

***LITERATURE REVIEW: GAMBARAN KADAR  
INTERLEUKIN-6 PADA PASIEN COVID-19  
DENGAN ACUTE RESPIRATORY  
DISTRESS SYNDROM (ARDS)***

**NASKAH PUBLIKASI**



**Disusun oleh:  
Latifa Asmul Fauzi  
1711304037**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN  
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS 'AISYIYAH  
YOGYAKARTA  
2021**

**LITERATURE REVIEW: GAMBARAN KADAR INTERLEUKIN-6 PADA  
PASIEN COVID-19 DENGAN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS  
SYNDROM (ARDS)**

**NASKAH PUBLIKASI**

**Disusun oleh:**  
**LATIFA ASMUL FAUZI**  
**1714304037**

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Untuk Dipublikasikan



Program Studi Teknologi Laboratorium Medis  
Fakultas Ilmu Kesehatan  
di Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

Oleh:

Pembimbing : FARIDA NOOR IRFANI, S.Si., M.Biomed  
02 November 2021 11:46:11



**LITERATURE REVIEW: GAMBARAN KADAR INTERLEUKIN-6 PADA PASIEN COVID-19 DENGAN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS)<sup>1)</sup>**

Latifa Asmul Fauzi<sup>2)</sup>, Farida Noor Irfani<sup>3)</sup>

**ABSTRAK**

Pandemi COVID-19 disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang menyerang sistem imun manusia yang berakibat menimbulkan berbagai gejala ringan hingga kondisi parah. 20% pasien COVID-19 mengalami berbagai komplikasi berat diantaranya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). ARDS pada pasien COVID-19 ditandai dengan pelepasan sitokin inflamasi berlebihan yang dikenal sebagai badai sitokin, di antara sitokin tersebut yakni Interleukin-6 yang memainkan peran sentral dalam kejadian badai sitokin. Studi literatur ini menyelidiki gambaran kadar Interleukin-6 pada pasien COVID-19 dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) yang dibandingkan dengan kelompok Non-ARDS. Studi literatur dilakukan dengan pencarian komprehensif menggunakan database Pubmed, EBSCO dan Science Direct dengan penggunaan kata kunci yang sesuai. Jurnal yang menggunakan sampel pasien COVID-19 dengan derajat keparahan serta kelompok ARDS dan Non-ARDS merupakan kriteria inklusi dalam studi ini. Hasil penelusuran literatur diperoleh 11 jurnal yang mengevaluasi kadar Interleukin-6 pada pasien COVID-19 menurut derajat keparahan serta kelompok ARDS dan Non-ARDS. Kadar Interleukin-6 pada pasien COVID-19 mengalami peningkatan seiring dengan derajat keparahan penyakit yang diderita. Pada pasien COVID-19 dengan ARDS terjadi peningkatan kadar interleukin-6 sebanyak 4 kali lipat lebih tinggi dibanding dengan kelompok Non-ARDS. Terdapat peningkatan kadar Interleukin-6 pada pasien COVID-19 ARDS dibandingkan Non-ARDS dengan nilai signifikansi 0.01. Studi literatur ini membuktikan bahwa kadar Interleukin-6 menjadi biomarker penting untuk prognosis penyakit, target terapi dan pemantauan hasil terapi yang lebih baik pada derajat keparahan pasien COVID-19 (ARDS). Selanjutnya perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai terapi yang dapat digunakan untuk mengontrol kadar Interleukin-6 pada pasien COVID-19 dengan ARDS.

Kata kunci : COVID-19, ARDS, Non-ARDS, Interleukin-6

Kepustakaan : (11 jurnal) (2020-2021)

---

Keterangan:

- 1) Judul skripsi
- 2) Nama mahasiswa
- 3) Nama dosen pembimbing skripsi

**DESCRIPTION OF INTERLEUKIN-6 LEVELS IN COVID-19 PATIENTS  
WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS): A  
LITERATURE REVIEW<sup>1)</sup>**

Latifa Asmul Fauzi<sup>2)</sup>, Farida Noor Irfani<sup>3)</sup>

**ABSTRACT**

The COVID-19 pandemic is caused by the SARS-CoV-2 virus that attacks the human immune system, resulting in various mild to severe symptoms. 20% of COVID-19 patients experience severe complications including Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). ARDS in COVID-19 patients is characterized by excessive release of inflammatory cytokines known as cytokine storms. Among these cytokines, Interleukin-6 plays a central role in the occurrence of cytokine storms. This literature study investigates the description of Interleukin-6 levels in COVID-19 patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) compared to the Non-ARDS group. The literature study was carried out by comprehensive searches using the PubMed, EBSCO and Science Direct databases with the use of appropriate keywords. The inclusion criteria were journals of studies that used samples of COVID-19 patients with severity and ARDS and Non-ARDS groups. The results of a literature search were obtained from 11 journals that evaluated Interleukin-6 levels in COVID-19 patients according to severity and in the ARDS and Non-ARDS groups. Interleukin-6 levels in COVID-19 patients increased along with the severity of the illness. In COVID-19 patients with ARDS, there was a 4-fold increase in interleukin-6 levels compared to the non-ARDS group. There was an increase in Interleukin-6 levels in patients with COVID-19 ARDS compared to non-ARDS with a significance value of 0.01. This literature study proves that Interleukin-6 levels are an important biomarker for disease prognosis, therapeutic targets and better monitoring of therapeutic outcomes in the severity of COVID-19 patients (ARDS). Furthermore, further research is needed on therapies that can be used to control Interleukin-6 levels in COVID-19 patients with ARDS.

**Keywords** : COVID-19, ARDS, Non-ARDS, Interleukin-6

**References** : (11 Journals) (2020-2021)

---

Notes:

- 1) Title
- 2) Student's Name
- 3) Supervisor's Name

## PENDAHULUAN

*Coronavirus Disease 2019* atau COVID-19 pertama kali ditemukan pada bulan desember 2019 di kota Wuhan, Provinsi Hubei, China (Jin *et al.*, 2020). Sejak kasus pertama kali ditemukan, telah terkonfirmasi sebanyak lebih dari 126 juta kasus dengan lebih dari 2 juta kematian pada bulan Maret 2021 dan telah menyebar dengan pesat di seluruh dunia (WHO, 2021).

COVID-19 disebabkan oleh *betacoronavirus* tipe baru yakni SARS-CoV-2 (Lai *et al.*, 2020), yang menyerang sistem imun manusia sehingga menimbulkan berbagai gejala, meliputi gejala ringan hingga kondisi yang cukup parah. Meskipun sebagian besar kasus hanya menunjukkan gejala ringan, 20% pasien mengalami kondisi patologi parah dengan pneumonia bilateral akut yang dapat meliputi berbagai komplikasi, seperti berkembang menjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (Santa Cruz *et al.*, 2021).

ARDS merupakan kondisi gagal nafas hipoksemia akut dengan disertai munculnya infiltrate bilateral pada foto thoraks. Pada ARDS terjadi peningkatan permeabilitas kapiler karena ada kerusakan endotel vaskular atau epitel alveolar yang menyebabkan penumpukan cairan kaya protein dalam alveolus, sehingga terjadi kerusakan alveolar difus dan pelepasan sitokin-sitokin pro-inflamasi (Fatoni & Rakhmatullah, 2021).

Secara klinis, pasien COVID-19 dengan gejala parah serta pada pasien yang meninggal menunjukkan

hipersitokinemia yang diawali dengan Sindrom Pelepasan Sitokin atau *Cytokine Release Syndrome* (CRS), hal ini dikenal dengan badai sitokin atau “cytokine storm” yang ditandai dengan pelepasan berbagai sitokin tingkat tinggi, termasuk diantaranya yaitu Interleukin-6 atau IL-6. IL-6 memainkan peran sentral dalam badai sitokin. Interleukin-6 adalah sitokin multi-efektif dengan efek pro-inflamasi (Zhang *et al.*, 2020).

Penelitian yang dilakukan sebelumnya menunjukkan kadar IL-6 sebagai prediktor yang lebih baik dalam prognostic perkembangan tingkat keparahan pada pasien COVID-19. Adanya keterkaitan yang antara ARDS dan kadar interleukin-6 mendorong dilakukannya penelitian ini untuk mencari tahu lebih lanjut bagaimana gambaran kadar Interleukin-6 terhadap perkembangan COVID-19 yang disertai dengan ARDS.

## METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah *literature review*. Tujuan dari metode penelitian *literature review* yakni mensintesis dan meringkas hasil temuan penelitian yang telah ada sebelumnya sesuai dengan tema kajian yang diambil.

Strategi penelusuran literatur yang digunakan dilakukan dengan pencarian jurnal elektronik yang merujuk pada penelitian dengan menggunakan pencarian kata kunci. Pencarian kata kunci tersebut dilakukan di *database* PubMed, EBSCO dan *Science Direct* secara online. Kata kunci yang dimasukkan kedalam *database* tersebut

menggunakan pola pencarian data dengan metode PICO ( *Population/Patient/Problem,*

*Intervention, Comparison, Outcome*). Adapun kata kunci yang digunakan yakni :

Tabel 3. 1 Pola kata kunci PICO

No	PICO	Kata Kunci
1.	<i>Patient/Population/Problem</i>	COVID-19
2.	<i>Intervention</i>	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome or ARDS</i>
3.	<i>Comparison</i>	Non-ARDS
4.	<i>Outcome</i>	IL-6 <i>or</i> Interleukin-6

Kriteria literatur yang digunakan adalah jurnal elektronik berbahasa Inggris, dapat diakses *full text*, jenis studi eksperimental, *randomized controlled trial* (RCT), *clinical trial*, *comparative study*, *cross-sectional study* dan *retrospective cohort study*, serta tahun terbit jurnal antara 2011-2021. Literatur yang mencantumkan kondisi pasien COVID-19 yang disertai ARDS menurut *Berlin definition* dan derajat keparahan penyakit. Literature mencantumkan kadar IL-6 dalam satuan pg/mL.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Hasil penelitian

Berdasarkan penelusuran literatur yang dilakukan, diperoleh sebanyak 1.145.407 artikel/jurnal yang berkaitan dengan kata kunci yang digunakan. Setelah dilakukan proses seleksi dan telaah didapatkan 11 jurnal yang memenuhi kriteria dan relevan dengan penelitian ini.

### B. Pembahasan

#### Gambaran kadar Interleukin-6 (IL-6) pada derajat keparahan pasien COVID-19

Kadar normal Interleukin-6 dalam serum yakni <10 pg/mL atau berkisar antara 0-7.0 pg/mL.

Interleukin-6 dalam serum akan mengalami peningkatan pada saat terjadi inflamasi (peradangan).

COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 menyerang sistem imun manusia. Setelah menempel virus mulai bereplikasi di epitel mukosa saluran pernafasan. Saat terjadi infeksi virus sistem imun bawaan mengeluarkan interferon dan beberapa sitokin pro-inflamasi sebagai bentuk reaksi terhadap infeksi yang terjadi. Namun pada infeksi SARS-CoV-2 terjadi penundaan pelepasan interferon, interferon berfungsi memperingatkan sel-sel yang tidak terinfeksi untuk mengembangkan proteksi anti-virus. Penundaan tersebut membuat *viral load* cepat berkembang, sehingga pelepasan sitokin inflamasi menjadi tak terkendali, hal ini mengakibatkan peningkatan sejumlah besar sitokin pro-inflamasi seperti diantaranya IL-6. Ekspresi berlebih ini dapat mengakibatkan kerusakan jaringan pada organ-organ yang terinfeksi dan menjadi manifestasi klinik yang buruk bahkan kematian. Penelitian ini mengevaluasi kadar IL-6 pada berbagai tingkat keparahan pasien COVID-19.

Tabel 4. 1 Kadar IL-6 pada pasien COVID-19

Peneliti (Tahun)	Populasi/ Kelompok	Hasil Penelitian (IL-6 dalam pg/mL)	Nilai Signifikansi	No Ref
Guirao <i>et al.</i> , 2020	50 pasien Mild Moderate Severe	Mild = 7,66 ± 4,52** Moderate = 35,48 ± 10,84 Severe = 320,45 ± 220,96	0.001	(9)
Keddie <i>et al.</i> , 2020	100 pasien I = WHO 3 II = WHO 4 & 5 III = WHO 6 & 7	I = 5,9*** II = 16,1 III = 85,4	<0.0001	(8)
Liu <i>et al.</i> , 2020	140 pasien I = Mild case II = Severe case	Ia = 63(58,9%)* Ib = 44 (41,1%) IIa = 32 (97,0%) IIb = 1 (3,0%)	<0.0001	(10)
Zhou <i>et al.</i> , 2020	66 pasien I = kelompok IL-6 <10 pg/mL II = kelompok IL-6 ≥10 pg/MI	I = 1,77 (1,50-6,49) II = 30 (20,50-64,96)	< 0.001	(7)

Berdasarkan hasil temuan yang diperoleh dari berbagai literatur yang digunakan, terbukti bahwa terjadi peningkatan kadar Interleukin-6 pada derajat keparahan pasien COVID-19. Kadar interleukin-6 dapat dijadikan sebagai biomarker penting untuk pemantauan perkembangan penyakit COVID-19.

#### Gambaran kadar Interleukin-6 (IL-6) pada pasien COVID-19 dengan ARDS dan Non-ARDS

*Acute Respiratory Distress Syndrome* atau ARDS merupakan salah satu penyebab utama kematian pada pasien COVID-19. Sebagaimana pembahasan yang telah disampaikan sebelumnya, kadar Interleukin-6 mengalami peningkatan seiring dengan derajat keparahan

yang dialami pasien COVID-19. Kondisi pasien COVID-19 yang mengalami perkembangan ARDS termasuk ke dalam tingkat keparahan tersebut.

Kondisi ARDS pada pasien COVID-19 ditandai dengan adanya badai sitokin. Badai sitokin adalah respon inflamasi yang tidak normal karena produksi sitokin dan kemokin pro-inflamasi secara berlebihan. Peningkatan sitokin dan kemokin menyebabkan infiltrasi berlebihan ke jaringan paru-paru sehingga mengakibatkan cedera paru. Oleh sebab itu, pemantauan kadar IL-6 menjadi salah satu biomarker penting pada pasien COVID-19 dengan ARDS.

Tabel 4. 2 Kadar IL-6 pada pasien COVID-19 dengan ARDS dan Non-ARDS

Peneliti (Tahun)	Populasi/ Kelompok	ARDS (IL-6 (pg/mL))	Non-ARDS (IL-6 (pg/mL))	Nilai signifikansi	No Ref
(Hasegawa et al., 2021)	57 pasien I = 29 COVID-19 Non-ARDS III = 20 ARDS	199.2 (91.2–310)	44.9 (15.8–97.9)	< 0.001	(1)
(Balfanz et al., (2021)	125 pasien I = 59 ARDS II = Non-ARDS	276.4 (105.1; 366.6)	62.1 (33.9;114.3)	0.0001	(6)
(Dreher et al., (2020)	50 pasien I = 24 ARDS II= 26 Non-ARDS	119 (47–338)	10 (0–60)		(11)
(Zingaropoli et al., 2021)	102 pasien I = 60 ARDS II = 42 Non-ARDS	77.9 (33.1–80)	13.9 (2.7–27.5)	<0.0001	(4)
(Galván-Román et al., 2021)	146 pasien I = 44 pasien IMV II = pasien Non-IMV	49,20 (17,28-103,57)	16,08 (6,09-42,03)	<0.001	(5)
(Garcia-Gordillo et al., 2021)	401 pasien I = 142 IMV II = 259 Non-IMV	143 (54-232)	47.3 (19.4-91.8)	0,001	(3)

Tabel 4. 3 Hasil Uji *Independent Sample T Test*

Analisis Statistik	Mean	SD	Signifikansi
COVID-19 ARDS	144,12	83,13	0,01
COVID-19 Non-ARDS	32,38	21,77	

Pasien COVID-19 dengan ARDS merupakan kondisi pasien yang cukup fatal, dengan resiko kematian yang lebih tinggi akibat *Acute Respiratory Distress Syndrome* yang diderita. Berdasarkan studi literatur dan analisis statistik yang dilakukan, diperoleh gambaran kadar Interleukin-6 pada pasien COVID-19 dengan ARDS mengalami peningkatan kadar yang cukup tinggi, yakni hingga 4 kali lipat lebih tinggi jika di bandingkan dengan kelompok COVID-19 tanpa ARDS. Peningkatan kadar yang signifikan ini menjadikan kadar Interleukin-6 sebagai biomarker penting untuk prognosis penyakit serta pemantauan kondisi pada pasien COVID-19.

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan yang dijabarkan di atas maka simpulan dalam penelitian ini adalah Hasil penelitian *literature review* tentang Gambaran Kadar Interleukin-6 pada Pasien COVID-19 dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) diketahui bahwa kadar Interleukin-6 (IL-6) meningkat seiring derajat keparahan penyakit COVID-19. Gambaran kadar Interleukin-6 pada pasien COVID-19 yang mengalami perkembangan penyakit menjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) lebih tinggi 4 kali lipat dari pasien yang



tidak mengalami perkembangan ARDS (Non-ARDS)

#### SARAN

Bagi peneliti selanjutnya, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut

Bagi institusi kesehatan, hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi tambahan mengenai peran Interleukin-6 sebagai biomarker tingkat keparahan

tentang bagaimana peran Interleukin-6 sebagai target terapi pada tingkat keparahan pasien sekaligus biomarker pemantauan terapi pada pasien COVID-19 dengan ARDS.

penyakit. Dengan hasil kajian yang diperoleh, institusi dapat melakukan preventif dalam mencegah terjadinya kematian pasien COVID-19 dengan ARDS.

#### DAFTAR PUSTAKA

Balfanz, P., Hartmann, B., Müller-Wieland, D., Kleines, M., Häckl, D., Kossack, N., *et al.* (2021). Early risk markers for severe clinical course and fatal outcome in German patients with COVID-19. *PLoS ONE*, *16*(1 January), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246182>

Dreher, M., Kersten, A., Bickenbach, J., Balfanz, P., Hartmann, B., Cornelissen, C., *et al.* (2020). The characteristics of 50 hospitalized COVID-19 patients with and without ARDS. *Deutsches Arzteblatt International*, *117*(16), 271–278.

*and Clinical Immunology*, *147*(1), 72–80.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.018>

Garcia-Gordillo, J. A., Camiro-Zúñiga, A., Aguilar-Soto, M., Cuenca, D., Cadena-Fernández, A., Khouri, L. S., *et al.* (2021). COVID-IRS: A novel predictive score for risk of

<https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0271>

Fatoni, A. Z., & Rakhmatullah, R. (2021). Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) pada Pneumonia COVID-19. *Journal of Anaesthesia and Pain*, *2*(1), 11–24. <https://doi.org/10.21776/ub.jap.2021.002.01.02>

Galván-Román, J. M., Rodríguez-García, S. C., Roy-Vallejo, E., Marcos-Jiménez, A., Sánchez-Alonso, S., Fernández-Díaz, C., *et al.* (2021). IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. *Journal of Allergy*

invasive mechanical ventilation in patients with COVID-19. *PLoS ONE*, *16*(4 April), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248357>

Guirao, J. J., Cabrera, C. M., Jiménez, N., Rincón, L., & Urra, J. M. (2020). High serum IL-6 values increase the risk of mortality and the severity of pneumonia in patients diagnosed with

- COVID-19. *Molecular Immunology*, 128(August), 64–68.  
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.10.006>
- Hasegawa, T., Nakagawa, A., Suzuki, K., Yamashita, K., Yamashita, S., Iwanaga, N., *et al.* (2021). Type 1 inflammatory endotype relates to low compliance, lung fibrosis, and severe complications in COVID-19. *Cytokine*, June, 155618.  
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155618>
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, 12, 1–17.  
<https://doi.org/10.3390/v12040372>
- Keddie, S., Ziff, O., Chou, M. K. L., Taylor, R. L., Heslegrave, A., Garr, E., *et al.* (2020). Laboratory biomarkers associated with COVID-19 severity and management. *Clinical Immunology*, 221(August), 108614.  
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108614>
- Lai, C. C., Shih, T. P., Ko, W. C., Tang, H. J., & Hsueh, P. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(3), 105924.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
- Liu, F., Li, L., Xu, M., Wu, J., Luo, D., Zhu, Y. S., *et al.* (2020). Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*, 127(April), 104370.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>
- Santa Cruz A., Mendes-Frias, A., Oliveira, A. I., Dias, L., Matos, A. R., Carvalho, A., *et al.* (2021). Interleukin-6 Is a Biomarker for the Development of Fatal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia. *Frontiers in Immunology*, 12(February), 1–10.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.613422>
- WHO. (2021). *WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard*. Covid19who.Int.  
<https://covid19.who.int/>
- Zhang, C., Wu, Z., Li, J. W., Zhao, H., & Wang, G. Q. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(5).  
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>
- Zhou, J., He, W., Liang, J., Wang, L., Yu, X., Bao, M., & Liu, H. (2020). Association of interleukin-6 level with

morbidity and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Japanese Journal of Infectious Diseases*.  
<https://doi.org/10.7883/yoken.jjid.2020.463>

Zingaropoli, M. A., Nijhawan, P., Carraro, A., Pasculli, P., Zuccalà, P., Perri, V., *et al.*

(2021). Increased sCD163 and sCD14 Plasmatic Levels and Depletion of Peripheral Blood Pro-Inflammatory Monocytes, Myeloid and Plasmacytoid Dendritic Cells in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. *Frontiers in Immunology*, 12(February), 1–12.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.627548>

