



## TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

# INTERLEUKIN-6 DAN POTENSI TERAPI INHIBISI INTERLEUKIN-6 DALAM TATA LAKSANA COVID-19

Fariz Nurwidya<sup>1</sup>, Itsna Arifatuz Zulfiyah<sup>2</sup>, Moulid Hidayat<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUP Persahabatan, Jakarta, Indonesia.

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUP Persahabatan, Jakarta, Indonesia.

<sup>3</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

\*Korespondensi:  
fariz.nurwidya@ui.ac.id

### Abstrak

Infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan disregulasi respons imunitas tubuh yang menimbulkan sekresi sitokin proinflamasi yang berlebihan, menyebabkan kondisi yang disebut sebagai badai sitokin. Badai sitokin ini memiliki peran penting dalam progresi penyakit COVID-19 karena dapat menyebabkan disfungsi multi organ, gangguan koagulasi, dan kematian. Sitokin proinflamasi yang paling banyak mengalami peningkatan selama badai sitokin pada pasien COVID-19 adalah IL-6. Dari pengetahuan ini, peneliti mulai mencari tahu kemungkinan digunakannya terapi inhibisi IL-6 sebagai bagian dari tata laksana COVID-19. Tiga macam terapi inhibisi IL-6 yang sedang diteliti adalah inhibitor reseptor IL-6, antagonis IL-6, dan inhibitor JAK. Ketiga agen terapi inhibisi IL-6 ini terbukti dapat memperbaiki klinis dan mengurangi mortalitas pasien COVID-19 dengan gejala berat. Akan tetapi, pemberian terapi inhibisi IL-6 masih belum memberikan hasil yang konsisten pada pasien COVID-19 yang disertai dengan gejala kritis sehingga pemberian pada kelompok ini harus lebih hati-hati. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas dan keamanan terapi ini harus tetap dilakukan.

**Kata kunci :** Interleukin 6, Badai sitokin, Terapi Inhibisi , COVID-19

## PENDAHULUAN

### PERAN INTERLEUKIN-6 DALAM PATOGENESIS COVID-19

Interleukin-6 atau IL-6 dapat disekresi oleh berbagai sel dalam tubuh, seperti sel dendritik, sel mast, monosit, makrofag, keratinosit, fibroblas, serta limfosit T dan B<sup>5</sup>. IL-6 merupakan sitokin yang berfungsi dalam hematopoiesis dan regulasi proses inflamasi, autoimun, serta respons fase akut. IL-6 memodulasi sistem imunitas tubuh melalui beberapa mekanisme: mengontrol monosit dan diferensiasi monosit menjadi makrofag, memodulasi diferensiasi limfosit B, meningkatkan produksi IgG oleh limfosit B, dan mempromosikan respons Th2 dengan menginhibisi polarisasi Th1<sup>4</sup>. Penelitian eksperimental melaporkan bahwa respons imunitas anti virus dan infeksi menjadi lebih buruk ketika kadar IL-6 ditekan. Penelitian ini juga menyebutkan bahwa IL-6 dapat memodulasi respons imunitas

adaptif oleh limfosit T dan B, menekan inflamasi, menstimulasi perbaikan kerusakan jaringan paru, menginduksi migrasi neutrofil, serta meregulasi peningkatan suhu tubuh, yang berperan penting dalam mekanisme pertahanan tubuh dalam melawan infeksi virus<sup>4,5</sup>.

Disregulasi respons imunitas tubuh pada pasien COVID-19 merupakan kontributor terbesar terhadap morbiditas dan mortalitas pasien. Pasien COVID-19 dengan gejala berat memiliki kadar IL-6 yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien COVID-19 tanpa gejala berat<sup>3,6</sup>. Penelitian lain juga melaporkan bahwa kadar IL-2R, IL-6, dan TNF- $\alpha$  pasien COVID-19 bergejala berat secara signifikan lebih besar dibandingkan pasien bergejala sedang<sup>7</sup>. Autopsi pada pasien COVID-19 yang diperberat oleh ARDS menemukan adanya hipereaktivasi sel T sitotoksik dengan konsentrasi granul sitotoksik yang tinggi. Selain itu, pasien COVID-19 yang kritis juga menunjukkan adanya hipereaktivasi jari imunitas humoral, termasuk IL-6, sebagai mediator



gagal napas, syok, dan disfungsi multiorgan<sup>3</sup>. Hal ini mengindikasikan adanya peran penting badai sitokin pada penurunan kondisi klinis pasien COVID-19. Oleh karena itu, pemeriksaan serial kadar IL-6 dalam darah untuk mengidentifikasi progresi penyakit dan memprediksi kemungkinan gagal napas pasien disarankan untuk segera dilakukan setelah diagnosis COVID-19 dikonfirmasi<sup>6</sup>.

### **Interleukin-6 dan kerusakan multiorgan**

Pada saluran pernapasan bawah, SARS-CoV-2 utamanya menginfeksi epiteliosit alveolus tipe 2, yaitu sel yang tidak berpartisipasi dalam pertukaran udara<sup>4</sup>. Sebagai respons imunitas bawaan, IL-6 akan menstimulasi produksi peptida antimikroba (*antimicrobial peptides/AMP*) dan protein fase akut (*acute phase protein/APP*), seperti protein reaktif-C (*C-reactive protein/CRP*) di hepar melalui aktivasi JAK1 dan JAK2<sup>5</sup>. Setelah menginfeksi epiteliosit, virus dapat masuk dan menginfeksi jaringan di bawahnya atau ditangkap oleh makrofag, sel dendritik, atau neutrofil, yang berakibat pada produksi IL-6 yang lebih banyak dan penyebaran virus yang lebih luas. Pada saat yang sama, epiteliosit yang rusak melepaskan molekul yang mengaktivasi sel imunitas pada mukosa epitel paru, yang merupakan respons imunitas bawaan. Sel dendritik, yang merupakan sel penyaji antigen utama, bermigrasi ke nodus limfatik regional dan memulai respons imunitas adaptif dengan menyajikan antigen virus kepada limfosit T naif<sup>4</sup>.

Jumlah virus SARS-CoV-2 dalam darah berhubungan dengan kadar IL-6 dan derajat kerusakan jaringan paru<sup>5</sup>. Replikasi virus menyebabkan kerusakan organ sekaligus meningkatkan respons imunitas, yang bermanifestasi sebagai ekspresi IL-6 dan sitokin proinflamasi lain yang berlebihan pada kasus yang berat. Mekanisme lain yang menyebabkan badai sitokin selama infeksi virus adalah peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang memungkinkan sel efektor menginfeksi jaringan sehingga sitokin inflamasi diproduksi lebih banyak lagi. Akibat sekresi faktor inflamasi yang persisten, eksudat inflamasi dan eritrosit masuk ke dalam alveolus dan menyebabkan kerusakan paru dan sindroma distress pernapasan akut (*acute respiratory distress syndrome/ARDS*)<sup>4</sup>. Pada proses yang lebih lanjut, hal ini dapat menyebabkan kematian. Sebagaimana beberapa penelitian yang melaporkan bahwa

tingginya kadar IL-6 berhubungan dengan meningkatnya jumlah kematian<sup>3</sup>.

Kebocoran pada pembuluh darah juga memungkinkan virus menyebar ke berbagai jaringan dan organ, seperti ginjal, jantung, paru, dan hepar<sup>4</sup>. Selain karena infiltrasi virus ke dalam organ secara langsung, kerusakan berbagai organ juga dapat terjadi akibat peningkatan sitokin inflamasi, seperti IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-2, IL-17, G-CSF, GM-CSF, CXCL10, CCL2, CCL3, pada badai sitokin. Pasien COVID-19 juga dilaporkan mengalami nekrosis nodus limfatik dan atrofi limpa, yang merupakan salah satu faktor yang berkontribusi dalam terjadinya limfopenia dengan cara menginduksi apoptosis sel limfosit T dan B. Nekrosis nodus limfatik dan atrofi limpa, bersama dengan peningkatan IL-6, juga menyebabkan ekspresi molekul kompleks histokompatibilitas mayor kelas II (*major histocompatibility complex class II/MHC-II*) pada permukaan monosit. Penurunan molekul MHC-II menyebabkan neutrofil menjadi hipereaktif dan produksi sitokin yang semakin tidak terkontrol. Hal ini dapat menyebabkan sistem imunitas pasien COVID-19 menjadi semakin lemah<sup>5</sup>.

### **Interleukin-6 dan koagulasi**

Sitokin pro-inflamasi diyakini memiliki peran penting terhadap aktivasi kaskade koagulasi. Oleh karena itu, peningkatan jumlah sitokin dapat menyebabkan koagulasi yang diinduksi oleh inflamasi. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa IL-1 dan TNF- $\alpha$  memiliki sifat anti koagulasi, sedangkan IL-6 dapat menstimulasi kaskade koagulasi melalui produksi trombin. Trombin berpartisipasi dalam proses koagulasi pada berbagai mekanisme, termasuk pembentukan plak dan peningkatan inflamasi melalui protease-activated receptor-1 (PAR-1). Berbagai mekanisme fisiologis yang meregulasi koagulasi, seperti inhibitor faktor koagulasi dan antitrombin, biasanya mengalami gangguan pada kondisi inflamasi yang berlebihan. Ketidakseimbangan molekul pro-koagulasi dan anti koagulasi ini menyebabkan terjadinya trombosis, koagulasi intravaskular yang difus, dan akhirnya disfungsi berbagai organ<sup>5</sup>.



## POTENSI TERAPI INHIBISI INTERLEUKIN-6 PADA COVID-19

IL-6 merupakan sitokin yang paling berkontribusi dalam terjadinya badai sitokin pada pasien COVID-19. Oleh karena itu, penelitian mulai mencari tahu potensi penggunaan agen yang menghambat kerja IL-6 sebagai pilihan terapi COVID-19, yang berdasarkan cara kerjanya dibedakan menjadi inhibitor reseptor IL-6, antagonis IL-6, dan inhibitor JAK-1/2<sup>8</sup>.

Tocilizumab merupakan antibodi monoklonal yang menghambat jalur sinyal IL-6 dengan berikatan pada reseptor IL-6. Tocilizumab saat ini digunakan sebagai terapi reumatoid arthritis, arteritis sel raksasa, dan arthritis idiopatik juvenil<sup>9</sup>. Sarilumab merupakan antibodi monoklonal yang bekerja sebagai antagonis reseptor IL-6. Sarilumab digunakan sebagai terapi reumatoid arthritis sedang hingga berat yang tidak merespon *disease-modifying antirheumatic drugs*<sup>9</sup>. Siltuximab merupakan antibodi monoklonal yang dapat mencegah penempelan IL-6 dengan reseptornya, dengan menjadi antagonis IL-6 secara langsung. Siltuximab digunakan untuk mengobati penyakit Castleman pada pasien dengan HIV dan HHV-8 negatif<sup>9</sup>. Baricitinib dan Ruxolitinib merupakan antibodi terhadap JAK1 dan JAK2 yang merupakan kinase dominan pada IL-6. Baricitinib dan Ruxolitinib secara berurutan digunakan sebagai terapi mielofibrosis dan reumatoid arthritis<sup>8</sup>.

### Mortalitas

Pemberian terapi inhibisi IL-6 pada pasien COVID-19 secara umum menunjukkan penurunan mortalitas yang signifikan dibandingkan dengan plasebo. Akan tetapi, hasil ini menjadi tidak konsisten apabila mortalitas dianalisis berdasarkan beratnya gejala pasien. Pasien bergejala berat yang diberikan terapi inhibisi IL-6 mengalami penurunan mortalitas dibandingkan plasebo, sedangkan pasien dengan gejala kritis tidak menunjukkan penurunan

mortalitas yang berarti berdasarkan statistik. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa kadar IL-6 lebih tinggi pada pasien dengan gejala kritis dibandingkan dengan pasien dengan gejala berat. Hal ini diduga menyebabkan IL-6 pada pasien kritis tidak cukup dinetralkan sehingga mortalitasnya tidak berkurang. Selain itu, berbagai patofisiologi kompleks lain pada pasien kritis diduga juga memengaruhi mortalitas pada kelompok tersebut. Jika dianalisis dari agen yang dipilih, pemberian inhibitor reseptor IL-6 dan inhibitor JAK menunjukkan penurunan jumlah mortalitas yang cukup menjanjikan, sedangkan antagonis IL-6 tidak menunjukkan penurunan mortalitas yang signifikan dibandingkan dengan plasebo<sup>8</sup>.

### Infeksi sekunder

Infeksi sekunder merupakan efek samping yang paling banyak dilaporkan pada pemberian terapi inhibisi IL-6. Dua belas penelitian yang melibatkan 639 pasien yang mendapatkan terapi inhibisi IL-6 dan 985 pasien kontrol melaporkan bahwa tidak ada perbedaan kejadian infeksi sekunder yang signifikan di antara kedua kelompok. Analisis lebih lanjut membuktikan bahwa kejadian infeksi sekunder pada pasien COVID-19 bergejala berat yang menerima terapi inhibisi IL-6 tidak lebih banyak dibandingkan dengan plasebo. Akan tetapi, hasil yang sebaliknya justru ditemukan pada kelompok pasien dengan gejala kritis. Pada pasien COVID-19 yang bergejala kritis, pemberian terapi inhibisi IL-6 meningkatkan kejadian infeksi sekunder, walaupun tidak dalam jumlah yang berarti menurut statistik. Hal ini diduga disebabkan oleh adanya supresi sistem imunitas pada pasien dengan gejala kritis, yang menyebabkan timbulnya kejadian infeksi sekunder yang lebih banyak dibandingkan dengan kelompok pasien bergejala berat<sup>8</sup>.

### Ventilasi mekanis, admisi ICU, dan perbaikan klinis

Analisis pada tujuh belas penelitian yang



membandingkan kebutuhan ventilasi mekanis antara pasien yang mendapatkan terapi inhibisi IL-6 dan kontrol melaporkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara kebutuhan ventilasi mekanis di antara kedua kelompok. Hasil yang sama juga didapatkan pada admisi ICU. Pemberian terapi inhibisi IL-6 pada COVID-19 tidak menurunkan jumlah pasien yang membutuhkan pelayanan ICU. Akan tetapi, analisis lebih dalam menunjukkan bahwa pemberian inhibitor JAK dapat mengurangi jumlah kebutuhan ICU pada pasien COVID-19 dibandingkan dengan kelompok kontrol. Selain itu, perbaikan klinis juga ditemukan pada 67,6% dari 210 pasien yang menerima terapi inhibisi IL-6. Berbagai penelitian juga melaporkan bahwa pemberian terapi inhibisi IL-6 pada pasien dengan komorbiditas lain, seperti mieloma multipel, anemia sel sabit, dan multipel sklerosis, juga menunjukkan perbaikan klinis yang signifikan<sup>10</sup>.

Di antara berbagai agen terapi inhibisi IL-6, Tocilizumab merupakan obat yang paling banyak diuji sehingga efeknya paling banyak dilaporkan dibandingkan dengan obat lainnya. Tocilizumab dilaporkan dapat menurunkan demam dan gejala badai sitokin berat dalam beberapa hari. Selain itu, pemberian Tocilizumab juga dapat menstabilkan tekanan darah dan perfusi oksigen ke jaringan. Selain itu, pemberian Tocilizumab juga dapat mengatasi gejala neurotoksisitas seperti disgrafia, disorientasi, dan penurunan kesadaran. Dari 15 pasien COVID-19 bergejala sedang hingga berat, 10 di antaranya mengalami perbaikan klinis dalam waktu yang cukup singkat setelah mendapatkan Tocilizumab dengan dosis 80-600 mg. Penelitian lain melaporkan bahwa pemberian Tocilizumab tidak hanya meningkatkan kesintasan dan lama perawatan pasien, namun juga memperbaiki profil biomarker inflamasi seperti CRP<sup>9</sup>.

#### **Efek samping lain**

Pemberian inhibitor reseptor IL-6 dan antagonis IL-6 pada berbagai penelitian melaporkan beberapa efek samping seperti

neutropenia, peningkatan enzim hepar, dan gangguan metabolisme lipid. Akan tetapi, penelitian yang lebih dalam masih terbatas. Oleh karena itu, pemberian agen ini pada pasien dengan gangguan hepar dan ginjal yang berat perlu dihindari.

## **KESIMPULAN**

IL-6 merupakan sitokin yang berperan paling besar terhadap terjadinya badai sitokin pada pasien COVID-19. Badai sitokin ini dapat menyebabkan kerusakan mutiorgan, gagal napas, hingga kematian. Terapi inhibisi IL-6 berpotensi menjadi salah satu tata laksana COVID-19 karena terbukti dapat memperbaiki klinis dan mengurangi mortalitas pasien COVID-19. Akan tetapi, penggunaannya perlu diwaspadai pada pasien dengan gejala kritis. Penelitian lebih lanjut juga harus dilakukan untuk mengidentifikasi kemungkinan efek samping lain yang dapat muncul.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. World Health Organization. Situation reports [Internet]. WHO. 2021 [cited 2021 Feb 26]. Available from: <https://www.who.int/indonesia/news/novel-coronavirus/situation-reports>
2. Quirch M, Lee J, Rehman S. Hazards of the Cytokine Storm and Cytokine-Targeted Therapy in Patients With COVID-19: Review. *J Med Internet Res*. 2020 Aug 13;22(8):e20193.
3. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020 Nov;30(6):1-9.
4. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2020 Jun;53:13-24.
5. Abbasifard M, Khorramdelazad H. The bio-mission of interleukin-6 in the pathogenesis of COVID-19: A brief look at potential therapeutic tactics. *Life Sciences*. 2020 Sep;257:118097.
6. Sun H, Guo P, Zhang L, Wang F. Serum Interleukin-6 Concentrations 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. *Med Sci Monit* [Internet]. 2020 Sep 23 [cited 2021 Feb 26];26. Available from: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/926941>
7. Zhang Y, Chen Y, Meng Z. Immunomodulation for Severe COVID-19 Pneumonia: The State of the Art.



- Front Immunol. 2020 Nov 9;11:577442.
8. Han Q, Guo M, Zheng Y, Zhang Y, De Y, Xu C, et al. Current Evidence of Interleukin-6 Signaling Inhibitors in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2020 Dec 15;11:615972.
  9. Zhou Z, Price CC. Overview on the use of IL-6 agents in the treatment of patients with cytokine release syndrome (CRS) and pneumonitis related to COVID-19 disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2020 Dec 1;29(12):1407-12.
  10. Solis-García del Pozo J, Galindo MF, Nava E, Jordán J. A systematic review on the efficacy and safety of IL-6 modulatory drugs in the treatment of COVID-19 patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2020 Jul;24(13):7584–93.