit yang lebih parah.<sup>37</sup> Tampaknya respons inflamasi yang berlebihan daripada Titer virus lebih relevan dengan kematian primata bukan manusia yang lama.<sup>37</sup> Demikian pula, pada tikus BALB / c yang terinfeksi SARS-CoV, tingkat keparahan penyakit pada mencit tua terkait dengan peningkatan regulasi ARDS secara dini dan tidak proporsional. yang berhubungan dengan sinyal gen inflamasi.<sup>38</sup> Replikasi cepat SARS-CoV pada mencit BALB / c menginduksi pelepasan tertunda IFN- $\alpha$  /  $\beta$ , yang disertai dengan masuknya banyak makrofag mononuklear inflamasi patogen.<sup>15</sup> Akumulasi makrofag mononuklear menerima sinyal pengaktifan melalui reseptor IFN- $\alpha$  /  $\beta$  di permukaannya dan menghasilkan lebih banyak kemoatraktan monosit (seperti CCL2, CCL7, dan CCL12),

menghasilkan akumulasi lebih lanjut dari mononuklear makrofag. Makrofag mononuklear ini menghasilkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi (TNF, IL-6, IL-1 $\beta$ , dan sintase oksida nitrat yang dapat diinduksi), sehingga meningkatkan keparahan penyakit. Menghilangkan makrofag inflamasi monosit atau menetralkan TNF sitokin inflamasi melindungi tikus dari infeksi SARS-CoV yang fatal. (Magro, 2020)

Selain itu, IFN- $\alpha$  /  $\beta$  atau sitokin proinflamasi yang diturunkan dari makrofag mononuklear menginduksi apoptosis sel T, yang selanjutnya menghambat pembersihan virus.15 Konsekuensi lain dari replikasi virus yang cepat dan respons sitokin / kemokin proinflamasi yang kuat adalah induksi apoptosis sel epitel dan endotel paru. IFN- $\alpha\beta$  dan IFN- $\gamma$  menginduksi infiltrasi sel inflamasi melalui mekanisme yang melibatkan Fas-Fas ligand (FasL) atau TRAIL-death receptor 5 (DR5) dan menyebabkan apoptosis jalan napas dan sel epitel alveolar.39-41 Apoptosis sel endotel. dan sel epitel merusak mikrovaskuler paru dan penghalang sel epitel alveolar dan menyebabkan kebocoran vaskular dan edema alveolaris, yang akhirnya menyebabkan hipoksia dalam tubuh. Oleh karena itu, mediator inflamasi memainkan peran kunci dalam patogenesis ARDS. (Bird et al., 2020; Magro, 2020)

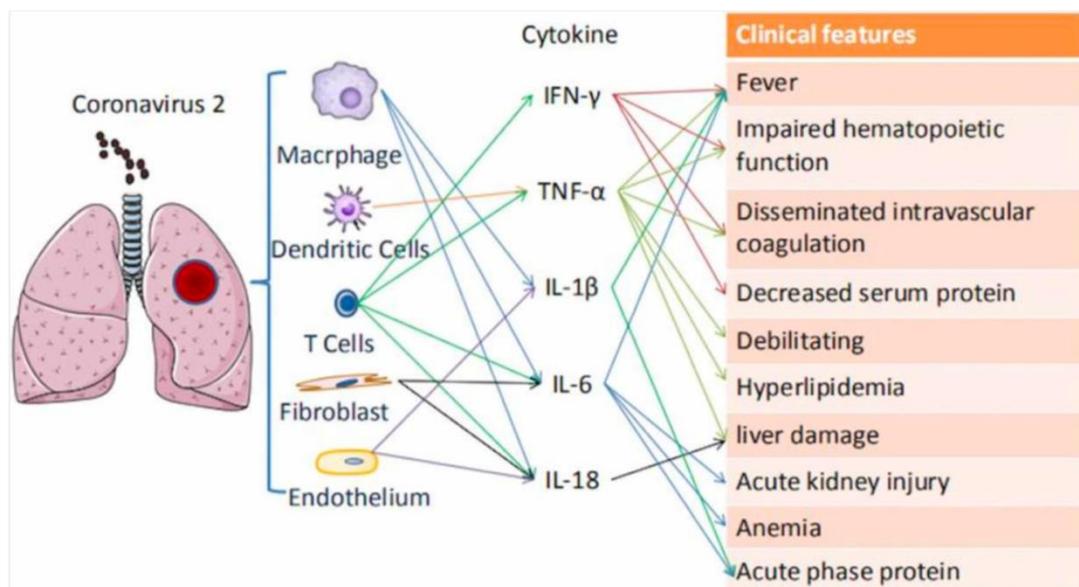
Tisoncik dkk melaporkan, pasien dengan penurunan regulasi HLA-DR (*Human Leukocyte Antigen-DR isotype*) yang terus menerus pada monosit, 3 -4 hari setelah onset sepsis dan badai sitokin, berasosiasi dengan angka kematian yang tinggi. Sitokin memainkan peran penting dalam imunopatologi selama infeksi virus. Respons imun bawaan yang cepat dan terkoordinasi dengan baik adalah garis pertahanan pertama melawan infeksi virus. Eksperimen sel invitro menunjukkan bahwa pelepasan sitokin dan kemokin yang tertunda terjadi pada sel epitel paru, sel dendritik dan makrofag pada tahap awal infeksi SARS-CoV yang kemudian, mensekresikan sedikit dari interferon dan banyak dari sitokin proinflamasi. Produksi IFN-I atau IFN- $\alpha/\beta$  adalah kunci respons pertahanan alami melawan infeksi virus, dan IFN-I adalah molekul kunci yang memainkan peran antivirus pada tahap awal infeksi virus. ARDS merupakan penyebab utama kematian pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV. (Tisoncik et al., 2012)

Sebuah analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa perubahan IL-6 dikaitkan dengan keparahan dan perjalanan penyakit COVID-19 yang parah. IL-6 garis dasar yang lebih tinggi dikaitkan dengan penilaian CT dada yang lebih maju. Secara konsisten, pasien COVID-19 parah yang membutuhkan perawatan dan perawatan lebih intensif, mungkin karena kerusakan paru-paru yang lebih parah, menunjukkan tingkat IL-6 awal yang lebih tinggi. Dalam penelitian ini, CRP, ferritin, IL-6, dan LDH menurun secara signifikan setelah pemulihan.

Sehubungan dengan perkembangan penyakit yang dibuktikan dengan memperburuk lesi paru pada CT scan dada, IL-6 meningkat ke tingkat yang lebih tinggi. Secara kolektif, hasil kami menunjukkan bahwa IL-6 mungkin menjadi kandidat berharga untuk memantau COVID-19 tipe parah. Terutama, pada satu pasien dengan jelas peningkatan IL-6 pada awal, IL-6 menurun secara nyata, sementara presentasi klinis diperburuk dan eksaserbasi penyakit kemudian terbukti disebabkan oleh infeksi bakteri, yang mungkin juga menunjukkan nilai potensial IL-6 dalam memantau COVID-19 yang parah. . (Tisoncik et al., 2012)

Interleukin-6 disintesis oleh berbagai sel di parenkim paru, termasuk makrofag alveolar, pneumosit tipe II, limfosit T, dan fibroblas paru. IL-6 adalah sitokin pleiotropik yang penting dalam mengatur respon imunologi dan inflamasi (Chen et al, 2001; Tanaka et al, 2014). IL-6 sebagai sitokin inflamasi fase akut menunjukkan bahwa pengukuran IL-6 yang bersirkulasi dapat mencerminkan keadaan inflamasi paru-paru (Chen et al, 2001; de Brito et al, 2016). Hal ini didukung oleh peningkatan IL-6 yang sering diamati pada ARDS dan komplikasi akut transplantasi paru (Magnan et al, 1996; Maus et al, 1998; Wang et al, 2004; Tanaka et al, 2014). Temuan kami bahwa IL-6 meningkat setelah diagnosis dan bervariasi sesuai dengan hasil penyakit mendukung mekanisme bersama dari cedera paru yang dimediasi oleh sitokin yang disebabkan oleh infeksi virus.

(Tanaka et al., 2014)



Gambar 5 : Badai sitokin, interleukin, dan manifestasi klinis pada COVID-19

Beberapa sitokin proinflamasi dan kemokin berkontribusi pada terjadinya ARDS. Tingginya titer virus dan respon disregulasi dari sitokin dan kemokin bertanggung jawab atas

terjadinya proses inflamasi badai sitokin. Tingkat ekspresi IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IP-10, dan MCP-1 yang tinggi terdeteksi pada pasien dengan COVID-19. Pasien dengan COVID-19 juga mengalami peningkatan kadar sitokin sel Th2 (seperti IL-4 dan IL-10), yang menghambat respon inflamasi. Tingkat serum IL-2R dan IL-6 pada pasien dengan COVID-19 berkorelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit. Penelitian lain menemukan bahwa, dibandingkan dengan Pasien COVID-19 dari ruang perawatan biasa, pasien di *Intensive Care Unit* (ICU) menunjukkan peningkatan kadar G-CSF, MCP-1, protein inflamasi makrofag-1A, dan TNF- $\alpha$ .(Ye et al., 2020a)

Untuk mendapatkan hubungan kadar sitokine dan progresivitas penyakit, Yang xudk melaporkan di RS Wuhan Jin Yin-tan pada pasien dengan perawatan ICU, sekitar 67.3% mengalami ARDS dan 71.2% diantaranya membutuhkan ventilator. Mortalitas meningkat pada pasien tua dan mengalami ARDS. Pada COVID-19, badai sitokin inflamasi terkait erat dengan perkembangan progresif ARDS. Tingkat serum sitokin meningkat secara signifikan pada pasien dengan ARDS, dan tingkat peningkatan ini berkorelasi positif dengan angka kematian.(Yang et al., 2020)

Dari sudut pandang klinis, tingkat IL-6 tampaknya berkorelasi dengan kegagalan pernafasan (PaO<sub>2</sub> dan SpO<sub>2</sub>), yang sejalan dengan penelitian terbaru, menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 mengaktifkan respon imun bawaan dan adaptif, menghasilkan pelepasan IL-6 dan sitokin lainnya, peningkatan permeabilitas vaskular, dan kegagalan pernapasan . Fakta bahwa cedera paru-paru adalah sumber utama IL-6 dapat menjelaskan korelasi yang diamati antara kadar sitokin dan kebutuhan oksigen.(Sabaka et al., 2021a)

ARDS adalah penyebab utama kematian pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV atau MERS-CoV. Sekarang diketahui bahwa beberapa sitokin proinflamasi (IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , granulocyte-macrophage colony- faktor stimulasi, dan spesies oksigen reaktif) dan kemokin (seperti CCL2, CCL-5, protein 10 yang diinduksi IFN $\gamma$  (IP-10), dan CCL3) semuanya berkontribusi pada terjadinya ARDS. Hasil ini mendukung poin-poin seperti berpandangan bahwa, setelah infeksi SARS-CoV, titer virus yang tinggi dan disregulasi respons sitokin / kemokin menyebabkan badai sitokin inflamasi. Badai sitokin inflamasi disertai dengan perubahan imunopatologis di paru-paru. Badai sitokin menyebabkan ARDS atau kegagalan multi-organ luar paru dan merupakan faktor penting yang menyebabkan eksaserbasi COVID-19 atau bahkan kematian.(Magro, 2020; Sabaka et al., 2021a)

Sepsis juga merupakan salah satu komplikasi paling banyak yang didapatkan pada pasien COVID 19. Pada tahun 1951, Waisbren adalah orang pertama yang menggambarkan

disfungsi kardiovaskular karena sepsis. Dia mengenali keadaan hiperdinamik dengan denyut nadi penuh, kemerahan, demam, oliguria, dan hipotensi. Dalam kondisi resusitasi volume yang memadai, resistensi vaskular sistemik yang sangat berkurang yang biasanya ditemui pada sepsis mengarah pada peningkatan indeks jantung bersamaan yang mengaburkan disfungsi miokard yang juga terjadi. Hal yang penting adalah, adanya disfungsi kardiovaskular pada sepsis dikaitkan dengan peningkatan angka kematian yang signifikan sebesar 70% hingga 90% dibandingkan dengan 20% pada pasien sepsis tanpa gangguan kardiovaskular. penurunan kontraktilitas dan gangguan komplians miokard sebagai faktor utama yang menyebabkan disfungsi miokard pada sepsis. Sebuah studi pada pasien dengan syok septik juga menunjukkan perubahan metabolik kompleks pada miokardium septik, termasuk peningkatan ekstraksi laktat, penurunan ekstraksi asam lemak bebas, dan penurunan ambilan glukosa.