

Tesis

**KORELASI KADAR INTERLEUKIN-6 DENGAN RASIO  
NEUTROFIL LIMFOSIT PADA PASIEN COVID 19  
DERAJAT BERAT**



Oleh:

**Destia Purwati  
NBP. 1650307203**

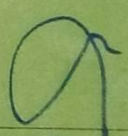
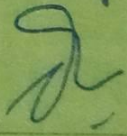
**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
PATOLOGI KLINIK FK UNAND/RSUP. DR. M. DJAMIL  
PADANG  
2021**

**KORELASI KADAR INTERLEUKIN-6 DENGAN RASIO  
NEUTROFIL LIMFOSIT PADA PASIEN COVID 19  
DERAJAT BERAT**

Oleh  
**Desta Purwati**

Tesis ini diajukan untuk memenuhi syarat guna memperoleh gelar Dokter  
Spesialis Patologi Klinik Program Pendidikan Dokter Spesialis I

Menyetujui:

<b>Pembimbing I</b>	<b>Prof. Dr. Ellyza Nasrul, dr., SpPK (K)</b>	
<b>Pembimbing 2</b>	<b>Dr. Dwi Yulia, dr., SpPK</b>	

**KORELASI KADAR INTERLEUKIN-6 DENGAN RASIO  
NEUTROFIL LIMFOSIT PADA PASIEN COVID 19  
DERAJAT BERAT**

Oleh:

**Desti Purwati  
NBP. 1650307203**

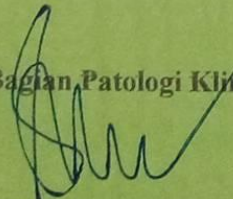
Tesis ini untuk memenuhi syarat guna memperoleh gelar Dokter Spesialis  
Patologi Klinik Program Pendidikan Dokter Spesialis I

Telah disetujui oleh Tim Pembimbing pada  
tanggal seperti tertera di bawah ini

Padang, 26 Agustus, 2021

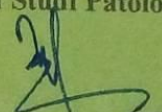
Menyetujui

Ketua Bagian Patologi Klinik



Syofia, dr., SpPK  
Nip. 19620517 199003 2 003

Ketua Program Studi Patologi Klinik



Zelly Dia Rofinda, dr., SpPK (K)  
Nip.19721015 199903 2 002

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya tulis ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister, dan doktor), baik di Universitas Andalas maupun perguruan tinggi lain.
2. Karya ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, dengan arahan tim pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Padang, Agustus 2021

Yang membuat pernyataan,

Desta Purwati

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

Dengan nama Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, puji syukur kehadiran Allah SWT, karena atas rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Salam dan selawat penulis sampaikan kepada junjungan Nabi Besar Muhammad SAW yang telah menjadi tauladan bagi umatnya.

Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Penulis menyadari bahwa tesis ini hanya dapat diselesaikan dengan bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, untuk itu penulis sampaikan rasa hormat yang tulus dan ucapan terima kasih kepada:

Kepada Rektor Universitas Andalas yang terdahulu, Prof. Dr. Tafdil Husni, SE, MBA dan Rektor Universitas Andalas Prof. Dr. Yuliandri, SH, MH. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang terdahulu, Prof. Dr. Masrul, dr., M.Sc, Sp.GK, Prof. Dr. Wirisma Arif Harahap, dr., Sp.B(Onk), Dr. Rika Susanti, dr., Sp.FM(K), dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Dr. Afriwardi, dr., SH, Sp.KO, MA, atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Universitas Andalas.

Kepada Direktur RSUP Dr. M. Djamil Padang, Dr. Yusirwan Yusuf, dr., MARS, Sp.B, Sp.BA(K) atas kesempatan yang diberikan dalam menggunakan fasilitas rumah sakit selama menjadi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Ketua Tim Koordinasi Pelaksana PPDS Fakultas Kedokteran

Universitas Andalas terdahulu, Prof. Dr. Eva Decroli, dr., Sp.PD(KEMD), FINASIM, dan Ketua Tim Koordinasi Pelaksana PPDS sekarang, dr. Irvan Medison, Sp.P(K), FISR atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjadi PPDS Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Kepada yang terhormat Syofiati, dr., Sp.PK sebagai Ketua Bagian Patologi Klinik. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Terima kasih atas bimbingan, arahan, dan dorongan semangat selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Kepada yang terhormat Zelly Dia Rofinda, dr., Sp.PK(K) sebagai Ketua Program Studi Patologi Klinik dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Terima kasih atas bimbingan, arahan, dorongan semangat, dan ide-ide selama penulis menjalani pendidikan hingga tesis ini dapat diselesaikan.

Kepada yang terhormat Prof. Dr. Ellyza Nasrul, dr., Sp.PK(K) sebagai Guru Besar dan Konsultan Patologi Klinik yang telah berkenan menjadi pembimbing I. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Terima kasih atas ilmu, bimbingan, arahan, nasehat, dan dorongan semangat selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Kepada yang terhormat Prof. Rismawati Yaswir, dr., Sp.PK(K) sebagai Guru Besar dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis

Patologi Klinik. Terima kasih atas ilmu, bimbingan, arahan, nasehat, dan dorongan semangat selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Kepada yang terhormat Prof. Hanifah Maani, dr., Sp.PK(K) sebagai Guru Besar dan Konsultan Patologi Klinik, terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Terima kasih atas ilmu, bimbingan, arahan, nasehat, dan dorongan semangat selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Kepada yang terhormat H. Lillah, dr., Sp.PK(K) (Alm) sebagai staf pengajar dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Terima kasih atas ilmu, bimbingan, arahan, nasehat, dan dorongan semangat selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Kepada yang terhormat Dr. Rikarni, dr., Sp.PK(K) sebagai Kepala Instalasi Laboratorium Sentral yang terdahulu dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas ilmu, bimbingan, nasehat, dan motivasi selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Kepada yang terhormat Deswita Sari, dr., Sp.PK sebagai Kepala Instalasi Laboratorium Sentral, yang telah membantu, memberikan saran dan menyediakan fasilitas yang dibutuhkan kepada penulis selama melakukan penelitian.

Kepada yang terhormat Desywar, dr., Sp.PK, MARS sebagai Sekretaris Program Studi Patologi Klinik dan staf pengajar Patologi Klinik. Terima kasih

untuk motivasi, saran, arahan, dan dukungan selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Kepada yang terhormat Husni, dr., Sp.PK(K) sebagai Sekretaris Program Studi Patologi Klinik yang terdahulu dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas bimbingan akademik, ilmu, motivasi, dan dorongan semangat selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penghargaan, rasa hormat dan ucapan terima kasih kepada semua guru penulis di Bagian Patologi Klinik yaitu Eugeny Alia, dr. Sp.PK, atas motivasi, saran, arahan, dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan. Tuty Prihandani, dr., Sp.PK atas keikhlasan meluangkan waktu memberikan ilmu dan bimbingan dalam mempelajari ilmu Patologi Klinik. Aziz Djamal, dr., MSc, DTM&H, Sp.MK terima kasih atas bimbingannya terutama dalam mempelajari Mikrobiologi. Desiekawati, dr., Sp.PK, Dr. Dwi Yulia, dr. Sp.PK, Elfira Yusri, dr., Sp.PK, Yoshie Anto Chicamy, dr., Sp.PK, Dr. Almurdi, DMM, M.Kes, Dra. Dian Pertiwi, MS. Terima kasih atas ilmu dan bimbingan selama penulis menjalani pendidikan. Terima kasih atas kesediaannya meluangkan waktu untuk memberikan ilmu di tengah kesibukan Ibu dan Bapak.

Penghargaan dan ucapan terima kasih kepada: Widyawarman., dr., beserta seluruh staf atas bimbingannya selama penulis menjalani stase Palang Merah Indonesia Kota Padang. Rusdi, dr., Sp.A(K) beserta staf atas kesempatan dan bimbingannya selama menjalani stase Ilmu Kesehatan Anak. Dr. Ricvan Dana Andrea, SKM, MM sebagai pembimbing statistik yang telah membantu metodologi dan statistik penelitian ini.



Terima kasih kepada seluruh analis kesehatan dan karyawan/i Instalasi Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan ini.

Kepada suami tercinta Erdival, Ssi, MT yang setia mendampingi dalam suka dan duka. Suami, sahabat, dan penyemangat terbaik yang selalu bersedia mendengarkan segala keluh kesah, terima kasih atas segala cinta, pengertian, kekuatan, kesabaran, dan pengorbanan tiada batas yang telah diberikan. Mohon maaf atas segala kewajiban yang belum terpenuhi seutuhnya. .

Kepada orang tua Papa Syahidin (Alm), dan mama Zarti Amisna, terima kasih atas segala pengorbanan, bantuan moril, dan materil serta doa yang tak pernah putus sehingga menjadi kekuatan terbesar ananda dalam menjalani pendidikan ini. Tiada apapun yang dapat membalas segala perhatian dan kasih sayang yang papa dan mama berikan. Terima kasih kepada adik-adikku, Anton saputra dan Santiana Ulfah sebagai motivator terhebat yang memberikan semangat pada penulis sehingga dapat menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan yang papa, mama, dan adinda berikan. Amiin.

Kepada Bapak dan Ibu mertua H. Jalim Kadir dan serta kepada Ucapan terima kasih kepada teman-teman PPDS Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, terkhusus kepada teman angkatan Juli 2016, Eka M sabebegen, dr., dan Sri Wayati Yuza, dr., Suci Alilah, dr., Maudy Octarini, dr yang telah menjadi teman dalam suka dan duka selama menjalani masa pendidikan Patologi Klinik.

Terima kasih kepada Putri Niawaty, dr., sebagai *chief* residen yang telah membantu selama penulis menjalani PPDS. Terima kasih kepada kakak, adik, dan seluruh teman-teman PPDS yang namanya tidak bisa disebutkan satu-persatu yang telah menorehkan beragam kenangan selama menjalani masa pendidikan yang tak akan pernah penulis lupakan.

Terima kasih kepada seluruh subjek penelitian atas kerelaannya ikut dalam penelitian ini. Semoga pengorbanan tersebut mendapat pahala dari Allah SWT dan menjadi sumbangan berharga bagi ilmu pengetahuan. Akhir kata mohon maaf bila ada kekhilafan dan kesalahan yang kurang berkenan di hati, semoga tesis ini dapat memberi manfaat bagi kita semua. Amiin. Wassalamualaikum.

Padang, Agustus 2021

Desta Purwati

# KORELASI KADAR INTERLEUKIN-6 DENGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT PADA PASIEN COVID-19 DERAJAT BERAT

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Pandemi *corona virus disease* 2019 (COVID 19) telah menjadi kegawatan diseluruh dunia karena telah menginfeksi jutaan orang dan berpotensi semakin meningkat, serta angka kematian tinggi terutama pada derajat berat. Karakteristik temuan laboratorium pada pasien COVID-19 derajat berat, yaitu limfopenia, peningkatan rasio neutrofil limfosit (RNL) dan InterleukinL-6 (IL-6), oleh karena itu RNL dan IL-6 dapat menjadi parameter diagnostik dan prognostik pasien COVID- 19. Pemeriksaan IL-6 cukup mahal, dan tidak tersedia di semua rumah sakit daerah. Rasio neutrofil limfosit merupakan pemeriksaan rutin yang sederhana, murah, dan tersedia pada rumah sakit dengan modalitas terbatas.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi IL-6 dan RNL pada pasien COVID-19 derajat berat.

**Metode:** Penelitian analitik dengan rancangan potong lintang dilakukan terhadap 52 pasien yang telah didiagnosis COVID -19 derajat berat dan dirawat di bagian ICU COVID mulai Januari-Juni 2021. Pemeriksaan IL-6 menggunakan metode ECLIA dan pemeriksaan RNL menggunakan metode kalkulasi di laboratorium sentral dan bagian rekam medis RSUP Dr M.Djamil Padang. Nilai rujukan normal kadar IL-6 adalah <7 pg/mL,

**Hasil:** Rerata usia subjek penelitian 58.7(12.7) tahun, Subjek penelitian terbanyak laki-laki 30 orang (57.7%), rerata jumlah leukosit 13.339 (7.470), rerata hitung neutrofil 11.542 (7.220), rerata hitung limfosit 1.086 (762), median rasio neutrofil limfosit 10,2 (2,2-98). penyulit terbanyak diabetes melitus 26 orang (50%), hipertensi 24 orang (46,2%), penyakit jantung 15orang (28,8%), penyakit ginjal 11 orang (21,2%) dan penyakit hati 8 orang (15,4%), kadar IL-6 48,9 (5,0-5000) pg/mL, RNL 10,2 (2,2,-98,0).

**Kesimpulan:** Tidak terdapat korelasi IL-6 dengan RNL

Kata kunci: COVID-19 derajat berat, IL-6, RNL, penyulit

## **CORRELATION BETWEEN INTERLEUKIN-6 LEVELS WITH NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO IN SEVERE COVID-19 PATIENTS**

### **ABSTRACT**

**Background:** The coronavirus disease 2019 (COVID 19) pandemic has become a global emergency because it has infected millions of people and has potential to increase, and the death rate is high, especially in severe. Characteristics of laboratory findings in severe COVID-19 patients, namely lymphopenia, increased neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and IL-6, therefore NLR and IL-6 can be diagnostic and prognostic parameters of COVID 19 patients. IL-6 testing is quite expensive, not all regional hospitals are available. RNL is a routine examination, that is simple, inexpensive and available in hospitals with limited resources

**Objective:** Aim of this study was to analyze the correlation between IL-6 and NLR in severe COVID-19.

**Methods:** An analytical study with a cross-sectional design was carried out on 52 patients who had been diagnosed with severe COVID-19 and were treated in the ICU Covid from January-June 2021. Examination of IL-6 using the ECLIA method and examination of NLR using the flowcytometry method at the Central Laboratory of Dr. RSUP Dr. M. Djamil Padang. The normal reference value for IL-6 levels is <7 pg/mL,

**Results:** The average age of the study subjects was 58.71 (12.7) years, the most male subjects were 30 people (57.7%), the average leukocyte level was 13,339 (7470.8), the mean neutrophils was 11.542,9(7,220.7), the lymphocyte average was 1086. (762.32), median neutrophil lymphocyte ratio 10.19 (2.2-98). The most comorbid diabetes melitus 26 people (50%), hypertension 24 people (46.2%), heart disease 15 people (28.8%), kidney disease 11 people (21.2%) and liver disease 8 people (15, 4%) IL-6 level 48,85 (5,0-5000) pg/mL, NLR 10,19 (2,2,-98,0).

**Conclusion:** There is no correlation of IL-6 with NLR

**Keywords:** severe COVID-19 , IL-6, NLR, comorbid

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>LEMBAR PERSETUJUAN</b> .....	ii
<b>LEMBAR PERNYATAAN</b> .....	iv
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	xi
<b>ABTRACT</b> .....	xii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xiii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xvii
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xviii
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
2.1 <i>Coronavirus Disease 2019</i> .....	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Etiologi dan Morfologi.....	5
2.1.3 Epidemiologi.....	6
2.1.4 Imunopatogenesis COVID-19.....	7
2.1.5 Respon imun.....	9
2.1.5.1 Respon Imun Innate.....	9
2.1.5.2 Respon Imun Adaptiv.....	9
2.2 Interleukin-6.....	10
2.2.1 Struktur dan Fungsi IL-6.....	10
2.2.2 Regulasi Sintesis IL-6.....	11
2.2.2.1 Jalur Pensinyalan IL-6.....	12
2.2.2.1.1 Jalur Klasik.....	12
2.2.2.1.2 Jalur Trans.....	12
2.2.3 Peran IL-6 pada COVID-19.....	13
2.2.3.1 Badai Sitokin.....	15
2.3 Rasio Neutrofil Limfosit.....	17
2.4 Pasien COVID-19 Derajat Berat dan Kritis.....	18
2.4.1 Derajat Berat.....	18
2.4.2 Tahap Kritis.....	18
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL</b> .....	19
3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	19
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep Penelitian.....	20
3.3 Hipotesis Penelitian.....	20
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN</b> .....	21
4.1 Desain Penelitian.....	21

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	21
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	21
4.3.1 Populasi Penelitian.....	21
4.3.2 Sampel Penelitian.....	21
4.3.2.1 Besar Sampel.....	22
4.4 Alur Penelitian.....	23
4.5 Definisi Operasional.....	23
4.6 Bahan Pemeriksaan, Pengambilan dan Persiapan Sampel.....	24
4.7 Pemeriksaan RNL.....	24
4.7.1 Prinsip Pemeriksaan.....	24
4.7.2 Praanalitik.....	25
4.7.3 Analitik.....	25
4.7.4 Paska analitik.....	25
4.8 Pemeriksaan IL-6.....	26
4.8.1 Prinsip Pemeriksaan.....	26
4.8.2 Praanalitik.....	26
4.8.2.1 Bahan dan Alat.....	26
4.8.3 Analitik.....	27
4.8.4 Interpretasi Hasil.....	27
4.9 Pengolahan dan Analisis Data.....	27
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>28</b>
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	28
5.2 Kadar IL-6, Hitung Neutrofil, Limfosit dan RNL pada Pasien COVID-19 Derajat Berat .....	29
5.3 Korelasi IL-6 dengan RNL pada Pasien COVID-19 Derajat Berat.	31
<b>BAB 6 PEMBAHASAN.....</b>	<b>32</b>
6.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	32
6.2 Kadar IL-6 pada pasien COVID-19 Derajat Berat.....	42
6.3 Jumlah Neutrofil pada COVID-19 Derajat Berat.....	43
6.4 Jumlah Limfosit pada COVID-19 Derajat Berat.....	44
6.5 RNL pada COVID-19 Derajat Berat.....	44
6.6 Korelasi IL-6 dengan RNL pada Pasien COVID19 Derajat Berat..	45
6.7 Keterbatasan Penelitian.....	46
<b>BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>47</b>
7.1 Simpulan.....	47
7.2 Saran .....	47
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	
<b>LAMPIRAN</b>	

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1</b> Virus SARS CoV-2.....	6
<b>Gambar 2.2</b> Patogenesis infeksi SARS-CoV-2.....	8
<b>Gambar 2.3</b> Respon imun terhadap SARS CoV-2.....	10
<b>Gambar 2.4</b> Fungsi interleukin-6 dalam sistem imunitas.....	11
<b>Gambar 2.5</b> Regulasi sintesis interleukin-6.....	12
<b>Gambar 2.6</b> Pensinyalan interleukin-6.....	13
<b>Gambar 2.7</b> Sekresi interleukin-6 pada infeksi COVID-19.....	14
<b>Gambar 3.1</b> Kerangka konsep penelitian.....	19
<b>Gambar 4.1</b> Alur penelitian.....	23
<b>Gambar 5.1</b> Diagram Tebar Korelasi IL-6 dan RNL pada Pasien COVID-19 Derajat Berat.....	31

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 5.1</b> Karakteristik subjek penelitian.....	28
<b>Tabel 5.2</b> Hasil penelitian interleukin-6, jumlah neutrofil, limfosit dan rasio neutrofil limfosit.....	29
<b>Tabel 5.3</b> Korelasi interleukin-6 dengan Rasio Neutrofil Limfosit.....	31



## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1** Keterangan Lolos kaji etik
- Lampiran 2** Uji ketelitian pemeriksaan IL-6, jumlah leukisit, neutrofil, limfosit
- Lampiran 3** Statistik Penelitian
- Lampiran 4** Organisasi Penelitian
- Lampiran 5** Surat Pernyataan
- Lampiran 6** *Curriculum vitae*

## DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>angiotensin-converting enzyme 2</i>
AKI	: <i>acute kidney injury</i>
APC	: <i>antigen presentation cells</i>
ARDS	: <i>acute respiratory syndrome</i>
AUC	: <i>area under curve</i>
AUROC	: <i>area under receiver operating curve</i>
CAP	: <i>community acquired pneumonia</i>
CBC	: <i>complete blood count</i>
CD4	: <i>cluster of differentiation-4</i>
CD8	: <i>cluster of differentiation-8</i>
CD169	: <i>cluster of differentiation-169</i>
CDC	: <i>central diseases control</i>
CKD	: <i>chronic Kidney disease</i>
COVID 19	: <i>corona virus disease-19</i>
CRP	: <i>c-reactive protein</i>
C3a	: <i>complemen-3a</i>
C5a	: <i>complemen-5a</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
DM	: <i>diabetes melitus</i>
ECLIA	: <i>electro chemiluminescence immuno assay</i>
FSC	: <i>forward scattered light</i>
G-CSF	: <i>granulocyte-colony stimulating factor</i>
GM-CSF	: <i>granulocyte macrophage colony stimulating factor</i>
gp 130	: <i>glikoprotein 130</i>
HHD	: <i>hypertension hearth disease</i>
ICU	: <i>intensive care unit</i>
IFN- $\gamma$	: <i>interferon gama</i>
IgG	: <i>imunoglobulin G</i>
IGD	: <i>instalasi gawat darurat</i>
IgM	: <i>imunoglobulin M</i>
IL-1 $\beta$	: <i>interleukin- 1 beta</i>
IL-2	: <i>interleukin- 2</i>
IL-4	: <i>interleukin- 4</i>
IL-6	: <i>interleukin-6</i>
IL-6R	: <i>interleukin-6 receptor</i>
IL-7	: <i>interleukin-7</i>
IL-8	: <i>interleukin-8</i>
IL-10	: <i>interleukin-10</i>
IL-12	: <i>interleukin-12</i>
IL-17	: <i>interleukin-17</i>
IK	: <i>indeks kepercayaan</i>
IP-10	: <i>interferon-inducible protein-10</i>
JAK	: <i>janus kinase</i>
Kd	: <i>kilodalton</i>
K2EDTA	: <i>dipotassium ethylen diaminetetraacetic acid</i>

MAPK	: <i>mitogen activated protein kinase</i>
MCP1	: <i>monocyte chemotactic protein -1</i>
MHC	: <i>major histocompatibility complex</i>
MHC-1	: <i>major histocompatibility complex-1</i>
MHC-2	: <i>major histocompatibility complex-2</i>
MERS CoV	: <i>midle east respiratory syndrome coronavirus</i>
<i>mRNA</i>	: <i>messenger RNA</i>
NAAT	: <i>nucleic acid amplification test</i>
NF-kB	: <i>nuclear factor-kappaB</i>
NK	: <i>natural killer</i>
RNL	: <i>rasio neutrofil limfosit</i>
RNA	: <i>ribonuclec acid</i>
RT-PCR	: <i>reverse trancriptase polymerase chain reaction</i>
PKV	: <i>penyakit kardiovaskular</i>
PPOK	: <i>penyakit paru obstruktif kronik</i>
PAMPs	: <i>pathogen-associated molecular pattern</i>
PRRs	: <i>pathogen-recognition receptors</i>
RAS	: <i>renin angiotensin system</i>
SARS-CoV-2	: <i>severe acute respiratory syndrome-2</i>
SARS-CoV-1	: <i>severe acute respiratory syndrome-1</i>
SFL	: <i>side fluorescens</i>
sIL-6R	: <i>soluble IL-6R</i>
SPO2	: <i>saturasi tekanan oksigen</i>
SOCS3	: <i>suppresor cytokine signalling 3</i>
SSC	: <i>side scattered light</i>
STAT	: <i>signal transducer and activator of transcription</i>
STAT1	: <i>signal transducer and activator of transcription 1</i>
STAT3	: <i>signal transducer and activator of transcription 3</i>
Th0	: <i>t helper-0</i>
Th1	: <i>t helper-1</i>
Th2	: <i>t helper-2</i>
Th17	: <i>t helper-17</i>
TLR	: <i>toll-like receptors</i>
TMPRSS2	: <i>type 2 transmembran serineprotease</i>
TNF- $\alpha$	: <i>tumor necrotng factor alpha</i>
WHO	: <i>World Health Organisation</i>

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Wabah *corona virus disease* 2019 (COVID 19) telah menjadi kegawatan diseluruh dunia karena telah menginfeksi jutaan orang dan berpotensi semakin meningkat, serta angka kematian tinggi terutama pada derajat berat sejak muncul di Wuhan, China pada Desember 2019. Wabah COVID-19 merupakan tantangan bagi ilmu pengetahuan, medis dan sosial (Liu *et al.*, 2020a; Yang *et al.*, 2020; Kiss *et al.*, 2020).

Sejak mewabah di Wuhan, COVID-19 memperlihatkan gambaran klinis yang heterogen, dan 5-20% berkembang menjadi derajat berat serta membutuhkan perawatan intensif karena gangguan pada beberapa organ. Keadaan ini menekankan kebutuhan untuk mengidentifikasi karakteristik pasien yang harus diprioritaskan yang berpotensi berkembang menjadi derajat berat melalui pencegahan hiperinflamasi. Tantangan yang muncul adalah bagaimana peran laboratorium klinik dapat berkontribusi secara efektif dan efisien untuk membantu dalam tatalaksana pasien COVID-19. Penanda yang efektif dapat membantu skrining, tata laksana dan pencegahan komplikasi serius (Kerboua, 2021; Ponti *et al.*, 2020).

Pasien COVID-19 derajat berat berkembang ke arah pneumonia, *acute respiratory distress syndrom* (ARDS), serta kegagalan multi organ terutama paru yang ditengarai disebabkan oleh peningkatan sitokin proinflamasi. Peneliti menemukan kadar IL-6 mempunyai korelasi kuat terhadap kejadian ARDS ( $p=0,001$ ) (Kerget *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020; Kiss *et al.*, 2020).

Penelitian terbaru menyarankan pemeriksaan IL-6 dalam tata laksana pasien dan identifikasi pasien yang berpotensi berkembang mengalami perburukan, tetapi pemeriksaan IL-6 relatif mahal dan tidak semua rumah sakit dapat melakukannya terutama rumah sakit daerah sehingga dibutuhkan penanda pengganti. Beberapa parameter hematologi dilaporkan terkait dengan derajat keparahan penyakit (Ponti *et al.*, 2020).

Dua penanda sederhana dan murah yang tersedia dalam pemeriksaan laboratorium rutin di rumah sakit dengan modalitas terbatas, yaitu rasio neutrofil limfosit (RNL), dapat menjadi parameter klinik yang akurat untuk pedoman dalam tatalaksana pasien, karena neutrofilia menggambarkan respon imunologis sedangkan limfopenia menggambarkan “kelelahan” sistem imun. Rasio neutrofil-limfosit membantu prediksi derajat keparahan, prognosis serta intervensi dini, mengurangi pemeriksaan dan perawatan yang tidak diperlukan. (Kerboua, 2021).

Karakteristik temuan laboratorium pada pasien COVID-19 derajat berat, yaitu limfopenia, peningkatan RNL dan IL-6, oleh karena itu dapat dipakai menjadi parameter diagnostik dan prognostik. (Yang *et al.*, 2020; Kiss *et al.*, 2020; Gubernatorova *et al.*, 2020).

Penelitian meta analisis mendapatkan limfopenia ditemukan pada 63% pasien, dan 35-75% diantaranya dengan kematian tinggi. Insiden perburukan penyakit terjadi pada 50% pasien usia  $\geq 50$  tahun dengan RNL  $\geq 3,13$ , sedangkan pada RNL  $< 3,13$  terjadi perburukan 9,1% (Mina *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020b; Terpos *et al.*, 2020; Ponti *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020).

Beberapa penelitian telah menganalisis korelasi IL-6 dengan RNL diantaranya penelitian Zhu *et al.*, (2020) mendapatkan korelasi positif ( $r = 0,428$ ;

$p < 0,001$ ) dalam suatu penelitian restrospektif di China yang melibatkan 127 pasien COVID-19 tanpa membedakan derajat penyakit, tetapi tidak menjelaskan waktu pengambilan sampel, serta Liu *et al.*, (2020a) pada penelitian terhadap 294 pasien COVID-19 di China, tanpa membedakan derajat penyakit, mendapatkan korelasi positif ( $r = 0,3594$ ,  $p < 0,05$ ) berdasarkan jumlah limfosit terendah selama rawatan dan jumlah neutrofil pada saat yang sama, serta memasukkan kadar IL-6 yang terdekat dalam analisis. Penelitian Liu *et al.*, 2020(a) juga mendapatkan bahwa 80,4% pasien berat dengan indeks RNL  $>5$  dan 81,2% pasien ringan-sedang dengan RNL  $<5$  (10,4 versus 2,6;  $p < 0,001$ ). Penelitian oleh Gubernatarova *et al.*,(2020) mendapatkan korelasi negatif antara kadar IL-6 dengan jumlah limfosit.

Penelitian oleh Liu *et al.*,(2020f) mendapatkan bahwa jumlah leukosit dan neutrofil lebih tinggi bermakna pada kelompok pasien dengan peningkatan IL-6 dibandingkan normal. Penelitian Li *et al.*, (2020) dan Wang *et al.*, (2020) mendapatkan bahwa limfopenia merupakan faktor risiko keparahan atau kematian pada pasien COVID-19.

Berdasarkan latar belakang diatas dan masih terbatasnya penelitian tentang korelasi IL-6 dengan RNL, serta belum ada penelitian yang sama di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang, maka peneliti tertarik untuk meneliti korelasi kadar IL-6 dengan RNL pada pasien COVID-19 derajat berat yang di rawat di RSUP M.Djamil Padang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Berapakah kadar interleukin-6 pada pasien COVID -19 derajat berat ?
2. Berapakah rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID -19 derajat berat ?
3. Apakah terdapat korelasi interleukin-6 dengan rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID-19 derajat berat ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui korelasi interleukin-6 dan rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID -19 derajat berat.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kadar interleukin-6 pada pasien COVID -19 derajat berat
2. Mengetahui rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID -19 derajat berat
3. Mengetahui korelasi interleukin-6 dengan rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID -19 derajat berat

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Pemeriksaan RNL dapat dipakai sebagai pedoman awal dalam tata laksana pasien yang kemungkinan progresif menjadi derajat berat, dengan turut mempertimbangkan limfopenia  $<1000/\text{mm}^3$ , meskipun dalam penelitian ini tidak terdapat korelasi IL-6 dengan RNL yang disebabkan oleh banyak faktor.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Coronavirus Disease**

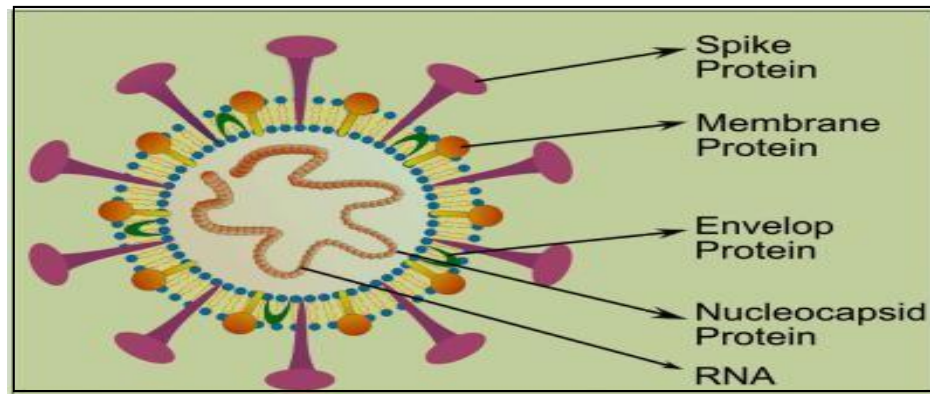
##### **2.1.1 Definisi**

*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* adalah penyakit menular baru yang disebabkan oleh *novel coronavirus* yang dikenal dengan *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* dapat menyebabkan perburukan klinis secara cepat dan berakibat fatal yang disebabkan oleh hiperinflamasi sistemik yang dikenal dengan istilah badai sitokin. Kompleksitas penyakit ini terpusat kepada gejala klinis yang tidak dapat diprediksi dengan perburukan yang cepat bahkan berakibat fatal (Liu *et al.*, 2020b; Kim *et al.*, 2020; Ponti *et al.*, 2020).

##### **2.1.2 Etiologi dan Morfologi**

*Severe acute respiratory syndrome corona virus-2* merupakan virus RNA *single stranded (positive sense)*, ukuran genome 26-32 kb, umumnya berbentuk bundar dan beberapa pleomorfik berkapsul, dan tidak bersegmen serta berukuran 60-140 nm. Genom virus corona terdiri dari 30.000 nukleotida yang mengkodekan empat protein struktural, yaitu: protein N (nukleokapsid), glikoprotein M (membran), glikoprotein S (*spike*), dan protein E (*envelope*), dan beberapa protein non-struktural yang tampak pada gambar 2.1 (Mousavizadeh & Ghasemi, 2020; Li, *et al.*, 2020; Ruiz *et al.*, 2020).





**Gambar 2.1** Virus SARS CoV-2 (Samudrala *et al.*,2020)

### 2.1.3 Epidemiologi

Berdasarkan hasil penyelidikan epidemiologi awal, kasus COVID-19 diduga berhubungan dengan pasar *seafood* dan binatang di Wuhan, karena 49-66% pasien memiliki riwayat kontak dengan pasar tersebut. Kelelawar telah dikenal sebagai inang lebih dari 30.000 coronavirus dan ditengarai merupakan sumber penularan COVID-19 (Ge *et al.*, 2020; Kemenkes, 2020).

Infeksi SARS CoV-2 telah terkonfirmasi pada 194.000.000 kasus sampai dengan 25 Juli 2021 dan telah menyebabkan kematian sebanyak 4.000.000 di seluruh dunia. Angka kematian setiap negara berbeda sekitar 3,4-5,5%. Rerata usia penderita COVID-19 adalah 41-57 tahun. Laki-laki lebih dominan (50-75%). Sebanyak 25,2-50,5% SARS CoV-2 telah menginfeksi pasien yang mempunyai penyulit seperti hipertensi, diabetes melitus (DM), penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), penyakit kardiovaskuler (PKV) dan keganasan. Insiden COVID-19 derajat berat dan kritikal sekitar 15,7% dan usia lanjut memperburuk penyakit (Liu *et al.*,2020c; Ge *et al.*, 2020; Gubernatarova, 2020; WHO, 2021).

Transmisi antar manusia terjadi melalui droplet saat batuk atau bersin dan kontak langsung. Rerata masa inkubasi adalah tiga hari dan telah dilaporkan masa

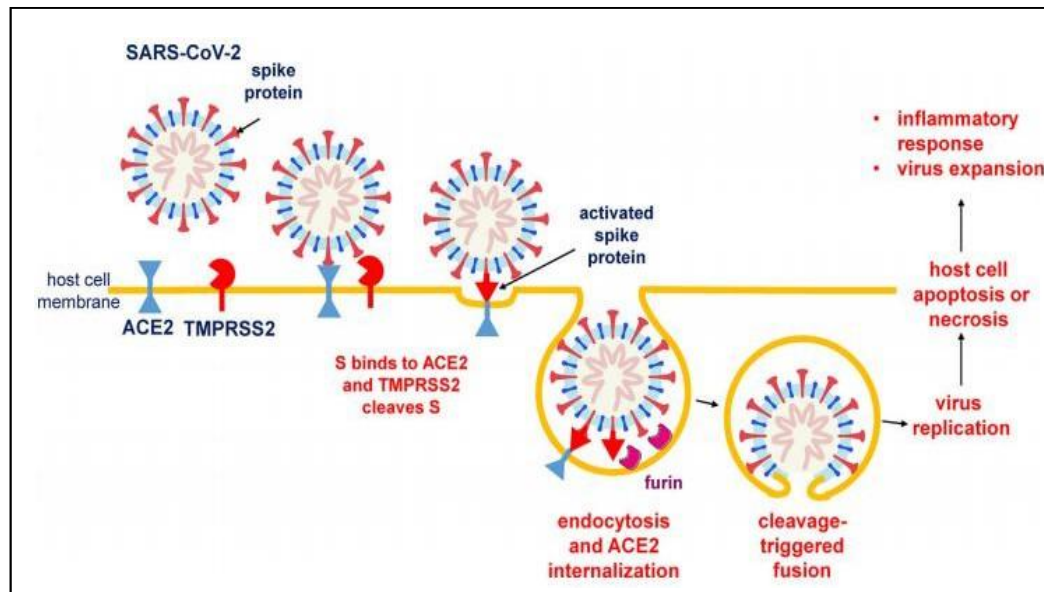
inkubasi terlama 24 hari. Alur fekal oral juga merupakan jalur tranmisi SARS CoV-2 (Ge *et al.*, 2020; WHO, 2021).

Kawasan Asia tenggara melaporkan jumlah kasus sebanyak 37.536.524 dan kasus kematian 548.276 (13%) orang sampai 29 Juli 2021. Indonesia melaporkan dua kasus pertama COVID 19 pada tanggal 2 Maret 2020. Kasus COVID 19 di Indonesia sampai tanggal 29 Juli 2021 telah mencapai 3.372.374 orang, dan telah menyebabkan kematian pada 92.311 (2,7%) orang, serta telah dinyatakan sembuh pada 2.730.720 (1%) orang. Kasus terbanyak terjadi pada rentang usia 45-54 tahun dan paling rendah pada usia 0-5 tahun. Angka kematian tertinggi ditemukan pada pasien dengan usia 55-64 tahun. Kasus di Sumatera Barat telah mencapai 69.110 orang pada tanggal 29 Juli 2021, telah sembuh 55.875 orang (Kemenkes, 2020; WHO, 2021; Satgas COVID-19 & Corona Sumbar, 2021).

#### **2.1.4 Imunopatogenesis COVID-19**

*Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* melalui glikoprotein S berikatan dengan reseptor *angiotensin converting enzyme-2* (ACE-2) pada permukaan sel inang dan dengan bantuan *type-2 transmembran serineprotease* (TMPRSS2) yang berada dalam sel inang akan meningkatkan *uptake* virus dan terjadi fusi membran antara virus dan membran plasma. Virus masuk ke dalam sel secara endositosis diikuti dengan proses *uncoating* untuk melepaskan materi genetik. Replikasi materi genetik terjadi dalam sitoplasma dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Glikoprotein *envelop* yang baru terbentuk masuk ke dalam membran retikulum endoplasma dan bergabung

dengan nukleokapsid untuk membentuk virion baru yang akan dilepaskan untuk menginfeksi sel lainnya (Gubernatorova, 2020).



**Gambar 2.2 Patogenesis Infeksi SARS CoV-2 (Gubernatorova, 2020)**

Reseptor ACE-2 merupakan faktor penting virulensi virus, diekspresikan pada saluran nafas atas dan bawah terutama sel epitel alveoli, arteri dan endotelial, enterosit, ginjal, hepar, pankreas, jantung, testis dan otak, sehingga menyebabkan gambaran klinis yang bervariasi, tidak terbatas pada paru. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* secara langsung menginfeksi makrofag CD169<sup>+</sup> yang mengekspresikan ACE-2 yang terdapat pada limfa dan limfonodus, menyebabkan deplesi folikel limfa, atrofi nodul limfa, hiperplasia histiosit dan reduksi limfosit (Velavan & Meyer, 2020; Gubernatarova, 2020).

Antigen virus akan dipresentasikan ke sel *antigen presentation cells* (APC), kemudian peptida antigen dipresentasikan oleh *major histocompatibility complex* (MHC) dan dikenal oleh sel T sitotoksik. Tidak banyak informasi tentang ini, tetapi berdasarkan penelitian terhadap SARS-CoV dan MERS-CoV,

presentasi antigen terutama ditentukan oleh molekul MHC 1, dan molekul MHC II turut berkontribusi (Li *et al.*, 2020).

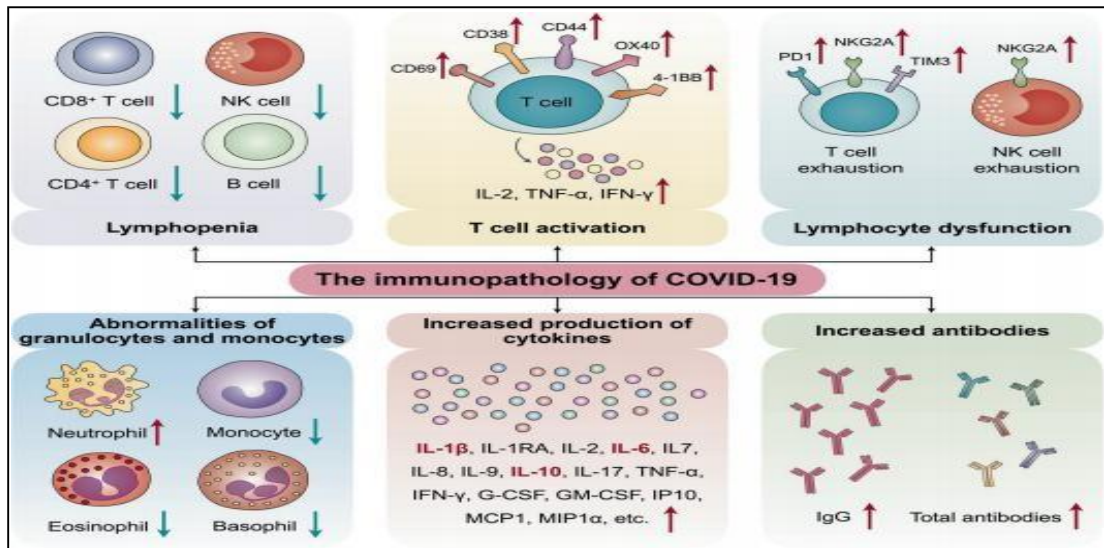
## **2.1.5 Respon imun**

### **2.1.5.1 Respon Imun *Innate***

Inokulasi SARS-CoV-2 pada epitel saluran nafas manusia pada percobaan *in vivo* menyebabkan efek sitopatik. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* telah terbukti secara langsung menginfeksi makrofag CD169<sup>+</sup> yang terdapat pada limfa dan limfonodus, menyebabkan deplesi folikel limfe, atrofi nodul limfa, hiperplasia histiosit dan penurunan limfosit. Infeksi virus pada makrofag meningkatkan penyebaran virus dan memicu kerusakan organ imunitas seperti limfa dan limfonodus. SARS-CoV-2 mengganggu respon imun normal, menyebabkan gangguan sistem imun dan respon inflamasi yang tidak terkontrol pada COVID-19 derajat berat dan kritis (Gubernatarova *et al.*,2020; Li *et al.*,2020).

### **2.1.5.2 Respon Imun Adaptif**

Presentasi antigen selanjutnya akan menstimulasi respon imun seluler dan humoral melalui sel T dan sel B. Imunitas seluler pada COVID-19 ditandai dengan penurunan jumlah sel T CD4 dan CD8 diduga akibat efek sitopatik dan “kelelahan” akibat aktivasi berlebihan. Progresifitas penyakit COVID-19 berkaitan dengan penurunan jumlah sel T. Profil antibodi yang dihasilkan sama dengan infeksi virus lainnya, yaitu produksi IgM dan IgG. Antibodi IgM menghilang setelah minggu ke-12, sedangkan IgG bertahan lebih lama sehingga diperkirakan bahwa IgG berperan penting dalam efek proteksi (gambar 2.3). (Yang *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020)



**Gambar 2.3 Respon imun terhadap SARS CoV-2 (Yang *et al.*, 2020)**

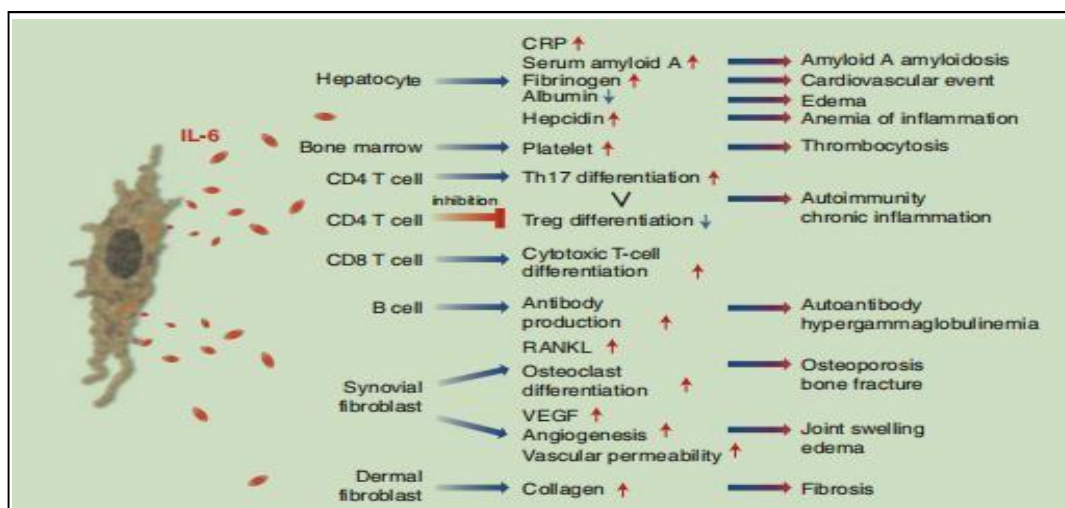
## 2.2 Interleukin-6

### 2.2.1 Struktur dan Fungsi Interleukin-6

Interleukin-6 merupakan polipeptida terdiri dari empat alfa helik dengan berat molekul 19-28 kD dengan 184 residu asam amino dalam bentuk monomer dengan titik isoelektrik 5.0, tempat glikosilasi dan dua ikatan disulfida. Interleukin-6 dikode oleh gen yang berlokasi pada kromosom 7p15-21, meliputi 4 intron dan 5 ekson. (Tanaka *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2020; Abbasifard & Khorramdelazad, 2020 ).

Interleukin-6 dapat dihasilkan oleh hampir semua sel stromal dan sel sistem imun seperti limfosit B, limfosit T, makrofag, monosit, sel dendritik, sel mast dan *non*- limfosit seperti fibroblast, sel endotelial, keratinosit, sel glomerulus mesangial dan sel tumor. Interleukin-6 merupakan sitokin yang mempunyai fungsi *pleotrofik* mulai dari regulasi metabolik sampai inflamasi, autoimun dan respon fase akut (Zhang *et al.*, 2020; Abbasifard & Khorramdelazad, 2020;). Gubernatarova, 2020).

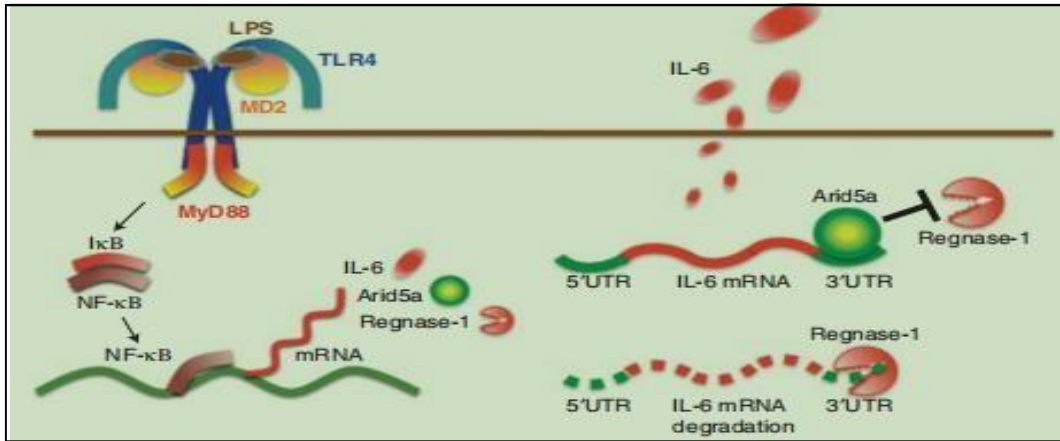
Aktivator utama ekspresi IL-6 adalah IL-1 $\beta$  dan *tumor necrosis factor* (TNF-  $\alpha$ ). Mekanisme lain peningkatan sintesis IL-6, seperti *Toll-like receptors* (TLR), prostaglandin, adipokin, *stress response* dan sitokin lain. Stadium awal infeksi dan inflamasi, IL-6 dihasilkan oleh monosit, makrofag yang distimulasi TLR (Zhang *et al.*, 2020; Abbasifard & Khorramdelazad, 2020).



**Gambar 2.4 Fungsi Interleukin 6 dalam Sistem Imunitas** (Tanaka *et al.*, 2014)

### 2.2.2. Regulasi Sintesis Interleukin-6

Interleukin-6 dihasilkan pada tempat lesi dan menghasilkan sinyal peringatan bagi tubuh. Patogen eksogen yang diketahui sebagai *pathogen-associated molecular pattern* (PAMPs) dikenal oleh *pathogen-recognition receptors* (PRRs) sel imun seperti monosit dan makrofag. *Pathogen-recognition receptors* seperti *Toll-like receptors* (TLR) akan menstimulasi serangkaian pensinyalan meliputi NF-kB dan meningkatkan transkripsi mRNA sitokin inflamasi seperti IL-6, TNF  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ . *Tumor necrosis factor alfa* dan *interleukin-1 beta* juga mengaktivasi faktor untuk produksi IL-6 (Tanaka *et al.*, 2014).



**Gambar 2.5** Regulasi Sintesis Interleukin-6 (Tanaka *et al.*, 2014).

### 2.2.2.1 Jalur Pensinyalan Interleukin-6

Jalur pensinyalan interleukin secara garis besar dibagi atas dua yaitu: jalur klasik dan *trans*.

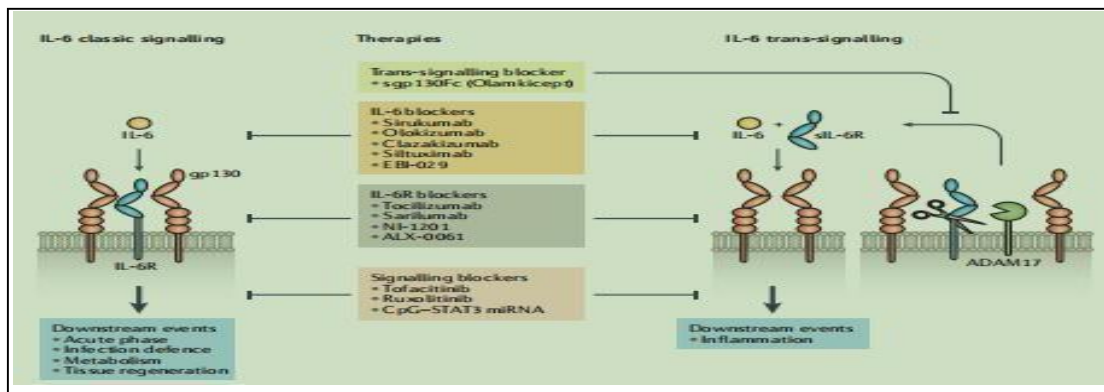
#### 2.2.2.1.1 Jalur Klasik

Jalur klasik dimulai dengan ikatan IL-6 dengan IL-6R yang terikat pada membran sel membentuk kompleks IL-6-IL-6R, selanjutnya berikatan dengan glikoprotein 130 (gp130) yang terdapat pada membran yang akan menginisiasi pensinyalan intra sel. Transduksi sinyal dalam sel terutama melibatkan aktivasi jalur *janus kinase cascade* (JAK) dan *signal transducer and activator of transcription* (STAT) terutama STAT1 dan STAT3 serta *RAS-dependent, mitogen activated protein kinase* (MAPK). Aktivasi pensinyalan intraseluler melalui gp130 juga akan menginisiasi *suppressor cytokine signalling 3* (SOCS3) yang akan berefek terminasi pensinyalan (John *et al.*, 2017; Kang *et al.*, 2019).

#### 2.2.2.1.2 Jalur *Trans*

Interleukin-6 dapat berikatan dengan *soluble IL-6R* (sIL-6R) kemudian membentuk kompleks yang akan berikatan dengan gp130 yang terikat pada membran. Sebagian besar mengekspresikan gp130, hanya sebagian kecil seperti

hepatosit, beberapa sel epitel dan beberapa leukosit mengekspresi IL-6R yang dapat memberi respon secara langsung terhadap IL-6 (John *et al.*, 2017; Kang *et al.*, 2019).

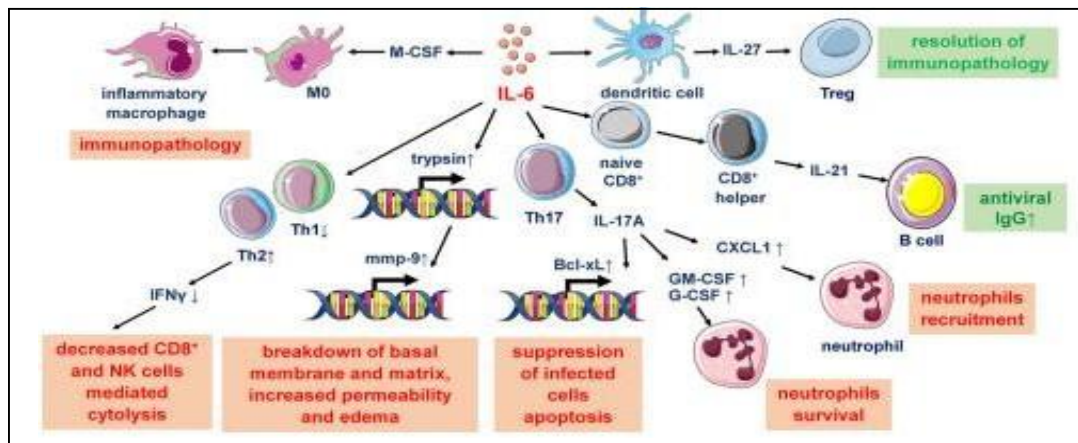


**Gambar 2.6** Pensinyalan Interleukin-6 (John *et al.*, 2017)

### 2.2.3 Peran Interleukin-6 pada COVID -19.

Interleukin-6 terlibat pada semua aspek respon imun mulai dari merekrut neutrofil ke tempat infeksi sampai terjadi respon sel T. Interleukin-6 merupakan sitokin multi fungsi mulai dari hematopoeisis, regulasi metabolik, inflamasi, autoimun dan respon fase akut. Interleukin-6 memodulasi imunitas inang melalui berbagai mekanisme seperti kontrol monosit dan diferensiasi menjadi makrofag, *modulation of antigen-dependent B cell differentiation*, peningkatan produksi IgG oleh sel B dan promosi respon sel Th2 (Tanaka *et al.*, 2014; Gubernatarova *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2021) (gambar 2.7).





**Gambar 2.7** Sekresi IL-6 pada Infeksi COVID-19 (Gubernatarova *et al.*, 2020).

Interleukin-6 meningkatkan reaksi imunitas adaptiv dengan menstimulasi sel T CD8 dan sel B yang dikontrol oleh sel T *regulator*. Interleukin-6 meningkatkan *survival* neutrofil, diferensiasi sel Th2 dan Th17 melebihi Th1 serta menyebabkan kerusakan jaringan melalui disregulasi matrik ekstraseluler, neutrofil dan makrofag proinflamasi (Gubernatarova *et al.*, 2020).

Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi yang berperan untuk pertahanan inang terhadap infeksi, tetapi sintesis IL-6 yang berlebihan dapat menyebabkan respon inflamasi sistemik berat yang dikenal sebagai badai sitokin. Proses patofisiologi COVID-19 derajat berat ditandai dengan hilangnya *feedback* negatif respon imun yang menyebabkan produksi berlebihan sitokin proinflamasi, sehingga menyebabkan prognosis buruk. Badai sitokin berkaitan dengan tingkat keparahan dan kematian pasien terinfeksi SARS CoV-2 melalui peningkatan permeabilitas vaskular dan kegagalan multi organ (Liu *et al.*, 2020d; Cruz *et al.*, 2020).

Angka kematian lebih tinggi pada kelompok peningkatan IL-6 dibandingkan normal sehingga IL-6 merupakan faktor risiko *independent* untuk

tingkat keparahan serta prediktor potensial gangguan paru pada pasien terinfeksi SARS CoV-2. Beberapa penyakit terkait dengan peningkatan IL-6 dan perburukan klinis diantaranya hipertensi, diabetes melitus (DM), obesitas dan gangguan ginjal, dan penyakit hati (Liu *et al.*, 2020c); Sun *et al.*, 2020; Yang *et al.*, (2020).

Gubernatorova *et al.*, (2020) menyatakan peningkatan IL-6 >80 pg/mL sudah dapat memprediksi kemungkinan pasien COVID-19 mengalami gagal nafas. Asam nukleat SARS CoV-2 dalam darah (RNAemia) sangat berkaitan dengan badai sitokin, berkorelasi kuat dengan peningkatan berlebihan kadar IL-6 sehingga pengukuran serial IL-6 penting. Penelitian Zhu *et al* (2020) di China pada 127 pasien COVID-19 derajat berat, mendapatkan bahwa performa IL-6 sebagai parameter tunggal penentuan tingkat keparahan COVID-19 lebih unggul dibandingkan parameter inflamasi lainnya dengan AUROC 0,835, sensitivitas 87,50% (IK 95%: 61,60-98,10, spesifisitas 74,77% (IK 95%: 65,60-82,50) .

Sabaka *et al.*, (2021) mendapatkan kadar IL-6 >24 pg/ml pada awal penilaian, diprediksi berkembang untuk terjadi hipoksemia dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 88,9%, serta *positive and negative predictive value* 76,9 dan 100%, sedangkan Mojtabavi *et al.*,(2020) dalam suatu penelitian meta analisis yang melibatkan 1357 pasien COVID-19 mendapatkan rerata perbedaan kadar IL-6 pada derajat ringan-sedang dengan derajat berat adalah 23,1 pg/mL (IK 95%: 12,42-33,79).

### **2.2.3.1 Badai sitokin**

Badai sitokin merupakan kondisi aktivasi berlebihan sistem imun yang menyebabkan peningkatan produksi sitokin dan merupakan gambaran karakteristik pasien COVID-19 derajat berat. Sebagian besar pasien COVID-19

derajat berat terjadi peningkatan bermakna sitokin inflamasi, diantaranya IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF), *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), *interferon-inducible protein-10* (IP10), *monocyte chemotactic protein 1* (MCP1), *macrophage inflammation protein-1 $\alpha$* , IFN- $\gamma$ , dan TNF- $\alpha$ . serta peningkatan sitokin IL2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  pada derajat berat dan kritikal terutama IL-6. Inteleukin-6 merupakan mediator utama badai sitokin berkaitan dengan perannya yang menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel imun yang terlibat pada COVID-19. Progresifitas penyakit terutama kegagalan pernafasan berkaitan dengan kejadian badai sitokin (Yang *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2020).

*Acute respiratory distress syndrome* (ARDS) merupakan penyebab kematian pada pasien terinfeksi SARS CoV-2, dan merupakan kejadian imunopatologis yang disebabkan oleh badai sitokin karena respon inflamasi sistemik yang tidak terkontrol. Badai sitokin akan memicu serangan sistem imun yang hebat pada tubuh, menyebabkan ARDS dan kegagalan multi organ yang berakhir dengan kematian. Monitoring kadar IL-6 penting untuk mengetahui proses patofisiologi ARDS, tetapi apakah kadar IL-6 dapat memprediksi tingkat keparahan cedera paru, belum sepenuhnya diketahui pada pasien terinfeksi SARS CoV-2 (Velavan *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020).

### 2.3 Rasio Neutrofil Limfosit pada COVID-19 Derajat Berat

Populasi leukosit (monosit, limfosit dan neutrofil) sangat berpengaruh pada respon inflamasi sampai inflamasi berat dan *shock*. Hitung jenis sel merupakan pemeriksaan yang sederhana, mudah, *cost efektif*, reliabel dan dapat dipakai sebagai indeks derajat respon inflamasi, salah satu diantaranya rasio neutrofil limfosit (Ruiz *et al.*, 2020).

Rasio neutrofil limfosit pada populasi dewasa sehat yang telah dilaporkan antara 0,78-3,53. Rasio netrofil limfosit meningkat pada inflamasi berat, gangguan metabolik dan berbagai inflamasi karena RNL sebagai penanda disfungsi endotelial sistemik pada subjek asimtomatik (Ruiz *et al.*, 2020).

Temuan laboratorium pada sebagian besar pasien COVID-19 derajat berat, adalah jumlah leukosit dan RNL meningkat, sedangkan jumlah limfosit rendah, sehingga RNL dipakai sebagai faktor risiko dan prognostik. Pasien dengan usia  $\geq 50$  tahun dan RNL  $\geq 3,13$  akan berpotensi berkembang menjadi derajat berat dan membutuhkan segera akses ke perawatan intensif, sedangkan pasien usia  $\geq 50$  tahun dan RNL  $\leq 3,13$  masih memungkinkan untuk isolasi diruangan non intensif dengan terapi suportif (Liu *et al.*, 2020b; Ruiz *et al.*, 2020).

Peningkatan neutrofil mengindikasikan intensitas respon inflamasi, sedangkan penurunan jumlah limfosit menunjukkan kerusakan sistem imun. Oleh karena itu peningkatan RNL merupakan faktor risiko perburukan penyakit (Zhu *et al.*, 2020)

Penelitian Liu *et al.*, (2020a) pada 294 pasien COVID-19 di China mendapatkan RNL 5 merupakan *cut off* untuk membedakan pasien COVID-19 derajat berat dengan derajat ringan-sedang, karena 80,4% pasien COVID-19

derajat berat mendapatkan RNL  $>5$ , dan derajat ringan-sedang dengan RNL  $<5$ . Penelitian Sayah *et al.*, (2020) mendapatkan RNL dengan *cut off* 7,4 dapat memprediksi kematian dengan akurasi tinggi (sensitifitas 96,3%, spesifisitas 70,5%, OR 61,2%).

Penelitian oleh Bing *et al.*,(2020) terhadap 72 pasien COVID-19 yang terdiri dari 52 orang pasien kelompok derajat ringan-sedang dan 20 orang kelompok derajat berat di China pada hari ke-2 rawatan, mendapatkan nilai AUC RNL 0,888 dibandingkan parameter inflamasi lainnya dalam membedakan derajat keparahan penyakit. Nilai *cut off* RNL 3 mendapatkan sensitivitas 100%, spesifisitas 73,1%.

## **2.4 Pasien COVID-19 Derajat Berat dan Kritis**

Berdasarkan pedoman tatalaksana COVID-19 yang terbaru tahun 2020, kriteria pasien COVID-19 derajat berat dan kritis sebagai berikut:

### **2.4.1 Derajat Berat**

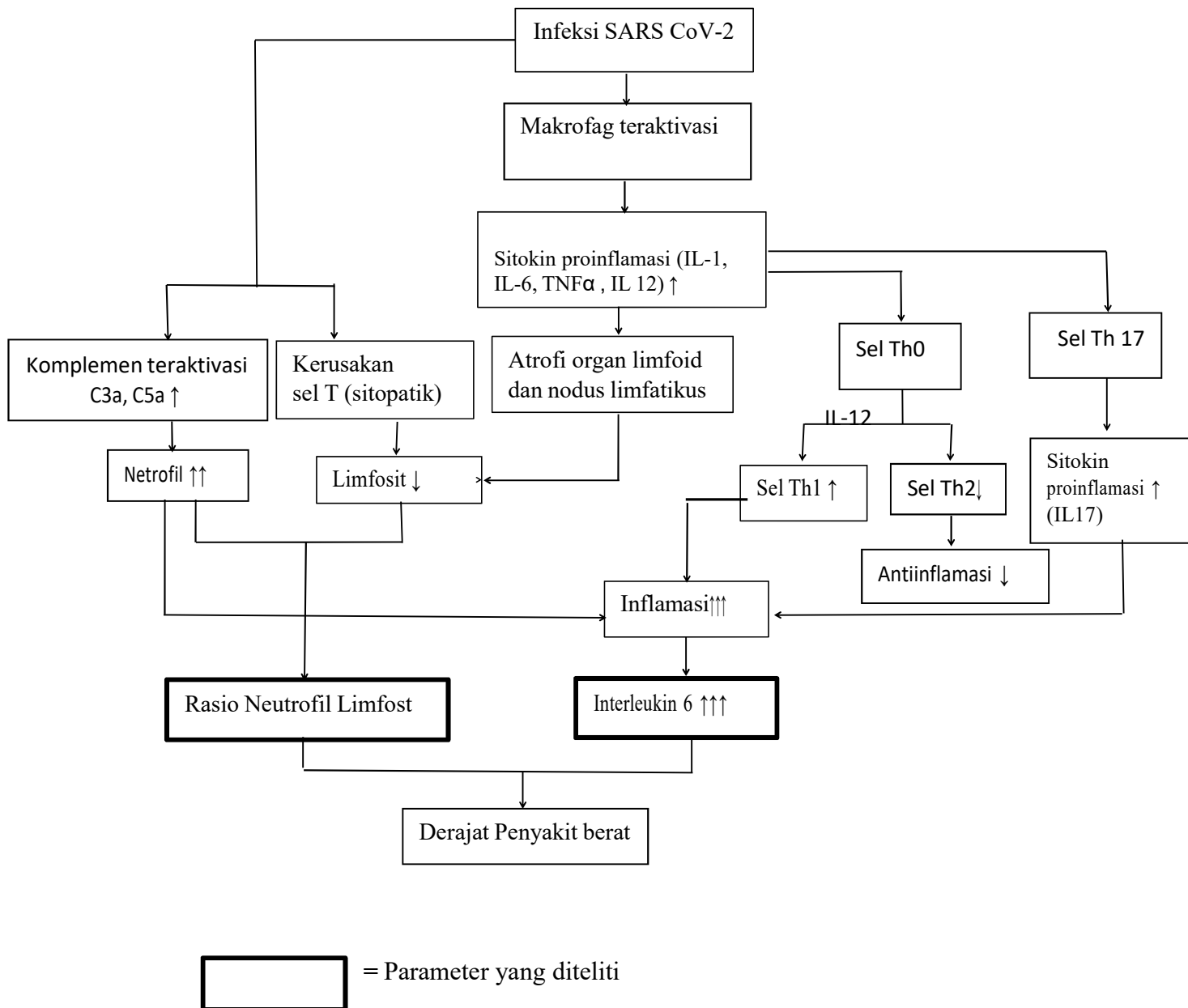
Pasien dengan tanda klinis pneumonia, ditambah satu dari kriteria berikut, yaitu: frekuensi nafas  $>30$  x/menit, distres pernafasan berat, atau SpO<sub>2</sub>  $<93\%$  pada udara ruangan (Burhan, 2020).

### **2.4.2 Tahap Kritis**

Yaitu pasien yang mengalami *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis. Parameter laboratorium yang harus dipantau diantaranya analisa gas darah, limfopenia progresif, peningkatan CRP progresif dan asidosis laktat progresif (Burhan, 2020)

### BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL

#### 3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian

### **3.2 Penjelasan Kerangka Konsep Penelitian**

Infeksi SARS CoV-2 memicu terjadinya aktivasi makrofag, sehingga makrofag yang teraktivasi akan menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-12 dan TNF- $\alpha$ . Sitokin proinflamasi yang terbentuk akan menyebabkan sel Th0 berdiferensiasi menjadi sel Th1 dan sel Th2 serta aktivasi sel Th17. Sel Th1 akan menghasilkan sitokin proinflamasi, sedangkan aktivitas sel Th2 menurun sehingga produksi sitokin anti inflamasi tertekan. Sel Th17 akan menghasilkan IL-17 yang juga berefek proinflamasi. Akumulasi dari sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh berbagai sel imun menyebabkan peningkatan sintesis IL-6 yang tidak terkontrol, menyebabkan terjadi badai sitokin pada COVID-19 derajat berat.

Infeksi SARS CoV-2 akan menyerang sel yang mengekspresikan reseptor ACE-2 termasuk limfosit, sehingga terjadi kerusakan limfosit (efek sitopatik). Atrofi organ limfatik dan nodus limfatikus akibat sitokin proinflamasi juga berefek penurunan jumlah limfosit. Sitokin proinflamasi juga akan mengaktifkan komplemen C3a dan C5a yang menyebabkan peningkatan sintesis neutrofil. Rasio neutrofil dan limfosit kemudian dikalkulasikan serta dikorelasikan dengan kadar IL-6.

### **3.3 Hipotesis penelitian**

Terdapat korelasi positif antara interleukin-6 dengan rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID-19 derajat berat.

## **BAB 4**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Desain penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan rancangan potong lintang.

#### **4.2 Tempat dan waktu penelitian**

Penelitian dilakukan di laboratorium sentral dan bagian rekam medis RSUP Dr. M.Djamil Padang mulai Januari - Juli 2021

#### **4.3 Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **4.3.1 Populasi Penelitian**

Populasi penelitian adalah seluruh pasien instalasi gawat darurat (IGD) yang telah didiagnosis oleh klinisi sebagai COVID-19 derajat berat dan akan dirawat di ruangan *intensif care unit* (ICU) COVID-19 RSUP Dr M.Djamil Padang.

##### **4.3.2 Sampel**

Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pemilihan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*

##### **Kriteria Inklusi**

- Pasien yang telah menandatangani *general inform consent*
- Pasien COVID-19 derajat berat
- Usia >18 tahun



### Kriteria Eksklusi

- Memiliki riwayat mendapat kemoterapi atau sedang menjalani kemoterapi
- Menderita atau memiliki keganasan, penyakit autoimun, HIV dan anemia aplasia
- Prokalsitonin > 2pg/mL

#### 4.3.2.1. Besar Sampel

Besar sampel ditentukan dengan rumus sampel tunggal minimal pada uji hipotesis menggunakan koefisien korelasi (Dahlan, 2014).

$$n = \left[ \frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln(1+r) / (1-r)} \right]^2 + 3$$

$$- \quad n = \left[ \frac{1,96 + 1,28}{0,5 \ln(1+0,428) / (1-0,428)} \right]^2 + 3$$

Keterangan :

n = besar sampel

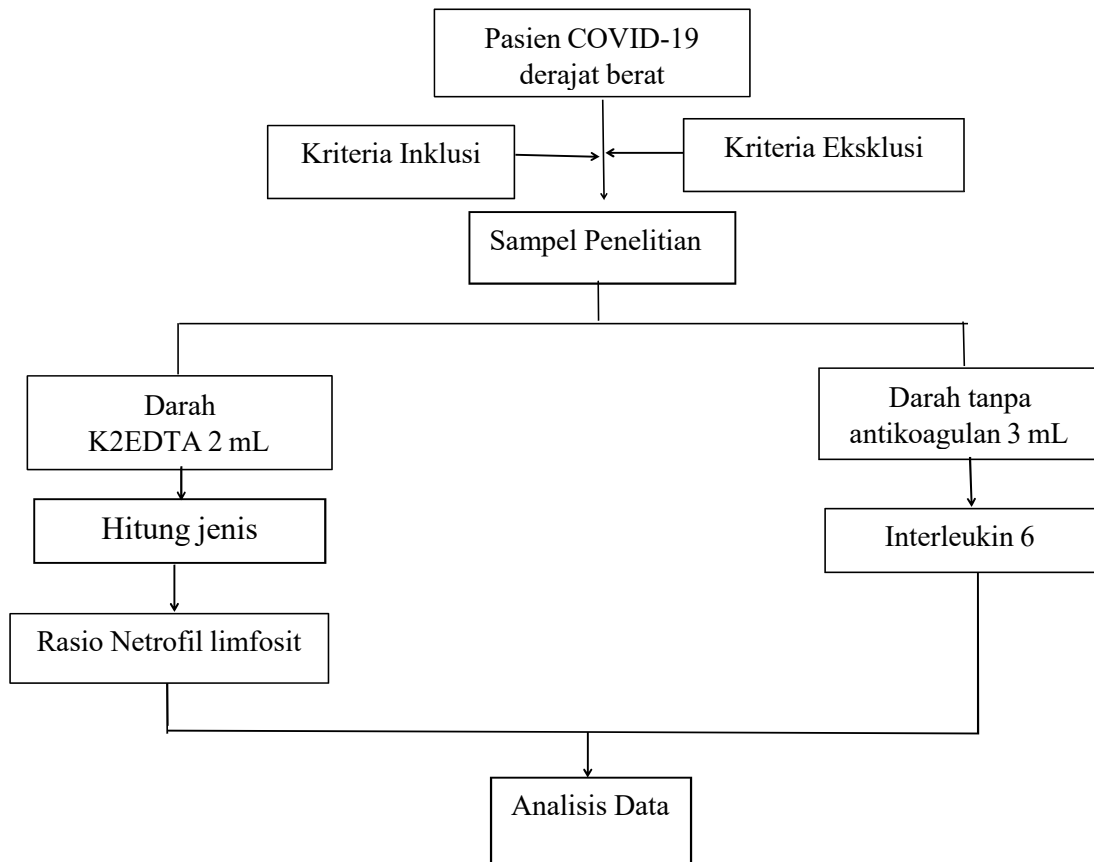
$Z\alpha$  = tingkat kemaknaan 1,96

$Z\beta$  = power 90% = 1,28

r = perkiraan koefisien korelasi 0,428

Dengan rumus diatas didapatkan besar sampel minimal 52 sampel

#### 4.4 Alur Penelitian



**Gambar 4.1 Alur Penelitian**

#### 4.5 Definisi Operasional

1. Interleukin-6 : Pemeriksaan kadar IL-6 secara kuantitatif akibat adanya reaksi inflamasi

Cara ukur : ECLIA

Alat ukur : *Immunology analyzer*

Hasil ukur : Angka dengan satuan pg/mL

Skala ukur : Rasio

2. Rasio neutrofil limfosit : Persentase jumlah neutrofil dibagi persentase jumlah limfosit
- Cara ukur : *Hematology analyzer automated system*  
dilanjutkan penghitungan rasio dengan kalkulator
- Alat ukur : *Hematology analyzer automated system* dan kalkulator
- Hasil ukur : Angka
- Skala ukur : Rasio

#### **4.6 Bahan pemeriksaan, Pengambilan dan Persiapan Sampel**

Darah pasien COVID-19 diambil sebanyak 2 mL ditampung dalam *vacutainer* dengan antikoagulan K2EDTA untuk pemeriksaan rasio neutrofil limfosit dan 3 mL ditampung dalam *vacutainer* tanpa antikoagulan, biarkan membeku selama 30 menit kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 15 menit sehingga didapatkan serum untuk pemeriksaan IL-6. Persiapan pemeriksaan sampel dilakukan sebagai berikut:

#### **4.7 Pemeriksaan Rasio Neutrofil Limfosit**

##### **4.7.1 Prinsip Pemeriksaan**

Sistim optikal flowsitometri menggunakan perpaduan antara sinar laser dengan panjang gelombang 633 nm dan *polymethine* pewarna fluoresens. Ketika sinar laser diarahkan ke sel (yang lewat dalam *flow chamber*), terjadi tabrakan antara sinar laser dengan pewarna sel dan menghasilkan tiga sinyal yang terdiri dari: *forward scattered light* (FSC) untuk mendeteksi volume dan diameter sel, *side scattered light* (SSC) untuk struktur internal sel dan *side fluorescens* (SFL)

untuk informasi kandungan RNA/DNA. Alat *hematology analyzer automated* ini mempunyai tujuh sistem saluran. Bahan diaspirasi dan langsung disalurkan ke masing-masing saluran kemudian diencerkan oleh dilutor ke tempat masing - masing secara tersendiri dalam alat (Manual Sysmex Xn series, 2017).

#### **4.7.2 Praanalitik**

Sampel darah yang digunakan adalah *whole blood* dengan antikoagulan K2EDTA. Kontrol kualitas dilakukan sebelum pemeriksaan. Sampel dianalisis dalam 4 jam setelah flebotomi. Sampel disimpan pada suhu 2-8 °C jika terjadi penundaan analisis (Sysmex Xn series, 2017).

#### **4.7.3 Analitik**

- Input identitas pasien pada alat, pilih program CBC + Diff.
- Darah dalam tabung dihomogenkan dengan membolak-balik tabung secara perlahan 6-8 kali
- Tabung berisi darah yang telah dihomogenkan, kemudian diletakkan diujung jarum penghisap. Ujung jarum berada dibawah permukaan sampel darah sehingga gelembung udara tidak ikut terhisap
- Tombol START kemudian ditekan

#### **4.7.4 Paska Analitik**

- Hasil pemeriksaan CBC dan hitung jenis akan ditampilkan dilayar dan dicetak.
- Rasio neutrofil limfosit dihitung dengan cara membagi persentase jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit.
- Hasil kemudian dicatat dan dilaporkan

## **4.8 Pemeriksaan Interleukin-6**

### **4.8.1 Prinsip Pemeriksaan**

Pemeriksaan menggunakan prinsip *sandwich*. Serum sebanyak 200  $\mu$ L diinkubasi pertama dengan antibodi monoklonal anti IL-6 spesifik berlapis biotin, kemudian inkubasi kedua dengan menambahkan antibodi monoklonal spesifik berlapis kompleks ruthenium dan mikropartikel berlapis streptavidin terhadap IL-6 akan membentuk kompleks *sandwich* dengan antigen terbentuk yang terdapat pada sampel. Campuran yang terbentuk kemudian diaspirasi ke dalam *measuring cell* dimana mikropartikel akan ditangkap secara magnetik ke permukaan elektroda. Substansi yang tidak terikat dicuci menggunakan *ProCell/ ProCell M*. Pemberian tegangan listrik pada elektroda menginduksi emisi *chemiluminescence* yang diukur oleh *fotomultiplier*. Hasil diukur melalui kurva kalibrasi alat dengan 2 titik kalibrasi dan kurva master yang tersedia oleh *barcode* reagen (Insert kit Cobas Elecsys, 2017).

### **4.8.2 Praanalitik**

Sampel adalah serum, stabil selama lima jam pada 20-25  $^{\circ}$ C, jika terjadi penundaan pemeriksaan selama satu hari dapat disimpan pada suhu 2-8  $^{\circ}$ C, dan jika penundaan lebih lama (3 bulan) sampel dibekukan pada suhu -20 $^{\circ}$ C. Kontrol kualitas dilakukan sebelum pemeriksaan (Insert kit Cobas Elecsys, 2017)

#### **4.8.2.1. Bahan dan Alat**

- Alat *Immunoassay automated system*
- Pipet dengan *disposable tip* dan sarung tangan

#### **4.8.3 Analitik**

- Identitas pasien diinput pada alat dan dipilih program pemeriksaan IL-6.
- Sampel serum 200 $\mu$ L diletakkan diatas rak sampel, ditekan tombol START, selanjutnya pemeriksaan berjalan secara otomatis.
- Hasil pemeriksaan IL-6 tampak pada monitor dan dan dilaporkan (Insert Kit Cobas Elecsys 2017).

#### **4.8.4 Interpretasi Hasil**

Sampel dengan indeks *cutoff* <7 pg/mL dinyatakan normal, jika >7 pg/mL dinyatakan meningkat (Insert Kit Cobas Elecsys 2017).

#### **4.9. Pengolahan dan Analisis Data**

Data penelitian ditampilkan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan diagram. Data dianalisis dengan metode statistik uji normalitas Kolmogorov Smirnov. Data tidak terdistribusi normal, kemudian dilakukan transformasi logaritma, data tetap tidak terdistribusi normal sehingga dilakukan uji korelasi Spearman. Hasil penelitian tidak ditemukan korelasi antara interleukin-6 dengan rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID-19 derajat berat.

## BAB 5

### HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan secara potong lintang terhadap 52 pasien yang telah didiagnosis COVID-19 derajat berat dan akan dirawat di ICU COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Parameter yang diperiksa adalah kadar IL-6, jumlah neutrofil, jumlah limfosit dan RNL. Pemeriksaan sampel dilakukan di laboratorium sentral RSUP Dr M.Djamil Padang, dan penelusuran riwayat medis (kriteria inklusi, eksklusi dan penyulit) dilakukan di bagian rekam medis RSUP Dr M.Djamil Padang. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan program komputer.

#### 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik subjek penelitian ditampilkan pada tabel 5.1

**Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian**

<b>Variabel</b>	<b>f (%)</b>	<b>Rerata (SD)</b>
Jenis Kelamin		
Laki-laki	30 (57,7)	
Perempuan	22 (42,3)	
Umur (tahun)		58,71(12,73)
Jumlah leukosit (mm <sup>3</sup> )		13.339,92 (7.470,79)
Komorbiditas		
Hipertensi	24 (46,2)	
Diabetes melitus	26 (50,0)	
Penyakit Kardiovaskuler	15 (28,8)	
Penyakit ginjal	11 (21,2)	
Penyakit hati kronik	8 (15,4%)	
Klinis CAP	35 (67,3)	
<i>Outcome</i>		
<i>Survivor</i>	19 (36,5)	
<i>Nonsurvivor</i>	33 (63,5)	

Karakteristik usia pada subjek penelitian ini adalah usia termuda 23 tahun, dan tertua 81 tahun. Hasil penelitian yang menarik disini, diantaranya adalah subjek penelitian usia 23 tahun, jenis kelamin perempuan, dengan *outcome nonsurvivor*; usia 24 tahun, jenis kelamin perempuan, *outcome survivor*; usia 81 tahun, jenis kelamin laki-laki dengan *outcome survivor*.

Karakteristik jumlah leukosit pada subjek penelitian yang didapatkan yaitu jumlah leukosit terendah 3.870/mm<sup>3</sup>, pada jenis kelamin laki-laki, usia 54 tahun, dengan *outcome survivor*, jumlah leukosit tertinggi 35.020/mm<sup>3</sup>, pada jenis kelamin laki-laki, usia 32 tahun dengan *outcome survivor*.

Sebagian besar subjek penelitian datang ke rumah sakit dengan gejala klinis sesak nafas sebanyak 35 orang (67,3%) disertai gejala penyulit. Penyulit terbanyak ditemukan adalah diabetes melitus sebanyak 26 orang (50%). Penyulit penyakit paru kronis tidak ditemukan pada subjek penelitian.

## 5.2 Pemeriksaan Interleukin-6, Jumlah Neutrofil, Jumlah Limfosit dan Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien COVID 19 Derajat Berat

Hasil pemeriksaan kadar IL-6, jumlah neutrofil, jumlah limfosit dan rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID 19 derajat berat ditampilkan pada tabel 5.2.

**Tabel 5.2 Pemeriksaan Interleukin-6, Jumlah Neutrofil, Jumlah Limfosit dan Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien COVID-19 Derajat Berat**

<b>Variabel</b>	<b>Rerata (SD)</b>	<b>Median (Min-Maks)</b>
Interleukin-6 (pg/mL)		48,85 (5,0-5.000)
Jumlah neutrofil	11.542,95 (7.220,67)	
Jumlah limfosit	1.086,25 (762,32)	
Rasio neutrofil limfosit		10,19 (2,2-98,0)



Kadar IL-6 terendah yang didapatkan pada penelitian ini 5 pg/mL, dengan jumlah neutrofil 6517/mm<sup>3</sup> dan jumlah limfosit 2048,2/mm<sup>3</sup>, RNL 3,18 pada subjek penelitian dengan jenis kelamin perempuan, usia 39 tahun dengan *outcome survivor*. Kadar IL-6 tertinggi adalah 5000 pg/mL, dengan jumlah neutrofil 6131,8/mm<sup>3</sup>, jumlah limfosit 784,3/mm<sup>3</sup>, dan RNL 7,82 pada subjek penelitian laki-laki, usia 70 tahun dengan *outcome non survivor*.

Jumlah neutrofil terendah adalah 3296/mm<sup>3</sup>, dengan jumlah limfosit 1442/mm<sup>3</sup> pada subjek penelitian perempuan, berusia 46 tahun, dengan kadar IL-6 8,8 pg/mL, RNL 2,29, dan dengan *outcome survivor*. Jumlah neutrofil tertinggi adalah 31.868/mm<sup>3</sup> dengan jumlah limfosit 2101,2/mm<sup>3</sup> pada subjek penelitian laki-laki, usia 32 tahun dengan kadar IL-6 427,7 pg/mL dan RNL 15,2 dengan *outcome survivor*.

Jumlah limfosit terendah adalah 235,1/mm<sup>3</sup> yang ditemukan pada subjek penelitian laki-laki, usia 54 tahun, jumlah leukosit 23.510/mm<sup>3</sup>, jumlah neutrofil 21.8644/mm<sup>3</sup>, kadar IL-6 122 pg/mL dan RNL 98 dengan *outcome non survivor*. Jumlah limfosit tertinggi adalah 4907,7/mm<sup>3</sup> yang ditemukan pada subjek penelitian perempuan, usia 23 tahun, dengan jumlah leukosit 25.830/mm<sup>3</sup>, jumlah neutrofil 18.339,3/mm<sup>3</sup>, kadar IL-6 285,9 pg/mL, indeks RNL 3,74 dengan *outcome non survivor*.

Indeks RNL terendah adalah 2,2 yang ditemukan pada subjek penelitian laki-laki, usia 45 tahun, dengan jumlah leukosit 6530/mm<sup>3</sup>, jumlah neutrofil 3983,3/mm<sup>3</sup>, jumlah limfosit 1828,4/mm<sup>3</sup>, kadar IL-6 1038 pg/mL, dengan *outcome survivor*. Rasio neutrofil limfosit tertinggi adalah 98, yang ditemukan

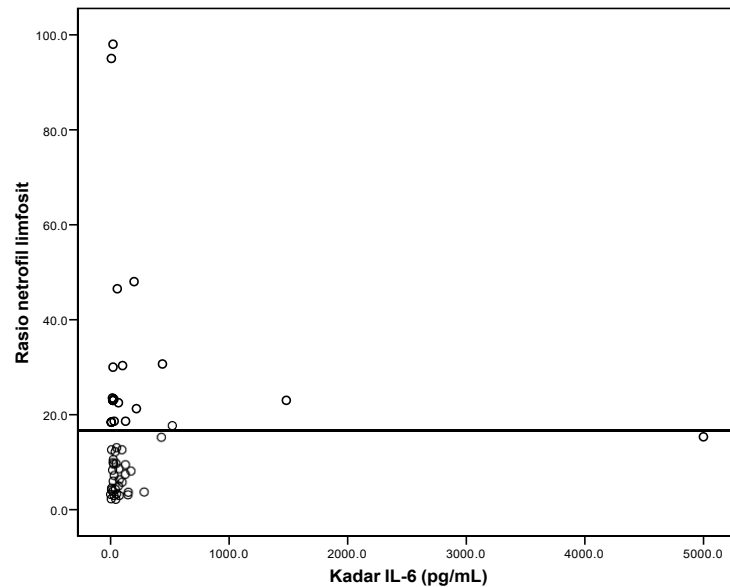
pada subjek penelitian yang sama dengan subjek penelitian dengan jumlah limfosit terendah dalam penelitian ini.

### 5.3 Korelasi Interleukin-6 dengan Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien COVID 19 Derajat Berat

**Tabel 5.3 Korelasi Interleukin-6 dengan Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien COVID 19 Derajat Berat**

Variabel	r	p
Interleukin-6	0,017	0,905
Rasio neutrophil limfosit		

Berdasarkan Tabel 5.3 diketahui tidak terdapat korelasi Interleukin-6 dengan rasio neutrofil limfosit pada pasien COVID-9 derajat berat ( $p>0,05$ ).



**Gambar 5.1. Diagram Tebar Korelasi IL-6 dan RNL pada Pasien COVID-19 Derajat Berat.**

## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

#### **6.1 Karakteristik Subjek Penelitian**

Subjek penelitian terbanyak adalah laki-laki sebanyak 30 orang (57,7%) , sedangkan perempuan sebanyak 22 orang (42.3%). Hasil ini sama dengan penelitian Meng *et al.*, (2020) yang meneliti 168 pasien COVID-19 derajat berat di Wuhan, dan mendapatkan subjek penelitian terbanyak adalah laki-laki sebanyak 86 orang (51%) dan penelitian Gatbade *et al* (2020) di Amerika Serikat yang juga mendapatkan subjek penelitian terbanyak laki-laki sebanyak 101 orang (55%) dari 185 pasien derajat berat. Peneliti belum menemukan hasil penelitian yang bertentangan dengan hasil yang didapatkan oleh peneliti.

Jenis kelamin laki-laki merupakan predisposisi terjadi progresifitas penyakit COVID-19. Penelitian kohort oleh Takahashi *et al.*, (2020), menyatakan bahwa terjadi peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-8 pada laki-laki dibandingkan perempuan pada kadar *baseline* dan menemukan respon sel T yang kuat pada perempuan dibandingkan laki-laki. Jenis kelamin laki-laki masih menjadi faktor risiko penting yang masih konsisten ditemukan. Suatu penelitian di Italia mendapatkan bahwa kematian pada laki-laki dibandingkan perempuan adalah 4:1, hal ini dikaitkan dengan faktor rokok dan tembakau, tetapi memerlukan pengkajian lebih lanjut (Gatbade., *et al*, 2020 & Takahashi T *et al.*, 2020).

Ketahanan laki-laki terhadap infeksi lebih lemah dibandingkan perempuan. Klirens virus RNA pada laki-laki yang menderita COVID-19 lebih lambat. Penelitian terbaru menyatakan virus SARS CoV-2 juga menyerang testis.

Keterlibatan testis pada COVID-19 derajat berat masih perlu pengkajian lebih lanjut. Faktor hormonal juga dipertimbangkan, karena estrogen mempunyai peran dalam peningkatan sistem imun atau *immunoenhancing effects* sedangkan testosteron berefek immunosupresif. Ekspresi ACE-2 pada sel alveolar tipe-2 pada laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Hal ini diduga merupakan peran reseptor androgen yang berkorelasi positif dengan ACE-2 (Pradhan & Olsson, 2020; Wei *et al.*, 2020).

Rerata usia subjek penelitian adalah 58.71 tahun (12.73). Hasil ini tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian Guan *et al.*,(2020) di China yang mendapatkan hasil median umur 52 tahun pada 173 pasien COVID-19 derajat berat. Wang *et al.*, (2020) juga mendapatkan median umur 56 tahun pada 36 pasien COVID-19 derajat berat. Tang *et al.*,(2020) mendapatkan median umur 54 tahun pada 183 pasien COVID-19 derajat berat di China. Hampir semua pasien COVID-19 derajat berat berada pada kisaran usia >50 tahun. Hal ini dikaitkan dengan penyulit yang terjadi pada COVID-19 derajat berat (Sole *et al.*,2020; Yan *et al.*, 2020).

Hasil penelitian yang menarik pada penelitian ini adalah terdapat subjek penelitian usia 23 tahun, jenis kelamin perempuan, IL-6 285,9 pg/mL, RNL 3,74, jumlah leukosit 25.830/mm<sup>3</sup>, jumlah neutrofil 18.339/mm<sup>3</sup>, jumlah limfosit 4907,7/mm<sup>3</sup> dengan *outcome nonsurvivor*. Berdasarkan penelusuran riwayat medis terhadap subjek penelitian ini, didapatkan bahwa subjek penelitian mengalami luka bakar. Luka bakar mengakibatkan gangguan metabolik, kebocoran vaskular dan instabilitas hemodinamik. Infeksi SARS CoV-2 pada pasien luka bakar dapat memperburuk kondisi klinis. Reseptor ACE-2 merupakan

regulator negatif dari sistem renin angiotensin, transporter asam amino dan reseptor seluler yang menghubungkan COVID-19 dengan respon imun, inflamasi dan disfungsi multi organ. Kerusakan jaringan menyebabkan respon inflamasi lokal dan sistemik melalui jalur yang sama dengan COVID-19 sehingga terjadi amplikasi respon terhadap inflamasi dan status hiperkoagulabel (Puzzitiello *et al.*, 2020; Hesamirostami *et al.*, 2021).

Subjek penelitian usia muda lainnya yang didapatkan dalam penelitian ini yaitu perempuan, usia 24 tahun, hamil aterm, IL-6 151,6 pg/mL, RNL 9,4, jumlah leukosit 13.920/mm<sup>3</sup>, jumlah neutrofil 11.832/mm<sup>3</sup>, jumlah limfosit 1252,8/mm<sup>3</sup>, dengan *outcome survivor*. Hasil penelitian terhadap usia wanita hamil yang terinfeksi SARS CoV-2, sama dengan yang didapatkan oleh Wang *et al.*,(2021) yaitu terjadi pada usia lebih muda dibandingkan usia pertengahan. Infeksi SARS CoV-2 pada kehamilan berpotensi berkembang menjadi lebih berat, hal ini berkaitan dengan perubahan fisiologi sistem imun (limfopenia dan peningkatan sitokin proinflamasi) dan kardiopulmonal (Phoswa &Khaliq, 2020).

World Health Organisation melaporkan dalam suatu penelitian kohort 147 wanita hamil yang terinfeksi COVID-19, mendapatkan derajat berat 8% dan *critically ill* 11%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar wanita hamil yang terinfeksi COVID-19 menunjukkan gejala ringan. Hasil ini sama dengan penelitian Liu *et al.*,(2020e) yang mendapatkan 4,5% wanita hamil derajat berat pada 157 kehamilan yang terinfeksi SARS CoV-2 disertai dengan pemulihan yang cepat.

Kehamilan merupakan keadaan hiperkoagulabel dengan peningkatan produksi trombin dan inflamasi intravaskular. Faktor koagulasi dan fibrinolisis

meningkat selama kehamilan. Wanita hamil yang terinfeksi COVID-19 mempunyai efek sinergistik untuk kejadian trombosis. Hipotesis ini didukung oleh laporan kasus yang menjelaskan kematian pada wanita hamil 29 minggu yang terinfeksi COVID-19 berkaitan dengan emboli paru dan emboli arteri basilar (Wang *et al.*, 2021).

Respon imun pada kehamilan normal sama dengan respon imun pada COVID-19 yaitu penurunan sel NK, limfopenia, peningkatan faktor proinflamasi dan peningkatan reseptor ACE-2. Persentase sel NK dan respon inflamasi meningkat pada trimester pertama berkaitan dengan implantasi janin, menurun pada trimester kedua dan persentase limfosit semakin menurun pada trimester ketiga tetapi respon inflamasi semakin teraktivasi. Infiltrasi sel imun kedalam miometrium menyebabkan terjadi inflamasi sehingga menghasilkan kontraksi uterus dalam rangka proses persalinan (Phoswa & Khaliq, 2020).

Karakteristik usia yang menarik lainnya adalah subjek penelitian laki-laki, usia 81 tahun, kadar IL-6 20,9 pg/mL, RNL 8,30 dengan *outcome survivor*. Penelitian oleh Cruz *et al.*, (2020) pada 46 pasien COVID-19 derajat berat di Portugal mendapatkan hasil bahwa faktor usia merupakan prediktor yang lebih lemah dibandingkan IL-6. Kadar IL-6 pada subjek penelitian ini tidak terlalu tinggi dan berada dibawah ambang prediktor untuk terjadi *outcome* terburuk yaitu <86,95 pg/mL.

Penelitian ini mendapatkan rerata jumlah leukosit adalah 13.339,92(7.470,79) /mm<sup>3</sup>. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan yang ditemukan oleh Sayah *et al.*, (2020) pada 21 orang pasien COVID-19 derajat berat, yaitu 12.590 (9.900- 15.500)/mm<sup>3</sup> dan pada *cut off* 9.670/mm<sup>3</sup>, nilai AUROC leukosit

adalah 0.814, dengan sensitivitas 80% dan spesifisitas 74% dalam membedakan antara derajat berat dengan derajat ringan-sedang. Hasil penelitian yang berbeda didapatkan oleh Zhu *et al.*, (2020) pada 16 pasien COVID-19 derajat berat yaitu 5.350 (4.130-7.530)/mm<sup>3</sup>.

Karakteristik jumlah leukosit yang menarik pada penelitian ini adalah didapatkan jumlah leukosit terendah 3870/mm<sup>3</sup> pada subjek penelitian laki-laki, usia 54 tahun, jumlah neutrofil 3366,9/ mm<sup>3</sup>, jumlah limfosit 270,9/mm<sup>3</sup>, dengan kadar IL-6 12,7 pg/mL dan RNL 12,7 dengan *outcome survivor*. Hasil penelusuran rekam medis didapatkan bahwa subjek penelitian tidak mempunyai penyakit penyulit DM yang diketahui merupakan faktor penyulit terbanyak penyebab kematian. Kadar IL-6 subjek penelitian tidak terlalu tinggi, jauh dibawah *cut off* prediktor terjadi gagal nafas seperti yang dinyatakan oleh Gubernatorova *et al.*, (2020), yaitu peningkatan IL-6 >80 pg/mL sudah dapat memprediksi kemungkinan pasien COVID-19 mengalami gagal nafas.

Karakteristik jumlah leukosit tertinggi yang ditemukan pada penelitian ini adalah 35.020/mm<sup>3</sup>, pada jenis kelamin laki-laki, usia 32 tahun dengan *outcome survivor*, jumlah neutrofil 31.868/mm<sup>3</sup>, jumlah limfosit 2101,2/mm<sup>3</sup>, kadar IL-6 adalah 427,7 pg/mL dan RNL 15,17. Hasil penelusuran rekam medis, subjek penelitian mempunyai penyulit penyakit hati akut dengan diagnosis differensial abses hepar. Peningkatan bermakna kadar IL-6 kemungkinan disebabkan oleh peradangan sel hepar. Jumlah limfosit dalam batas normal, kemungkinan merupakan salah satu faktor subjek penelitian tetap *survive*.

Peneliti mendapatkan 33 orang (63,5%) subjek penelitian dengan *outcome non survivor* dan 19 orang (36,5%) dengan *outcome survivor*. Karakteristik

laboratorium yang ditemukan pada subjek penelitian dengan *outcome non survivor* diantaranya adalah 22 orang (66,7%) subjek penelitian mengalami limfopenia dengan jumlah limfosit  $<1000/\text{mm}^3$  dan 4 orang (12%) mengalami limfopenia dengan jumlah limfosit  $<500/\text{mm}^3$ . Hasil ini sesuai dengan penelitian meta analisis oleh Terpos *et al.*, (2020) dan Ponti *et al.*, (2020) yang mendapatkan limfopenia pada 63% pasien, dan 35-75% diantaranya dengan kematian tinggi.

Karakteristik RNL yang didapatkan pada subjek penelitian *non survivor* yaitu 33 orang (90,9%) subjek penelitian dengan RNL  $>3,13$ , sedangkan 29 orang (87,8%) subjek penelitian yang berusia  $\geq 50$  tahun dengan RNL  $>3,13$ . Hasil ini sesuai dengan penelitian Mina *et al.*, (2020), Liu *et al.*, (2020b) dan Huang *et al.*, (2020) yang menyatakan insiden perburukan penyakit terjadi pada 50% pasien usia  $\geq 50$  tahun dengan indeks RNL  $\geq 3,13$

Kadar IL-6  $>24$  pg/mL didapatkan pada 26 orang (78,8%) subjek penelitian. Hasil ini sesuai dengan pernyataan Sabaka *et al.*, (2021) yaitu kadar IL-6  $>24$  pg/ml pada awal penilaian diprediksi berkembang untuk terjadi hipoksemia dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 88,9%, serta *positive and negative predictive value* 76,9 dan 100%. Kadar IL-6  $>80$  pg/mL didapatkan pada 12 orang (36,4%) subjek penelitian. Gubernatorova *et al.*, (2020) menyatakan peningkatan IL-6  $>80$  pg/mL sudah dapat memprediksi kemungkinan pasien COVID-19 mengalami gagal nafas.

Penelitian ini menemukan penyulit DM pada 50% pasien, hipertensi 46.2%, dan penyakit kardiovaskuler 28.8%. Diabetes melitus merupakan penyulit penting pada pasien COVID-19. *Systematic review* oleh Sing *et al.*, (2020), terjadi peningkatan insiden dan keparahan COVID-19 pada pasien DM. Kontrol



glukosa darah sangat penting pada pasien yang terinfeksi COVID-19. Diabetes melitus dan komplikasinya dapat meningkatkan risiko morbiditas dan kematian selama infeksi akut berkaitan dengan penekanan fungsi imun *innate* dan humoral. Kadar HbA1C >9% berkaitan dengan 60% peningkatan risiko perawatan pasien di rumah sakit terkait keparahan pneumonia.

Diabetes melitus telah dinyatakan sebagai faktor risiko *independent* untuk komplikasi dan kematian selama wabah SARS CoV-1 dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS). Data terbaru menunjukkan bahwa COVID-19 sering ditemukan pada pasien DM, hipertensi dan PKV meskipun prevalensi bervariasi pada setiap penelitian. Data yang terkumpul dari 10 penelitian di China (n=2209) tentang karakteristik penyulit pada pasien COVID-19 dilaporkan oleh Sing *et al.*, (2020) yaitu prevalensi hipertensi, DM, dan PKV sebesar 21%, 11% dan 7%. Yang *et al.*, (2020) dalam suatu meta analisis yang melibatkan 46.248 pasien COVID-19 melaporkan penyulit hipertensi, DM dan PKV yaitu 17%, 8% dan 5%. Epidemiology Working Group of Chinese Center for Disease Control and Prevention yang meneliti 20.982 pasien COVID-19 mendapatkan bahwa penyulit hipertensi, DM dan PKV sebesar 13%, 5% dan 4%. Hasil yang berbeda ditemukan oleh Onder *et al.*, (2020) pada penelitian terhadap 355 populasi di Italia mendapatkan bahwa DM ditemukan sebesar 36%, sedangkan PKV terkait dengan 43% kasus. Hal yang sama dilaporkan oleh Bhatraju *et al.*, (2020) pada penelitian terhadap 24 pasien di Amerika Serikat, didapatkan DM terkait dengan 58% pasien COVID-19. Hasil yang berbeda didapatkan dari penelitian oleh the COVID-19 surveillance Group of Italy terhadap 481 pasien menemukan bahwa 34% pasien yang meninggal mempunyai penyulit DM. Centers for Disease

Control and Prevention (CDC) COVID-19 Response Team, Amerika Serikat melaporkan prevalensi DM sebesar 11 %. Penelitian Guan *et al.*, (2020) mendapatkan penyulit DM 7,4% pada 1099 pasien COVID-19.

Chen *et al.*, (2020) melaporkan terdapat korelasi yang bermakna antara tingkat keparahan COVID-19 dengan DM ( $p < 0,01$ ) pada suatu meta analisis terhadap 9 penelitian di China yang melibatkan 1936 pasien. Yan *et al.*, (2020) menemukan suatu hal yang menarik, bahwa prevalensi pasien yang meninggal meningkat pada pasien COVID-19 dengan penyulit DM.

Suatu penelitian terhadap 161 pasien COVID-19 di Wuhan menemukan bahwa kliren virus pada pasien DM lebih lambat. Beberapa faktor predisposisi yang ditengarai penyebab derajat keparahan COVID-19 pada pasien DM, diantaranya adalah:

a. Peningkatan ekspresi ACE-2.

Penelitian pada hewan coba yang menderita diabetes, ditemukan peningkatan ekspresi ACE-2 pada korteks renal, hepar dan pankreas. Penelitian terbaru *a phenome-wide Mendelian randomization* menemukan bahwa DM berkaitan dengan peningkatan ekspresi ACE-2.

b. Peningkatan Furin.

Diabetes melitus terkait dengan peningkatan furin yang merupakan protease terikat membran yang memfasilitasi internalisasi virus.

c. Gangguan fungsi sel T.

Limfopenia terjadi pada pasien COVID-19 dan berkorelasi dengan prognosis yang buruk.

d. Peningkatan IL-6.

Peningkatan beberapa sitokin terjadi pada infeksi COVID-19, diantaranya adalah IL-6 yang juga telah diketahui meningkat pada DM dan berperan penting dalam kegagalan organ pada infeksi COVID-19. Data korelasi kadar glukosa darah dengan COVID-19 masih terbatas. Genus virus yang sama, seperti SARS CoV dan MERS Cov telah terbukti bahwa pasien dengan kontrol glikemik yang buruk berisiko terjadi peningkatan komplikasi dan kematian. Ekspresi reseptor ACE--2 pada pankreas dan infeksi SARS CoV-1 telah terbukti menyebabkan hiperglisemia pada pasien yang tidak menderita DM sebelumnya. Hiperglisemia bertahan selama tiga tahun, mengindikasikan bahwa terjadi kerusakan sel beta (Sing *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020f).

Penelitian meta analisis oleh Lippi *et al.*,(2020) melaporkan bahwa hipertensi terkait dengan peningkatan 2,5 kali lipat progresifitas COVID-19 dan kematian terutama pada pasien >60 tahun. Hipertensi dipertimbangkan menjadi prediktor keparahan COVID-19 pada usia lanjut.

Keterlibatan hipertensi dalam patogenesis COVID-19 melalui peran langsung sebagai prediktor progresifitas penyakit dan faktor penyebab progresifitas pada keadaan lanjut yang menyebabkan ARDS dan kegagalan multi organ. Penelitian Zhu *et al* (2020) pada 127 pasien COVID-19 yang dirawat di China mendapatkan bahwa kadar IL-6 pada pasien hipertensi lebih tinggi dibandingkan tanpa hipertensi.

Keterlibatan gangguan ginjal pada COVID-19 pada suatu penelitian komprehensif mendapatkan peningkatan kasus CKD dan komplikasi AKI pada

kelompok derajat berat dibandingkan dengan kelompok ringan-sedang. Risiko AKI terjadi pada 4.3% pasien COVID-19 dan 21,1% diantaranya merupakan COVID-19 derajat berat. Risiko AKI lebih tinggi pada kelompok kritis dibandingkan berat. Suatu penelitian meta analisis terhadap 701 pasien COVID-19 menyatakan bahwa CKD konsisten dengan COVID-19 derajat berat (Fang *et al.*, 2020).

Peneliti mendapatkan penyulit penyakit hati pada 8 orang (15,4%) subjek penelitian. Hasil yang berbeda didapatkan oleh penelitian meta analisis Wang *et al* (2020) pada 3196 pasien COVID-19 derajat berat, dan menyimpulkan bahwa penyakit hati kronis tidak berkorelasi dengan keparahan penyakit COVID-19 (OR 0,86; IK 95%: 0,42,1.75), tetapi pasien COVID-19 derajat berat berpotensi berkembang mengalami gangguan fungsi hati akut. Gangguan fungsi hati akut terjadi pada 80% pasien COVID-19 derajat berat berdasarkan peningkatan SGOT, SGPT dan LDH, serta didapatkan bahwa kadar SGOT, SGPT dan LDH meningkat bermakna pada pasien *non survivor* dibandingkan *survivor*. Penelitian Cao *et al.*, (2020) mendapatkan bahwa terdapat perbedaan bermakna ( $p < 0,001$ ) kejadian gangguan fungsi hati akut antara *survivor* (76,5% dari 17 pasien) dan *non survivor* (24.7% dari 85 pasien).

Peneliti menemukan 35(67,3%) subjek penelitian dengan keluhan *community acquired pneumonia* (CAP), sedangkan 17 orang (32,7%) subjek penelitian datang dengan gejala klinis penyakit penyulit berdasarkan penelusuran rekam medis. Penyulit penyakit paru obstruktif (PPOK) relatif jarang ditemukan dibandingkan penyulit lainnya (DM, hipertensi dan PKV). Kaas *et al* (2020) mendapatkan penyulit PPOK 4% dari 1043 pasien COVID-19 di China.

Prevalensi obesitas menjadi faktor risiko COVID-19 berbeda di tiap negara berdasarkan prevalensi obesitas di negara tersebut, seperti Amerika Serikat (40%), China (20%), Italia dan Spanyol (24%).

## **6.2 Kadar Interleukin-6 pada Pasien COVID-19 Derajat Berat.**

Peneliti mendapatkan nilai median kadar IL-6 adalah 48.85 (5,0-5000) pg/mL. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan yang dinyatakan oleh Sayah *et al.*, (2020) bahwa *cut off* 42 pg/mL dapat mendeteksi >90% pasien yang berisiko menderita COVID-19 derajat berat (AUROC= 0.972) dan *cut off* 83 pg/mL merupakan prediktor kuat terjadi kematian (AUROC 0,94). Cruz *et al.*, (2020) menyatakan IL-6 >86,95 pg/mL merupakan prediktor *outcome* terburuk. Hasil yang berbeda didapatkan oleh Aziz *et al.*, (2020) pada penelitian meta analisis terhadap 1426 pasien di China, kadar IL-6 yang didapatkan pada kelompok COVID-19 derajat berat adalah 56.8 pg/mL (41.4-72.3) pg/mL. Penelitian Liu *et al.*, (2020a) mendapatkan median IL-6 yang lebih rendah pada COVID-19 derajat berat yaitu 17,6 (4,8-40,9) pg/mL, Shi *et al.*, (2020) mendapatkan median IL-6 lebih rendah lagi yaitu 10 (10,1-29)pg/mL.

Kadar IL-6 yang terendah yang didapatkan pada penelitian ini adalah 5 pg/mL, dengan jumlah neutrofil 6517/mm<sup>3</sup> dan jumlah limfosit 2048,2/mm<sup>3</sup>, dengan RNL 3,18 pada subjek penelitian dengan jenis kelamin perempuan, usia 39 tahun, dengan *outcome* survivor. Hasil penelusuran rekam medis, mendapatkan tidak ditemukan penyulit pada subjek penelitian ini seperti DM, hipertensi, PKV, penyakit ginjal dan hati, hal inilah yang diduga menjadi faktor IL-6 rendah.

Kadar IL-6 tertinggi adalah 5000 pg/mL, dengan jumlah neutrofil 6131,8/mm<sup>3</sup> dan jumlah limfosit 784,3/mm<sup>3</sup>, indeks RNL 7,82 pada subjek

penelitian laki-laki, usia 70 tahun dengan *outcome non survivor*. Hasil penelusuran riwayat medis mendapatkan bahwa subjek penelitian mempunyai penyulit hipertensi dan penyakit ginjal. Peningkatan IL-6 yang berlebihan dan jumlah limfosit yang rendah lebih berperan sebagai penentu keparahan penyakit, meskipun jumlah neutrofil masih normal. Penelitian Zhu *et al.*, (2020) terhadap 127 pasien COVID-19 mendapatkan bahwa performa jumlah limfosit lebih unggul (AUROC 0,722) dibandingkan jumlah neutrofil (AUROC 0,684).

Penelitian ini menggunakan parameter IL-6 yang diperiksa pada saat datang ke rumah sakit. Cruz *et al.*, (2020) menyatakan pengukuran IL-6 hanya pada saat awal perawatan merupakan hal yang tidak tepat untuk dapat memprediksi *outcome* secara akurat, atau sebagai pedoman terapi karena proses dinamika inflamasi selama infeksi SARS CoV-2. Analisis kinetika IL-6 memperlihatkan bahwa kadar IL-6 meningkat sementara pada pasien yang telah mendapat pengobatan (Cruz *et al.*,2020).

### **6.3 Jumlah Neutrofil pada COVID-19 Derajat Berat**

Peneliti mendapatkan rerata jumlah neutrofil adalah 11.542,95 (7.220,67)/mm<sup>3</sup>. Hasil ini berbeda dengan hasil yang ditemukan oleh Feng *et al.*, (2020) yaitu 6.700 (3.9-10.5)/mm<sup>3</sup> pada 92 orang pasien COVID-19 derajat berat. Zhu *et al.*, (2020) juga menemukan hasil yang berbeda yaitu 3.890 (2.25-6.57)/mm<sup>3</sup> pada 16 orang pasien COVID-19 derajat berat di China. Liu *et al.*, (2020a) juga mendapatkan hasil yang berbeda yaitu 6.700 (3.900-10.500)/mm<sup>3</sup> pada 92 pasien COVID-19 derajat berat di China. Hasil yang berbeda ini kemungkinan disebabkan oleh sudah terjadi infeksi sekunder oleh bakteri kurang dari 6 jam. Penelitian meta analisis oleh Feng *et al.*,(2020) menyatakan bahwa

progresivitas keparahan COVID-19 meningkat tiga kali lipat lebih tinggi jika jumlah leukosit  $>10.000/\text{mm}^3$ .

#### **6.4 Jumlah Limfosit pada COVID-19 Derajat Berat**

Peneliti mendapatkan rerata jumlah limfosit adalah  $1086,25 (762,32)/\text{mm}^3$ . Hasil yang tidak jauh berbeda didapatkan oleh Huang *et al.*, (2021) pada 78 orang pasien COVID-19 derajat berat yaitu  $1410 (1100-1945)/\text{mm}^3$ . Hasil yang berbeda ditemukan oleh Zhu *et al.*, (2020) yaitu  $740 (470-1.180)$  pada 16 orang pasien COVID-19 derajat berat di Cina. Liu *et al.*, (2020a) juga mendapatkan hasil yang berbeda yaitu  $600 (380-760)/\text{mm}^3$ . Penelitian oleh Feng *et al.*, (2020) menyatakan limfopenia  $<1.000/\text{mm}^3$  berkaitan dengan keparahan penyakit (OR=4,97, IK 95%: 3,53-6,99,  $p<0,001$ ). Perbedaan hasil ini kemungkinan disebabkan oleh tingkat disregulasi sistem imun seseorang dan tingkat virulensi virus.

#### **6.5 Rasio Neutrofil Limfosit pada COVID-19 Derajat Berat**

Peneliti mendapatkan median RNL adalah  $10,19 (2,2-98,0)$ . Hasil yang berbeda ditemukan oleh Zhu *et al.*, (2020) yaitu  $4,24 (3,0-10,87)$  pada 16 orang pasien COVID-19 derajat berat di Cina. Penelitian Liu *et al.*, (2020a) pada 92 orang pasien COVID-19 derajat berat di China mendapatkan *cut off* RNL 5 untuk memprediksi tingkat keparahan COVID-19, yaitu 74 (80,4%) pasien mendapatkan RNL  $>5$ . Penelitian Shi *et al.*, (2020) mendapatkan median RNL  $6,78 (3,79-11,85)$  pada 36 orang pasien COVID-19 derajat berat. Penelitian multivariat oleh Long *et al.*, (2020) mendapatkan RNL  $\geq 2,973$  (HR= 2,64, IK 95%: 1,42-4,91,  $p=0,002$ ) pada pasien COVID-19 derajat berat. Hasil yang berbeda ini kemungkinan disebabkan oleh sudah terjadi infeksi sekunder oleh bakteri kurang dari 6 jam.

## **6.6 Korelasi Interleukin-6 dengan Rasio NeutrofilL pada Pasien COVID-19 Derajat Berat**

Penelitian ini menyimpulkan bahwa tidak terdapat korelasi IL-6 dengan RNL pada pasien COVID-19 derajat berat. Hasil ini berbeda dengan hasil yang didapatkan oleh Zhu *et al.*, (2020) yang mendapatkan korelasi positif ( $r= 0.428$ ;  $p<0.001$ ). Hasil yang berbeda juga didapatkan oleh Liu *et al.*, 2020(a) yang mendapatkan korelasi positif ( $r= 0,3594$ ,  $p<0.05$ ) dengan menghitung RNL berdasarkan jumlah limfosit yang terendah selama perawatan. Hasil yang berbeda ini kemungkinan disebabkan beberapa hal diantaranya peneliti mengambil sampel pada hari pertama rawatan dengan lama onset penyakit yang berlangsung sangat bervariasi berdasarkan hasil penelusuran rekam medis. Interval kadar IL-6 yang sangat lebar (5-5000) pg/mL, juga merupakan penyebab tidak terdapat korelasi antara IL-6 dan RNL. Interleukin-6 mulai disekresikan setelah satu jam terjadi inflamasi. Dinamika IL-6 bergerak paralel sesuai dengan perkembangan inflamasi. Penelitian oleh Zhu *et al* (2020) mendapatkan bahwa kadar IL-6 pada COVID-19 derajat berat lebih tinggi dibandingkan kelompok ringan-sedang pada *baseline* pada 5-10 hari setelah onset penyakit, dan menurun secara bertahap serta mencapai kadar yang sama dengan kelompok ringan-sedang setelah 10 hari pengobatan.

Perbedaan lama onset penyakit berlangsung juga mempengaruhi RNL. Subjek penelitian sebagian besar merupakan pasien rujukan dari berbagai daerah dengan berbagai penyulit, kemungkinan sudah mendapat terapi terutama steroid. Penelitian oleh Gelzo *et al.*, (2020) di Italia menyatakan bahwa pemberian steroid dapat mempengaruhi RNL. Kemungkinan lain penyebab tidak terdapat korelasi antara IL-6 dan RNL adalah peneliti tidak memisahkan kelompok pasien dengan



klasifikasi derajat berat dengan *critically ill*. Penelitian Cruz *et al.*, (2020) menganalisis kinetika IL-6 pada pasien *non survivor* dan mendapatkan hasil bahwa pasien tidak dapat meredam peradangan, dan menyebabkan kematian. Faktor genetik inang, gangguan kliren virus, interferon tipe-1 yang rendah meningkatkan kemungkinan neutrofil ekstraseluler terperangkap, 'kelelahan' sel T dan faktor lain yang diduga meningkatkan risiko terjadi badai sitokin. Cruz *et al.*, (2020) juga menemukan kadar IL-6 tinggi pada *survivor* yang mengakibatkan perburukan klinis, tetapi terjadi penurunan IL-6 yang cepat. Puncak IL-6 pada *survivor* berlangsung singkat, dan teramati terjadi pada hari ke 7-10 setelah onset gejala. Puncak inflamasi kritis terjadi sekitar minggu I sampai hari ke-10 yang disertai dengan perburukan klinis. Kadar IL-6 setelah hari ke-10 cenderung menurun dan mendekati normal meskipun klinis pasien berkembang ke tahap hipoksemia. Interleukin-6 merupakan prediktor terkuat dibandingkan umur. Penelitian retrospektif oleh Sun *et al.*,(2020) terhadap 40 pasien derajat berat di China, mendapatkan peningkatan 23 kali lipat kadar IL-6 pada 8 pasien yang mengalami progresifitas menjadi *critically ill dan gagal nafas*.

Peneliti mendapatkan angka kematian yang tinggi yaitu 33orang (63,5%) subjek penelitian. Kematian yang tinggi ditengarai disebabkan oleh penyulit DM yang tinggi (50%), kemungkinan merupakan DM yang tidak terkontrol. Pengaruh DM terhadap keparahan COVID-19 telah dijelaskan sebelumnya.

### **6.7 Keterbatasan Penelitian**

1. Peneliti tidak memeriksa HbA1C terutama pada penyulit diabetes melitus.
2. Penelitian tidak memeriksa IMT subjek penelitian
3. Peneliti tidak memisahkan kelompok pasien dengan derajat berat dan *critically*

## BAB 7

### SIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Simpulan

1. Nilai median kadar interleukin-6 pada pasien COVID-19 derajat berat adalah 48,85 (5,0-5000) pg/mL.
2. Nilai median rasio neutrofil limfosit (RNL) pada pasien COVID-19 derajat berat adalah 10.19 (2.2-98)
3. Tidak didapatkan korelasi Interleukin-6 dengan rasio neutrofil limfosit ( $r=0,017$ )

#### 7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk *follow up* kadar IL-6 dan RNL pada pasien COVID-19 derajat berat selama rawatan.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada pasien COVID-19 derajat berat dengan memperhatikan penyulit (parameter HbA1c, profil lipid, fungsi ginjal dan hati).

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbasifard M, Khorramdelazad H, 2020. The Bio-mission of interleukin-6 in the pathogenesis of COVID-19. In review article: a brief look at potential therapeutic tactics, Life Sciences, vol (257). ELSEVIER. P.1-8.
- Aziz M, Fatima R, Assaly R, 2020. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. In Wiley Public Health Emergency Collection. P.1-4.
- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nicholas M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK *et al.*, 2020. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region. In Case series. NEJM.org. P. 1-15.
- Burhan E *et al.*, 2020, Pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 3, ISBN: 978-623-92964-9-0, Jakarta. P. 3-7.
- Bing Z, Wei Z, Jiu J, Xue Y, 2020. Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in the classification diagnosis of corona virus disease 2019. Springer. P.1-7
- Cao M, Zhang Y, Wang, 2020. Clinical features of patients infected with the 2019 novel coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. MedRxiv. p.1-14.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y *et al.*, 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China. In a descriptive study. Lancet. p.507-513.
- Cruz AS, Frias AM, Oliveira AI, dias L, Matos AR, Carvalho A *et al.*, 2020. Interleukin-6 is a biomarker for the development of fatal severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 Pneumonia. In Original research Immunology. Frontiers. P.1-10.
- Dahlan MS, 2014. Langkah-langkah membuat proposal penelitian bidang kedokteran dan kesehatan. Sagung seto. P.80-95
- Fang X, Wang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, Zhou M *et al.*, 2020. Comorbid chronic disease and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients. In A Systematic review and meta analysis. AAAS. P.1-17
- Feng YW, Zou Z, Chen RL, Yu BJ, Ren D, Wu M, 2020. Persistent lymphopenia after diagnosis of COVID-19 predicts acute respiratory distress syndrome. In A Retrospective cohort study. Springer. P.1-19
- Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T *et al.*, 2020, The epidemiology and clinical information about COVID-19, European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases Volume 39:1011–1019, Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature, p.1-9
- Gelzo M, Cacciapuoti S, Pinchera B, De Rosa A, Cernera G, Scialo F *et al.*, 2021. Prognostic role of neutrophyl to lymphocyte ratio in COVID-19 Patients: Still valid in patients that had started therapy? In Brief research report article Front. Public health. p.1-7
- Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS, 2020. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2 In Cytokine and Growth Factor Reviews, ELSEVIER.

- Gatbadge T, Peterson BM, Awada J, Buck AS, Ramirez DA, Pinchera B *et al.*, 2020) Systematic review and meta analysis of sex specific covid-19 clinical outcomes. In *Frontiers Medicine*. p.1-9
- Guan L, Pu L, Xiong H, Li C, Zhang M, Tan J. Cytokin storm in COVID-19. In *Review article Immunology*. Springer.p.1-12
- Hesamirostami M, Nazarian R, Asghari H, Jafarirad A, Khosravi A, Nouranibaladezaei S, Radfar A, 2021. A Case series of concomitant burn and COVID-19. In *Burns Open*, ELSEVIER, p.34-38
- Huang W, Li M, Luo G, Wu X, Su B, Zhao L, *et al.*, 2021. The Inflammatory Factors associated with disease severity to Predict COVID-19 Progression. In *The Journal of Immunology*. p.1598-1608.
- Insert Kit Cobas Elecsys, 2017, Interleukin-6. p.1-4
- John SR, Winthrop K, Calabrese L, 2017, The Role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. In *NATURE REVIEW RHEUMATOLOGY*, Springer Nature. P. 1-9
- Kaas AD, Duggal P, Cingolani O, 2020. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. In *The LANCET*. ELSEVIER. P.1-9
- Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T, 2019, Targeting interleukin-6 signaling in clinic. In *Immunity review*, CellPress, ELSEVIER. P.1007-1018.
- Keputusan Menteri Kesehatan RI no.01.07/Menkes/413/2020 tentang pedoman, pencegahan dan pengendalian COVID-19
- Kerboua KE, 2021. NLR: A cost-effective nomogram to guide therapeutic in COVID-19. In *Immunological Investigation* ELSEVIER. P.1-9
- Kerget B, Kerget F, Kocak AO, Kiziltunc A, Araz O., *et al.*, 2020. Are serum interleukin-6 and surfactan Protein D Levels Associated with the Clinical Course of COVID-19. In *COVID-19 PULMONARY DISEASE and BIOMARKERS*. *Lung*(2020)198:P. 777-784
- Kim SJ, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W *et al.*, 2021, Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. In *Theranostics*, volume (11). p. 316-327
- Kiss S, Gede N, Hegyi P, Nemeth D, Foldi M, Albert T *et al.*, 2021. Early Changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: A systematic review and meta analysis. *Original Investigation in Medical Microbiology and Immunology* (2021) 210: Springer.p. 33-47.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S, 2020, Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. In *Review paper Journal of Pharmaceutical analysis* volume 10 (2020). *Science Direct*. p.102-108
- Liu L, Zheng Y, Cai L, Wu W, Tang S, Lu H *et al.*, 2020a, Neutrophil to lymphocyte ratio, a critical predictor of disease severity in patients with COVID-19, *Original article*, DOI: 10.1111/ijlh.1337, *WILEY*.P. 1- 9
- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C *et al.*, 2020b. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness with 2019 coronavirus disease in the early stage. In *Journal of Translational Medicine*, *BMC*.P. 1-12
- Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H, 2020c. Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic review and Meta-Analysis. *Review In Aging and Disease*. P.668-76.

- Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y, 2020d. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome(CRS),<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102452>, ELSEVIER..p.1-7
- Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, 2020e. Pregnancy and perinatal outcomes of woman with coronavirus disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis, *American Journals of Roentgenology*. P.1-6
- Liu Z, Li J, Chen D, Gao R, Zeng W, Chen S, 2020f. Dynamic interleukin-6 level changes as a prognostic indicator in patients with COVID-19. In *Original research pharmacology (volume 11)*. *Frontiers*. P.1-10.
- Lippi G, Wong J, Henry BM, 2020. Hypertension and its severity of mortality in corona virus disease 2019 : a pooled analysis. In *Internal Medicine*. P.1-11
- Long H, Yang AP, Liu JP, Tao WG, Li HM, 2020. The diagnostic and predictive of role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. In *Int Immunopharmacol*. ELSEVIER. P.1-7
- Manual Sysmex XN, 2017
- Meng Y, Wu P, Lu W, Liu K, Ma K, Peng Y *et al.*,2020. Sex specific clinical characteristic and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients.In *research Article*. PLOS PATHOGENS. P. 1-13
- Mina A,Besien KV, Plataniias LC, 2020, Hematological Manifestation of COVID-19 In leukemia and lymphoma, USA: Taylor & Francis, p:1-9
- Mousavizadeh L, Ghasemi S, 2020. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis In *Journal of microbiology, immunology and infection XXX*, ScienceDirect.
- Mojtabavi H, Saghazadeh A, Rezaei N, 2020. Interleukin-6 and severe COVID-19: A Systematic review and meta analysis. In *Short Review Eur.Cyokine Netw*. P.44-49
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S, 2020. Case fatality rate and characteristic of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. In *JAMA*, volume 18. p.75-76
- Phoswa WN, Khaliq OP, 2020. Is pregnancy a risk factor of COVID-19? In *European Journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. ELSEVIER. p.1-5
- Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, and Ozben T, 2020, Biomarkers associated with COVID-19 disease progressionc In *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, Turkey: Taylor & Francis Group, P. 1-12
- Pradhan A, Olsson PE, 2020. Sex difference in severity and mortality from COVID-19: Are males more vulnerables?. In *review biology of sex difference*. BMC. p.1-11
- Puzzitiello RN, Pagani NR, Moverman MA, Moon AS, Menendez ME, Ryan SP, 2020. Inflammatory and coagulative considerations for the management of orthopaedic trauma patients with COVID-19: A Review of the current evidence and our surgical experience. In *Original Article*, Wolters Kluwer Health. P.389-94

- Ruiz SJ, Ventura PS, Vazquez JM, Adasme SIG, Garcia MM, Pol PT *et al.*, 2020. Prognostic implication of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. In Original Article. WILEY. P.1-9
- Sabaka P, Koscalova A, Straka I, Hodosy J, Liptak R, Kmotorkova B *et al.*, 2021, 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. In Research article. BMC Infectious Diseases, volume (21). P. 2-8
- Samudrala AK, Kumar P, Choudhary R, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R *et al.*,2020. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. In European journal of pharmacology. ELSEVIER. P.1-12
- Satgas COVID-19 republik Indonesia website
- Sayah W, Berkane I, Guermache I, Sabri M, Lakhali FZ, Rahali SY *et al.*, 2021, Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. In Cytokine volume (141), ELSEVIER, P.1-8
- Shi S, Liu X, Xiao J, Wang H, Chen L, Li J *et al.*,2020. Prediction of adverse clinical outcomes in patients with coronavirus disease 2019. In Research Article, WILEY, P. 1-9.
- Singh KA, Gupta R, Ghosh A, Misra A,2020. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. In Diabetes & Metabolic syndrome: Clinical research & reviews. ELSEVIER. P .303-310
- Sole FD, Farcomeni A, Loffredo L, Carnevale R, Menichelli D, Pagani NR *et al.*, 2020. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta analysis. In European journal of clinical investigation, Volume 50(10).P.1-9
- Sun H, Guo P, Zhang L, Wang F, 2020, Serum interleukin-6 concentration and the severity of COVID-19 Pneumonia: A retrospective study at a single center in Bengbu City, Anhui Province, China, in January and February 2020. In MEDICAL SCIENCE. P. 1-6
- Tank K, Chu KH, Tsang CS. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. In Kidney international, volume 67.P. 698-705.
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T, 2014. IL-6 in inflammation, Immunity and disease. In Cold spring harbor perspective in Biology, P. 1-15
- Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, White A *et al.*, 2020. Sex difference in immune responses that underlied COVID-19 disease outcomes. BMJ. P. 1-9
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Etalamy I, Kastiris E, Sergentianis TN, Politou M, *et al.*, 2020. Hematological findings and complication of COVID-19. In American journal of hematology, Volume (95), Athena: Wiley, P: 834-847
- Velavan T, Meyer C, 2020, Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. In International journal of Infectious diseases. ELSEVIER. P.304- 307
- Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Wang F *et al.*,2021. Impact of COVID-19 on pregnancy. In International journal of medical sciences, volume 18 (3). IVYSPRING. P. 763-767.
- Website Corona Sumbar <http://corona.sumbarprov.go.id>

- Wei X, Xiao YT, Chen R, Zhang W, Yang Y, Wang F *et al.*, 2020. Sex difference in severity and mortality among patients with COVID-19: Evidence from pooled literatur analysis and insights from Integrated bioinformaticanalysis. Cornell University. P.1-12
- WHO, 2021. Coronavirus disease COVID-19 situation reports.
- Yan Y, Yang Y, wang F, ren H, zhang S *et al.*, 2020. Clinical characteristics and outcomess of patients with severe COVID-19 with diabetes. In Clinical Care/ Education/nutrition.p.1-16
- Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Xiao J *et al.*, 2020. Review article COVID-19: Immunopathogenesis and immunotherapeutics, In Signal transduction and targeted therapy, Volume 5 (128), China: Springer nature, P:1-8
- Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao, Wang GQ, 2020. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality. In International journal of antimicrobial Agents, ELSEVIER, P: 1-6
- Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, 2020. Clinical value of immune-inflammatory parameters to asses the severity of coronavirus disease 2019. In International society for infectious diseases. ELSEVIER, P.1-8