

Peran Interleukin-6 sebagai Faktor Prediktif Derajat Keparahan COVID-19

Jofanka Jasmine,¹ Diana S. Purwanto,² Stefana H.M. Kaligis²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

Penulis Korespondensi: jofankajasmine@gmail.com

Abstract: The immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) critically determines the clinical course and severity of COVID-19. Several studies reported that interleukin-6 (IL-6) may be associated with the severity of COVID-19. The purpose of this study is to know and understand the role of interleukin-6 as a predictive factor in the severity of COVID-19. This research is in the form of a literature review using two databases: Pubmed and ClinicalKey. The keywords used to search for articles were Interleukin-6 OR IL-6 AND COVID-19 AND Severity OR Keparahan. After being selected based on the inclusion and exclusion criteria, 10 literatures were obtained that met the criteria. The research methods using in the literatures were retrospective and prospective study. All COVID-19 patients included in the study subjects received laboratory examinations including measurements of IL-6 levels. The results of the 10 studies used in this literature review on average show that IL-6 can be used as a predictor of severity or mortality in COVID-19 patients. In conclusion, IL-6 may play a role as a predictive factor in the severity of COVID-19.

Keywords: COVID-19; interleukin-6; severity

Abstrak: Respon imun terhadap *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) secara kritis menentukan perjalanan klinis dan tingkat keparahan COVID-19. Beberapa studi melaporkan bahwa interleukin-6 (IL-6) dapat dikaitkan dengan keparahan COVID-19. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui dan memahami peran interleukin-6 sebagai faktor prediktif derajat keparahan COVID-19. Penelitian ini berbentuk literature review menggunakan dua database, yaitu *Pubmed*, dan *ClinicalKey*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel yaitu Interleukin-6 OR IL-6 AND COVID-19 AND *Severity* OR Keparahan. Setelah diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 10 literatur yang memenuhi kriteria. Literatur yang didapat memiliki studi *retrospective* dan *prospective*. Semua pasien COVID-19 yang termasuk dalam subjek penelitian mendapat pemeriksaan laboratorium termasuk pengukuran kadar IL-6. Hasil dari 10 studi yang digunakan dalam literature review ini rata-rata menunjukkan bahwa IL-6 dapat digunakan sebagai prediktor keparahan atau kematian pada pasien COVID-19. Sebagai simpulan, IL-6 dapat berperan sebagai faktor prediktif terhadap keparahan COVID-19.

Kata kunci: COVID-19; interleukin-6; keparahan

PENDAHULUAN

Sebuah varian virus corona yang baru yaitu *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2), telah menjadi masalah kesehatan yang menimbulkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada sebagian besar negara di dunia pada awal tahun 2020. Virus yang diketahui berasal

dari Wuhan, Provinsi Hubei, Cina sejak akhir tahun 2019, menyebabkan penyakit *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) dengan ciri awal berupa gangguan pernapasan (*pneumonia*). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), sejak akhir Desember tahun 2019 sampai 1 Maret 2020 sudah dipastikan terdapat 65 negara

yang telah terjangkit virus ini.¹

Kasus COVID-19 secara global mencapai puncaknya pada 19 Januari 2021, dimana jumlah kematian pasien COVID-19 mencapai angka tertinggi di 93.000 kasus kematian perhari. Angka ini meningkat sebanyak 9% dari sebelumnya. Lebih dari dua juta orang meninggal karena COVID-19.² Kasus COVID-19 hingga 3 Oktober 2021 tercatat lebih dari 3,1 juta kasus baru, bahkan lebih dari 54.000 kematian baru yang dilaporkan pada tanggal 27 September hingga 3 Oktober 2021.³

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pertama kali dilaporkan secara resmi di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020. Kasus meninggal diakibatkan karena virus corona di Indonesia dilaporkan pertama kali pada tanggal 11 Maret 2020.⁴ Jumlah kasus positif COVID-19 terbanyak dalam sehari di Indonesia terjadi pada tanggal 14 Juli 2021.⁵ Kondisi penyebaran COVID-19 sampai tanggal 13 Oktober 2021, berdasarkan laporan Pemerintah Indonesia terdapat 4.231.046 (1233 baru) kasus terkonfirmasi COVID-19, 142.811 (48 baru) kematian.⁶ Di Sulawesi Utara secara khusus, angka kejadian COVID-19 hingga tanggal 17 Oktober 2021 total terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 34.429, total kasus kematian sebanyak 1.031.⁷

Manifestasi klinis dan derajat keparahan penyakit COVID-19 sangat bervariasi. Sekitar 80% kasus bergejala ringan-sedang dan sekitar 5% atau lebih pasien dengan derajat berat-kritis memerlukan perawatan di *intensive care unit* (ICU) dengan tingkat mortalitas antara 1-2%. Pada kasus COVID-19 derajat berat, seringkali disertai suatu sindrom yang dikenal sebagai *cytokine storm* atau istilah lain *cytokine release syndrome* (CRS) akibat dari hiperinflamasi yang tidak terkontrol, apoptosis sel imun, dan gangguan fungsi sitotoksik. Sindrom ini utamanya dimediasi oleh interleukin-6 (IL-6) yang berperan dalam meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien COVID-19.⁸

Interleukin-6 yang bersifat *pleiotropic* memiliki peranan dalam aktivasi biologikal, yang termasuk pengaturan dari respon imun.⁹ Respon imun terhadap SARS-CoV-2 secara kritis menentukan perjalanan klinis dan tingkat keparahan COVID-19. Berbagai biomarker, terutama penanda inflamasi seperti C-Reactive Protein (CRP), feritin, fibrinogen, D-dimer dan interleukin-6 (IL-6) dikaitkan dengan perkembangan COVID-19.

Menurut Notz, dkk, IL-6 lebih unggul dari CRP dan penanda inflamasi lainnya dalam memprediksi gagal napas pada COVID-19 dan IL-6 sebagai pendorong paling penting dari disregulasi imun dan sindrom distres pernapasan akut di COVID-19. Selain itu, IL-6 yang tinggi diidentifikasi sebagai prediktor kematian. Eliminasi dan pemulihan virus bergantung pada sinyal pro-inflamasi yang memperingatkan sistem kekebalan tubuh. Hiperinflamasi yang tidak terkontrol menyebabkan sindrom pelepasan sitokin yang menyebabkan kerusakan jaringan, apoptosis sel imun, dan gangguan fungsi sitotoksik.¹⁰

Interleukin-6 (IL-6) berperan dalam terjadinya badai sitokin.¹¹ Tingkat kematian dapat mencapai hingga 60% pada pasien yang dirawat di ICU dan dirawat dengan ventilasi mekanik. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Yang dkk di Wuhan pada awal tahun 2020, telah menyarankan bahwa limfopenia dan CRS terkait dengan tingkat keparahan. *Cytokine release syndrome* (CRS) adalah respon inflamasi sistemik yang dapat dipicu oleh berbagai faktor seperti infeksi, racun, atau respon obat, dan ditandai dengan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi termasuk IL-6.⁸

Kadar IL-6 yang lebih tinggi memiliki hubungan dengan perkembangan keparahan pada pasien COVID-19. Selain itu, pasien COVID-19 dengan kadar IL-6 yang lebih tinggi cenderung tidak terselamatkan dibandingkan pasien COVID-19 dengan kadar IL-6 yang lebih rendah.⁸

Berdasarkan hal-hal yang diuraikan di atas, diketahui bahwa terdapat hubungan antara derajat keparahan COVID-19 dengan tingginya kadar Interleukin-6 pada pasien COVID-19. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti tentang peran interleukin-6 sebagai faktor prediktif keparahan pada COVID-19.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini berbentuk literature review menggunakan dua database, yaitu Pubmed, dan ClinicalKey. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel yaitu Interleukin-6 OR IL-6 AND COVID-19 AND Severity OR Keparahan. Setelah diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 10 literatur yang memenuhi kriteria.

Tabel 1. Hasil studi literatur

No	Penulis, Tahun	Metode Penelitian	Population	Intervention/comparator	Outcomes
1	Gorham dkk, 2020 (8)	Studi retrospektif	65 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi dengan <i>real-time</i> RT-PCR.	Semua pasien dilakukan pemeriksaan kadar IL-6.	Terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar IL-6 antara <i>survivors</i> dan <i>non-survivors</i> dari waktu ke waktu ($p = 0,001$). Selain itu, kadar IL-6 pada <i>non-survivors</i> menunjukkan peningkatan yang signifikan daripada <i>survivors</i> (720 [349–2116] vs 336 [195–646] pg/mL, $p = 0,01$). Kadar IL-6 yang memuncak menunjukkan nilai prediktif yang signifikan terhadap kematian di ICU (AUROC 0,73 [95% CI 0,57–0,89]; $p = 0,01$).
2	Wang dkk, 2020 (27)	Studi retrospektif	77 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi dengan RT-PCR.	Kadar serum troponin I (cTnI), D-dimer, CRP, IL-6, <i>procalcitonin</i> (PCT), neutrofil, dan limfosit diperiksa untuk dianalisis dan dibandingkan antara kelompok pasien COVID-19 yang sakit berat dan kritis.	Kadar awal dan puncak dari cTnI, D-dimer, CRP, IL-6, PCT, dan jumlah neutrofil pada kelompok kritis lebih tinggi daripada kelompok berat, sedangkan jumlah limfosit awal lebih rendah daripada kelompok berat. Peningkatan cTnI, D-dimer, CRP, IL-6, PCT, neutrofil, dan penurunan limfosit dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit (OR masing-masing adalah 28,80; 2,20; 18,47; 10,80; 52,00; 9,60; dan 21,08).
3	Jøntvedt Jørgensen dkk, 2020 (28)	Studi prospektif kohort	34 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi dengan <i>real-time</i> PCR.	Sampel darah dari 34 pasien dikumpulkan untuk diperiksa kadar interleukin, kemokin, dan faktor pertumbuhan.	Secara keseluruhan, pasien COVID-19 dengan gagal napas dan/atau yang dirawat di ICU menunjukkan peningkatan kadar sitokin sistemik. Kombinasi IL-6, IP-10, IL-1ra dan MCP-1 menunjukkan hubungan yang kuat dengan kegagalan pemapasan berdasarkan analisis ROC (AUC 0,79–0,80, $p < 0,05$).
4	Santa Cruz dkk, 2021 (29)	Studi prospektif kohort	63 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi dengan PCR.	Pemeriksaan kadar IL-6, CRP, saturasi oksigen darah (SpO ₂), dan tekanan parsial oksigen (PaO ₂) dilakukan pada semua pasien COVID-19.	Kadar IL-6 mengalami peningkatan seiring dengan stadium penyakit. Selain itu, kadar IL-6 memiliki hubungan dengan terjadinya gagal napas. Analisis berdasarkan regresi logistik biner menunjukkan bahwa kadar IL-6 merupakan prediktor prognosis paling penting daripada usia dan CRP pada kelompok <i>non-survivors</i> .
5	Liu dkk, 2020 (30)	Studi retrospektif kohort	140 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi dengan RT-PCR.	Pemeriksaan kadar IL-6, CRP, dan PCT dilakukan pada saat masuk rumah sakit.	Dari 140 pasien, kadar IL-6, CRP, dan PCT meningkat masing-masing pada 95 pasien (67,9%), 91 pasien (65,0%), dan 8 pasien (5,7%) saat masuk rumah sakit. Proporsi pasien dengan peningkatan kadar IL-6, CRP, dan PCT secara signifikan lebih tinggi pada kelompok berat daripada kelompok sedang. Model <i>Cox proportional hazard</i> menunjukkan bahwa IL-6 dan CRP dapat digunakan sebagai faktor independen untuk memprediksi tingkat keparahan pasien COVID-19.
6	Vultaggio dkk, 2020 (31)	Studi retrospektif	208 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi dengan RT-PCR.	Pemeriksaan laboratorium (CRP, IL-6, TNF- α , IL-1 β , dan IL-10) dilakukan pada pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria.	Kadar serum IL-6 pada 131 pasien (62,9%) menunjukkan peningkatan yang lebih tinggi daripada nilai <i>cut-off</i> positif (10 pg/mL). Kadar TNF- α pada 15 dari 61 pasien (19,7%) yang dianalisis menunjukkan kadar TNF- α lebih tinggi atau melewati <i>cut-off</i> positif (15 pg/mL). Kadar IL-10 pada 21 dari 65 pasien (32,3%) yang dianalisis menunjukkan peningkatan yang lebih tinggi melebihi <i>cut-off</i> (10 pg/mL). Selain itu, kadar IL-1 β

				dari 65 pasien tersebut tidak menunjukkan adanya peningkatan. Berdasarkan analisis multivariat, IL-6 ($p = 0,005$), CRP ($p = 0,003$), dan $\text{SaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p = 0,014$) merupakan prediktor terbaik terkait perburukan klinis selama 3 hari pertama masuk rumahsakit
7	Tang dkk, 2021 (32)	Studi potong lintang observasional prospektif	100 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi dengan <i>quantitative</i> PCR.	Pemeriksaan kadar IL-6 dan PCT dilakukan pada semua pasien COVID-19. Kadar IL-6 menunjukkan perbedaan secara signifikan di antara kelompok pasien (ringan, $23,93 \pm 9,64$ pg/mL; berat, $69,22 \pm 22,98$ pg/mL; kritis, $160,34 \pm 26,15$ pg/mL; $p < 0,05$). Selain itu, kadar PCT juga menunjukkan perbedaan yang signifikan di antara kelompok pasien (ringan, $0,23 \pm 0,13$ ng/mL; berat, $0,38 \pm 0,16$ ng/mL; kritis, $0,73 \pm 0,36$ ng/mL; $p < 0,05$). Pada kelompok pasien kritis juga menunjukkan peningkatan kadar IL-6 dan PCT yang tertinggi ($p < 0,05$).
8	Laguna-Goya dkk, 2020 (33)	Studi prospektif kohort	611 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi menggunakan <i>real-time</i> RT-PCR.	Pemeriksaan parameter laboratorium seperti kadar IL-6, CRP, <i>Lactate Dehydrogenase</i> (LDH), <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i> (NLR), feritin, D-dimer, fibrinogen, dan jumlah neutrofil dilakukan pada semua pasien COVID-19. Kadar IL-6, CRP, LDH, feritin, D-dimer, jumlah neutrofil, dan NLR yang tinggi merupakan prediktor kematian (<i>area under the curve</i> [AUC > 0,70]). Selain itu, model <i>multivariable mortality risk</i> menunjukkan bahwa NLR, LDH, IL-6 telah dikembangkan dengan akurasi tinggi dalam memprediksi hasil yang fatal (AUC = 0,94).
9	Van Singer dkk, 2021 (34)	Studi prospektif observasional kohort	76 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi dengan RT-PCR.	Sampel plasma yang dikumpulkan dari ruang gawat darurat dipakai untuk pemeriksaan konsentrasi plasma endotelium dan mediator imun (IL-6, IL-8 dan <i>Soluble Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells-1</i> [sTREM-1]). Hasil menunjukkan bahwa sTREM-1 memiliki akurasi prognostik tertinggi terkait penggunaan intubasi selama 30 hari atau kejadian mortalitas (<i>area under the receiver-operating characteristic curve</i> [AUROC = 0,86; 95% CI, 0,77-0,95]), dan untuk kadar IL-6 yang diukur pada saat masuk ke ruang gawat darurat menunjukkan akurasi tertinggi terkait kebutuhan oksigen selama 30 hari (AUROC = 0,84; 95% CI, 0,74-0,94).
10	Al Balushi dkk, 2021 (35)	Studi prospektif observasional kohort	101 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi dengan <i>real-time</i> PCR.	Pemeriksaan darah lengkap, LDH, feritin, D-dimer, profil koagulasi, IL-6, analisis subkelompok limfosit, dan tes fungsi ginjal dan hati. Pasien rawat inap menunjukkan penanda inflamasi yang secara signifikan lebih tinggi daripada pasien rawat jalan ($p < 0,001$): CRP (114 vs 4 mg/L), IL-6 (33 vs 3,71 pg/mL), LDH (417 vs 214 U/l), feritin (760 vs 196 ng/mL), fibrinogen (6 vs 3 g/L), D-dimer (1,0 vs 0,3 $\mu\text{g/mL}$), dan NLR (4 vs 1,1). Berdasarkan analisis regresi multivariat, prediktor awal independen yang signifikan secara statistik saat masuk ICU atau terkait mortalitas adalah kadar IL-6 yang lebih tinggi (<i>odds ratio</i> 1,03; $p = 0,03$) dan frekuensi yang besar dari inflamasi monosit (CD14+CD16+) (<i>odds ratio</i> 1,117; $p = 0,010$).

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan hasil pencarian literatur melalui publikasi di dua *database* dan menggunakan kata kunci “Interleukin-6 OR IL-6 AND COVID-19 AND Severity OR Keparahan” peneliti mendapatkan artikel sebanyak 2.081 menggunakan *PubMed*, 1.734 menggunakan *ClinicalKey* ($n = 3.815$) yang sesuai dengan kata kunci tersebut. Hasil pencarian yang sudah didapatkan kemudian dilakukan skrining berdasarkan tahun publikasi, bahasa, *fulltext*, dan *study design* didapatkan 1.000 artikel ($n = 1.000$). Hasil pencarian yang sudah didapatkan kemudian dilakukan skrining berdasarkan judul yang sesuai dengan tema *literature review* didapatkan 33 artikel ($n = 33$). Selanjutnya artikel diskriminasi abstrak dan *fulltext* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 10 artikel ($n = 10$) (Tabel 1).

BAHASAN

Hasil yang didapatkan dari 10 literatur menunjukkan bahwa IL-6 dapat digunakan sebagai prediktor keparahan pada pasien COVID-19. Selain itu, 10 literatur tersebut secara keseluruhan menunjukkan peningkatan kadar IL-6 pada pasien COVID-19 sakit berat dan kritis (sakit berat IL-6 meningkat rata-rata menjadi 60.93 pg/mL, dan sakit kritis IL-6 meningkat rata-rata 590.2 pg/mL).^{8,27-35} Bukan hanya itu saja, 7 dari 10 literatur juga menunjukkan bahwa pasien COVID-19 sakit ringan dan sedang dapat mengalami peningkatan kadar IL-6 ($\pm 0-24$ pg/mL).²⁹⁻³⁵

Penelitian Santa Cruz membagi kadar IL-6 menurut tingkat keparahan COVID-19 (gejala ringan, sedang dan berat). Perbedaan statistik ditemukan signifikan dengan $p < 0,0001$, yaitu kadar IL-6 meningkat seiring dengan stadium penyakit. Pada pasien COVID-19 gejala ringan, ditemukan rata-rata peningkatan kadar IL-6 sekitar 30 pg/mL, pada gejala sedang IL-6 sampai sekitar 160 pg/mL, dan pada gejala berat IL-6 hingga sekitar 400 pg/mL.²⁹

Penelitian yang dilakukan oleh Liu, dkk menunjukkan bahwa kadar IL-6 meningkat pada pasien COVID-19, yang secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan gejala berat (peningkatan IL-6 hingga 70 pg/mL) dibandingkan pada pasien dengan gejala ringan (IL-6 meningkat hingga 25 pg/mL). Model Cox multivariat

menunjukkan bahwa IL-6 ($p < 0.001$), CRP ($p < 0.001$) dan PCT ($p = 0.002$) dapat digunakan sebagai faktor independen untuk memprediksi tingkat keparahan COVID-19. Interleukin-6 merupakan pemicu utama badai sitokin, dan peningkatan kadar IL-6 (>32.1 pg/mL) lebih memungkinkan untuk pasien COVID-19 memiliki komplikasi yang parah.³⁰ Saat mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi COVID-19 gejala berat, nilai *cut-off* lebih dari 55 pg/mL direkomendasikan untuk serum IL-6. Kematian ditemukan terkait dengan kadar IL-6 100pg/mL.³⁶

Patogenesis COVID-19 melibatkan respon inflamasi, yang melibatkan kelompok kompleks mediator termasuk IL-6, yang bertindak sebagai mediator pro-inflamasi untuk induksi respon fase akut yang mengarah ke berbagai perubahan lokal dan sistemik, termasuk demam, rekrutmen dan aktivasi leukosit, dan efek hemodinamik. Kadar plasma IL-6 telah diidentifikasi sebagai biomarker awal cedera paru dan faktor prediktif penggunaan ventilasi mekanik yang berkepanjangan, disfungsi organ, morbiditas, dan kematian pada penyakit paru-paru.³⁷

Analisis data yang dilakukan oleh Sabaka, dkk dilakukan untuk mengevaluasi peran potensial biomarker peradangan yaitu IL-6, CRP, prokalsitonin, d-dimer, dan fibrinogen dalam prediksi penyakit parah dan kebutuhan terapi oksigen selama COVID-19. Dalam penelitian ini, pasien dengan COVID-19 memiliki rata-rata kadar IL-6 58 pg/mL pada pasien dengan gejala berat, dan 17 pg/mL pada pasien dengan gejala ringan. Penelitian ini menunjukkan bahwa IL-6 adalah prediktor paling kuat pada pasien dengan hipoksemia yang membutuhkan terapi oksigen. Kadar IL-6 >24 pg/mL pada penilaian awal menunjukkan kombinasi terbaik dari sensitivitas dan spesifisitas dalam memprediksi hipoksemia yang membutuhkan terapi oksigen. Pasien yang mengalami hipoksemia memiliki konsentrasi serum AST, ALT, CRP, glukosa, kreatinin, prokalsitonin dan fibrinogen yang secara signifikan lebih tinggi, dan pada penelitian sebelumnya variabel-variabel ini diidentifikasi sebagai penanda keparahan penyakit. Dengan menggunakan analisis ROC, Sabaka dkk menyimpulkan bahwa IL-6 adalah penanda hipoksemia yang lebih baik daripada CRP atau variabel lain yang dievaluasi.²¹

Analisis lebih lanjut oleh Liu, dkk menunjukkan bahwa perubahan IL-6 terkait dengan tingkat keparahan dan perjalanan penyakit COVID-19 yang parah. Kadar IL-6 yang lebih tinggi dikaitkan dengan penilaian CT dada yang lebih berkembang. Pasien COVID-19 dengan gejala berat dan membutuhkan perawatan dan pengobatan lebih intensif disebabkan oleh kerusakan paru-paru yang parah. Pada penelitian oleh Liu, dkk ini, kadar CRP, feritin, IL-6 dan LDH menurun secara signifikan setelah pemulihan. Terkait dengan perkembangan penyakit yang dibuktikan dengan eksaserbasi lesi paru pada CT scan dada, IL-6 meningkat ke kadar yang lebih tinggi. Secara kolektif, hasil penelitian Liu, dkk menunjukkan bahwa IL-6 dapat menjadi pemeriksaan yang unggul dibandingkan pemeriksaan lain untuk memantau pasien COVID-19 dengan gejala berat.³⁰

Studi yang dilakukan oleh Valle, dkk menunjukkan bahwa kadar serum IL-6 lebih tinggi pada pasien COVID-19 dengan demam dibandingkan dengan pasien yang tidak demam, yang menyimpulkan bahwa demam mungkin disebabkan oleh peningkatan IL-6, sitokin utama yang berkontribusi terhadap badai sitokin, dan merupakan salah satu risiko memberatnya gejala COVID-19. Infeksi SARS-CoV-2 dapat memicu pensinyalan dari NOD-like receptor family, domain pyrin yang mengandung tiga aktivasi inflammasome dalam monosit/makrofag, produksi mediator proinflamasi tingkat tinggi seperti IL-6, IL-1 β , peningkatan kematian sel dan menyebabkan badai sitokin.³⁶ Kadar penanda inflamasi yang tinggi pada pasien COVID-19 dapat berkontribusi pada tingkat keparahan penyakit. Dari 10 literatur yang direview, semuanya menunjukkan bahwa peningkatan kadar IL-6 yang signifikan mengindikasikan kalau pasien COVID-19 tersebut berada dalam kondisi sakit berat atau kritis bahkan dapat berujung pada kematian.^{8,27-35} Hal ini menunjukkan bahwa infeksi mikroorganisme dapat menyebabkan pelepasan beberapa sitokin yang berdampak pada peningkatan respons inflamasi yang kuat yang dapat merusak sistem kekebalan tubuh. Dengan demikian, pasien yang sakit kritis dapat memiliki respon inflamasi sistemik yang lebih parah.³⁹

Dalam *literature review* ini, 7 dari 10 studi menunjukkan bahwa proporsi pasien dengan peningkatan kadar IL-6 secara signifikan lebih tinggi pada kelompok pasien

sakit kritis dibandingkan dengan kelompok pasien sakit berat.^{8,27-29,32-34} Pada pasien yang sakit kritis, terjadi *viral load* sistemik dan kerusakan miokardium yang hebat. Hal ini berhubungan dengan respon inflamasi dan hipoksia miokard yang berlebihan pada pasien kritis sehingga terjadi peningkatan kadar IL-6 yang lebih tinggi.²⁷ Di satu sisi, inflamasi merupakan proses perlindungan yang digunakan untuk menyingkirkan patogen asing, tetapi inflamasi yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang parah.²⁸

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Jøntvedt Jørgensen dkk tahun 2020 menunjukkan bahwa pasien dengan adanya kegagalan pernapasan memiliki hubungan dengan peningkatan kadar sitokin plasma (IL-6).²⁸ Selain itu, studi dari Santa Cruz dkk tahun 2021 juga menunjukkan hal yang sama bahwa kegagalan pernapasan berkorelasi dengan peningkatan kadar IL-6. Hal tersebut dapat disebabkan oleh karena aktivasi respon imun bawaan dan adaptif oleh SARS-CoV-2 sehingga terjadi pelepasan IL-6 dan sitokin lainnya, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, dan kegagalan pernapasan.²⁹

Kadar IL-6 yang meningkat pada pasien COVID-19 mungkin memainkan peran penting dalam patofisiologi terkait badai sitokin. Interleukin-6 dapat mempengaruhi semua jenis sel dengan cara mengikat transmembran (*cis-signaling*) atau bentuk larut (*trans-signaling*) dari IL-6R dan membentuk gp130 kompleks yang mengaktifkan efektor *Janus kinase* (JAK). Aktivasi beberapa jalur hilir tersebut dapat menyebabkan pematangan sel T naif menjadi sel T efektor, ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada sel endotel, peningkatan permeabilitas vaskular, dan penurunan kontraktilitas miokard, yang berkontribusi terhadap kerusakan organ serta kematian pada pasien COVID-19.^{8,40}

Interleukin-6 adalah sitokin multifungsi yang bersifat *pleiotropic* dan diproduksi oleh berbagai jenis sel termasuk monosit/makrofag, sel endotel, fibroblas, keratinosit, sel mesangial, sel otot, adiposit, dan sel hematopoietic.⁴¹ Peran IL-6 sebagai *pleiotropic* sitokin yang menjalankan aktivitas pro dan anti inflamasi telah ditinjau. Suatu metaloproteinase ADAM 10 mengubah jalur anti inflamasi IL-6 menjadi pro inflamasi sehingga menghalangi aksi ADAM 10 bisa menjadi strategi terapi baru untuk mengurangi aksi pro inflamasi IL-6.⁹ Selain itu, IL-6 yang diproduksi selama

proses inflamasi yang dimediasi imun merupakan pendorong utama terhadap produksi CRP oleh hepatosit. Oleh karena itu, dapat diduga bahwa kadar IL-6 meningkat sebelum CRP. Dengan demikian, serum IL-6 dapat dianggap sebagai biomarker paling awal pada pasien COVID-19. Hubungan biologis antara sintesis IL-6 dan CRP ini menunjukkan alasan IL-6 dan CRP memiliki daya prediksi yang lebih tinggi dan signifikan daripada parameter lain.³¹

Kerja IL-6 dapat diinhibisi menggunakan tocilizumab, suatu antibodi monoklonal yang dapat menginhibisi jasad sinyal IL-6. Tocilizumab dapat menurunkan demam dan gejala badai sitokin. Suatu penelitian pada 15 pasien COVID-19 bergejala sedang hingga berat mengalami perbaikan klinis setelah diberikan tocilizumab dosis 80-600 mg. Selain meningkatkan kesintasan dan lama perawatan, tocilizumab juga memperbaiki profil biomarker inflamasi seperti CRP.⁴²

Dalam penelitian dengan metode *literature review* ini terdapat kelebihan dan kekurangan. Kelebihan dalam penelitian ini ialah masih jarang terdapat penelitian yang mirip di Indonesia, sehingga dapat dijadikan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya. Kekurangan dalam penelitian ini ialah jumlah literatur yang direview masih sedikit karena cukup terbatas studi terkait topik penelitian dan waktu penelitian yang relatif singkat.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan secara *literature review* dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan kadar IL-6 yang signifikan antara pasien COVID-19 gejala ringan sampai berat, yaitu meningkat seiring dengan derajat keparahan penyakit, sehingga IL-6 dapat berperan sebagai faktor prediktif terhadap keparahan COVID-19.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yuliana. Corona virus diseases (Covid-19): sebuah tinjauan literatur. *Wellness Heal Mag*

- [Internet]. 2020;2(1):187-92. Available from: <https://wellnessjournalpress.id/wellness>
2. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update - global epidemiological situation [Internet]. 2021 Jan [cited 2021 Nov 21]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly_epidemiological_update_23.pdf
3. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update edition 60, published 5 October 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--5-october-2021>
4. Nursowfa RF, Sukur MH, Kurniadi B, Haris. Penanganan pelayanan kesehatan di masa pandemi COVID-19 dalam perspektif hukum kesehatan. *INICIO LEGIS*. 2020;1(1):1-17.
5. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report - 63 [Internet]. Jakarta; 2021 Jul [cited 2021 Nov 22]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/searo/indonesia/covid19/external-situation-report-63_14-july-2021.pdf?sfvrsn=a84bb425_5
6. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (covid-19) situation report - 76 [Internet]. Jakarta; 2021 Oct [cited 2021 Nov 22]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/searo/indonesia/covid19/external-situation-report-76_13-october-2021.pdf?sfvrsn=2aae6c3a_5
7. Pemerintah Provinsi Sulawesi Utara. Update Data COVID-19 di Sulawesi Utara [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 18]. Available from: <https://coronasulutprov.go.id/>
8. Gorham J, Moreau A, Corazza F, Peluso L, Ponthieux F, Talamonti M, et al. Interleukine-6 in critically ill COVID-19 patients: a retrospective analysis. *PLoS One*. 2020 Dec 1;15(12):e0244628.
9. Hashizume M, Mihara M. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;2011:1-8.
10. Notz Q, Schmalzing M, Wedekind F, Schlesinger T, Gernert M, Herrmann J, et al. Pro- and anti-inflammatory responses in severe COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome—an observational pilot study.

- Front Immunol [Internet]. 2020;11:581338. Available from: www.frontiersin.org
11. Trada Purba R, Adhi MP, Hardian R, Tobing AL, Kusumawardhani E. Potensi pemberian tocilizumab pada pasien COVID-19 di ICU RSUD Ulin Banjarmasin. *J Anestesiol Indones*. 2020;12(3):1–17.
 12. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Apr 1;5(4):536–44.
 13. Mengenal Covid-19. [cited 2021 Nov 15]; Available from: <https://ocw.ui.ac.id/mod/hvp/view.php?id=13347>
 14. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update edition 67, published 23 November 2021. 2021;1–16. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>
 15. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Peta Sebaran COVID-19 di Indonesia [Internet]. 2021. p. 1. Available from: <https://covid19.go.id/Peta-Sebaran>
 16. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia, Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia, Ikatan Dokter Anak Indonesia. Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 2 Agustus 2020 [Internet]. 2020. 1–112 p. Available from: <https://www.papdi.or.id/download/938-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-2-agustus-2020>
 17. Smithgall MC, Whittier S, Fernandes H. Laboratory testing of severe acute respiratory virus coronavirus 2. *Adv Mol Pathol*. 2020 Nov;3:13–9.
 18. Magro G. SARS-CoV-2 and COVID-19: is interleukin-6 (IL-6) the 'culprit lesion' of ARDS onset? what is there besides tocilizumab? SGP130Fc. *Cytokine X* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Nov 16];2:100029. Available from: [/pmc/articles/PMC7224649/](https://pmc/articles/PMC7224649/)
 19. Kaur S, Bansal Y, Kumar R, Bansal G. A panoramic review of IL-6: structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorganic Med Chem*. 2020 Mar 1;28:115327.
 20. Grifoni E, Valoriani A, Cei F, Lamanna R, Gelli AMG, Ciambotti B, et al. Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19. *J Infect*. 2020 Sep 1;81(3):452–82.
 21. Sabaka P, Koščálová A, Straka I, Hodosy J, Lipták R, Kmotorková B, et al. Role of interleukin 6 as a predictive factor for a severe course of COVID-19: retrospective data analysis of patients from a long-term care facility during COVID-19 outbreak. *BMC Infect Dis*. 2021 Mar 29;21:308.
 22. Rosyanti L, Hadi I. Respon imunitas dan badai sitokin severe acute respiratory syndrome corona virus 2 literatur review. *J Kesehatan Madani Med* [Internet]. 2020;11(2):176–201. Available from: <https://jurnalmadanimedika.ac.id/index.php/JMM/article/view/122>
 23. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30(6):1–9.
 24. Herold T, Jurinovic V, Amreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020;146(1):128–136.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.008>
 25. NursN, Kusnanto, Mishbahatul E, Yusuf A, Kurniawati ND, Sukartini T, et al. Pedoman penyusunan skripsi - literature review dan tesis - systematic review. 2020. 1–123 p.
 26. Ulhaq ZS, Rahmayanti M. Panduan penulisan skripsi literatur review. 2020 Jun 20;1–34.
 27. Wang M, Zhu Q, Fu J, Liu L, Xiao M, Du Y. Differences of inflammatory and non-inflammatory indicators in coronavirus disease-19 (COVID-19) with different severity. *Infect Genet Evol*. 2020;85:104511.
 28. Jøntvedt Jørgensen M, Holter JC, Christensen EE, Schjalm C, Tonby K, Pischke SE, et al. Increased interleukin-6 and macrophage chemoattractant protein-1 are associated with respiratory failure in COVID-19. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):21697. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78710-7>
 29. Santa Cruz A, Mendes-Frias A, Oliveira AI, Dias L, Matos AR, Carvalho A, et al. Interleukin-6 is a biomarker for the development of fatal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pneumonia. *Front Immunol*. 2021;12:613422.

30. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* [Internet]. 2020;127:104370. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194648/>
31. Vultaggio A, Vivarelli E, Virgili G, Lucenteforte E, Bartoloni A, Nozzoli C, et al. Prompt predicting of early clinical deterioration of moderate-to-severe COVID-19 patients: usefulness of a combined score using IL-6 in a preliminary study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2575-2581.e2.
32. Tang J, Lin J, Zhang E, Zhong M, Luo Y, Fu Y, et al. Serum IL-6 and procalcitonin are two promising novel biomarkers for evaluating the severity of COVID-19 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(22):e26131.
33. Laguna-Goya R, Utrero-Rico A, Talayero P, Lasalazar M, Ramirez-Fernandez A, Naranjo L, et al. IL-6-based mortality risk model for hospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):799-807.e9.
34. Van Singer M, Brahier T, Ngai M, Wright J, Weckman AM, Erice C, et al. COVID-19 risk stratification algorithms based on sTREM-1 and IL-6 in emergency department. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):99-106.e4.
35. Al Balushi A, AlShekaili J, Al Kindi M, Ansari Z, Al-Khabori M, Khamis F, et al. Immunological predictors of disease severity in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021;110:83-92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.06.056>
36. Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Jin, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2021;76(2):428-55.
37. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1123-30.
38. Broman N, Rantas K. IL-6 and other biomarkers as predictors of severity in COVID-19. 2021;53(1):410-2.
39. Xu L, Mao Y, Chen G. Risk factors for 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) patients progressing to critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):12410-21.
40. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
41. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: a masterplayer in the cytokine network. *Oncol*. 2020;98(3):131-7.
42. Nurwidya F, Zulfiyah I, Moulit H. Interleukin-6 dan potensi terapi inhibisi interleukin-6 dalam tatalaksana COVID-19. 2021;10(3):537-41.