

# **Literature Review: Hubungan dan Peranan Interleukin-6 (IL-6) pada Penderita COVID-19**

## *(Literature Review: Relationship and Role of Interleukin-6 (IL-6) in COVID-19 Patient)*

Sulista Cindrayani <sup>[1]\*</sup>, Dhika Juliana Sukmana<sup>[2]</sup>, Nurul Hadiatun<sup>[3]</sup>, Aini<sup>[4]</sup>

<sup>[1],[2],[3],[4]</sup> D3 Teknologi Laboratorium Medis, Politeknik Medica Farma Husada Mataram

E-mail: [sulistacindrayani20@gmail.com](mailto:sulistacindrayani20@gmail.com), [dhika.juliana.dj@gmail.com](mailto:dhika.juliana.dj@gmail.com), [nurulhadiatunmnatsir@gmail.com](mailto:nurulhadiatunmnatsir@gmail.com), [ainie.mfh@gmail.com](mailto:ainie.mfh@gmail.com)

### KEYWORDS:

Covid-19, Interleukin-6, Cytokine Storm

### ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 or better known as COVID-19 is an acute respiratory disease caused by Svere Acute Respiratory Syndrome-2 (SARS CoV-2). The purpose of this study was to determine the role and relationship of interleukin-6 (IL-6) in patients with COVID-19. The research method is a Systematic Literature Review (SLR) using electronic articles in English and Indonesian, the year the article was published starting from 2019 with a secondary research design with supporting data with the theme of the study taken, namely with the keywords: COVID-19, interleukin-6, cytokine storm in COVID-19 sufferers. In searching articles with the help of several databases. On average, the results of the 8 research articles used in this literature review show that there is a relationship and role for interleukin-6 (IL-6) in people with COVID-19. In conclusion, IL-6 has a role and relationship to sufferers of COVID-19

### KATA KUNCI:

Covid-19, Interleukin-6, Badai Sitokin

### ABSTRAK

*Coronavirus disease 2019* atau yang lebih dikenal dengan sebutan COVID-19 adalah penyakit saluran pernapasan akut yang disebabkan oleh *Svere Acute Respiratory Syndrome-2* (SARS CoV-2). Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui peranan dan hubungan interleukin-6 (IL-6) pada penderita COVID-19. Metode penelitian ini adalah *Sistematic Literture Review* (SLR) dengan menggunakan artikel elektronik berbahasa inggris dan indonesia tahun terbit artikel mulai dari 2019 dengan rancangan penelitian sekunder dengan data yang mendukung dengan tema kajian yang diambil yaitu dengan kata kunci: COVID-19, interleukin-6, badai sitokin pada penderita COVID-19. Dalam penelusuran artikel dengan bantuan beberapa database. Hasil dari 8 artikel penelitian yang digunakan dalam literature review ini rata-rata menunjukkan bahwa adanya hubungan dan peranan interleukin-6 (IL-6) pada penderita COVID-19. Sebagai kesimpulan, IL-6 memiliki peranan dan hubungan terhadap penderita COVID-19.

## 1. 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).

*World Health Organisation* (WHO) menyatakan COVID-19 sebagai pandemi pada 11 maret 2020 karena telah menginfeksi lebih dari 195 negara dengan 77 juta kasus diseluruh dunia dan lebih 1,7 juta kematian.

Laporan kasus COVID-19 di Indonesia pertama kali ditemukan pada 2 maret 2020 dan hingga 17 September 2021 telah dilaporkan 4.185.144 orang terkonfirmasi positif COVID-19 dan 140.138 kematian ( *Case Fatality Rate* (CFR): 3,4%) dan 3.976.064 pasien yang sembuh (Kemenkes, 2021).

Penyakit pernapasan akut ini disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS CoV-2) berasal dari genus *betacoronavirus*, merupakan genus sama dengan agen penyebab *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syendrome* (MERS). Virus dapat melewati membran mukosa, terutama mukosa nasal dan laring, kemudian

memasuki paru-paru melalui traktus respiratorius dan selanjutnya menuju organ target (Zirui Tay *et al.*, 2019 dan Wang *et al.*, 2021).

Masing-masing individu memiliki gejala-gejala COVID-19 yang berbeda. Pasien dapat menderita gejala seperti demam, batuk kering dan kelelahan yang ringan pada sekitar 80% kasus, tingkat keparahan kasus dapat berkembang menjadi gangguan pernapasan atau gangguan kegagalan pernapasan sehingga kebutuhan akan unit perawatan intensif (ICU) akan meningkat. Tingkat keparahan penyakit dapat terkait dengan usia dan komorbiditas. Tingkat keparahan gejala juga berhubungan dengan durasinya, untuk kasus ringan gejala dapat berlangsung selama 2 minggu sedangkan untuk kasus berat berkisar antara 3 hingga 6 minggu (Callrd dan Perego, 2021).

COVID-19 menimbulkan ancaman yang meningkat bagi manusia dengan tingkat kematian 6,4% (WHO,2020). Infeksi COVID-19 disertai dengan respons inflamasi agresif dengan pelepasan sejumlah besar sitokin pro-inflamasi dengan peristiwa yang dikenal dengan “badai sitokin.” Respon imun pejamu terhadap virus SARS-CoV-2 bersifat hiperaktif yang mengakibatkan reaksi inflamasi yang berlebihan. Beberapa studi menganalisis profil sitokin dari COVID-19 pasien menyarankan bahwa badai sitokin berkolerasi langsung dengan cedera paru, kegagalan multi-organ, dan prognosis yang kurang baik dari COVID-19 yang parah(Gao *et al.*, 2020; Ruan,*et al.*, 2020; Sun *et al.*, 2020).

Sistem kekebalan memiliki mekanisme luar biasa yang mampu merespon berbagai patogen. Respon imun anti-virus yang normal memerlukan aktivasi jalur inflamasi dari sistem imun. Namun, respon menyimpang atau berlebihan dari sistem kekebalan inang dapat menyebabkan penyakit yang parah jika tidak terkendali (Braciale dan Hahn, 2013). Sitokin adalah bagian penting dari proses inflamasi. Sitokin inflamasi ini diproduksi oleh makrofag, endotel, sel – sel imun lainnya, fibroblas, maupun otot lurik (Rocha dan Folco, 2011)

Interleukin-6 (IL-6) juga memiliki beberapa peranan yang 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 melawan infeksi virus (Widya, *et al.*, 2021)

Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peranan dan hubungan IL-6 pada pendeita COVID-19, dan penelitian ini tertarik untuk membuat tinjauan literatur review dari hasil penelitian-penelitian terdahulu. Hasil data yang diperoleh akan digunakan untuk menyimpulkan hubungan dan peranan IL-6 pada penderita COVID-19.

## 2. METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini termasuk jenis penelitian menggunakan model *Sistematic Literatur Review* (SLR). Tujuan penelitian metode ini yakni mensintesis dan meringkas hasil temuan penelitian yang telah ada sebelumnya sesuai dengan tema kajian yang telah diambil. Strategi penelusuran literatur review yang digunakan dengan pencarian artikel elektronik yang merujuk pada penelitian dengan menggunakan kata kunci; COVID-19, IL-6, badai sitokin.

Strategi yang digunakan untuk mencari artikel jurnal menggunakan PICO. Metode PICO digunakan untuk memastikan penelitian yang dicari sesuai dengan pertanyaan klinis. PICO adalah metode pencarian informasi klinis yang merupakan akronim dari 4 komponen yaitu:

TABEL 1.  
POLA KATA KUNCI PICO

No	PICO	Kata Kunci
1	<i>Patient/Population/Problem</i>	Pasein COVID-19
2	<i>Intervention/Prognostic/Factor/Exposure</i>	Hubungan dan peran COVID-19
3	<i>Comparison/Intervention</i>	Derajat Keparahan
4	<i>Outcome</i>	IL-6

Setiap jurnal yang telah dipilih berdasarkan kriteria, dibuat sebuah kesimpulan yang menggambarkan penjelasan tentang hubungan dan peranan IL-6 pada penderita COVID-19. Sebelum penulis membuat kesimpulan dari beberapa hasil literature, penulis akan mengidentifikasi dalam bentuk ringkasan singkat, berupa tabel yang berisi nama penulis, tahun penulisan, sampel, instrumen (alat ukur), dan hasil penelitian. Setelah hasil penulisan dari beberapa literatur sudah dikumpulkan, penulis akan menganalisa hubungan dan peranan IL-6 pada penderita COVID-19 dalam bentuk pembahasan.

TABEL 2.  
KRITERIA INKLUSI PADA LITERATURE

Kriteria	Inklusi
Jangka Waktu	Pencarian artikel yang digunakan terbit pada rentang waktu 2019 ke atas
Bahasa	Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris
Subjek	<b>Mahasiswa</b>
Jenis Artikel	Artikel dalam bentuk <b>abstrak</b> dan <i>full text</i>
Tema isi artikel	Hubungan dan peranan interleukin-6 pada penderita COVID-19

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian *literature review* telah dilakukan dari beberapa artikel nasional dan internasional terkait hubungan dan peranan IL-6 pada penderita COVID-19, di dapatkan sebanyak 8 artikel. Pencarian

artikel menggunakan beberapa kata kunci yaitu “COVID-19, IL-6, dan Badai Sitokin”.

*Coronavirus disease 2019* (COVID-19) adalah infeksi virus yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang menyerang sistem pernapasan manusia. Virus ini menyebar dan menyerang melalui mukosa pernapasan, memicu serangkaian respon imun dan menginduksi sitokin. Sitokin sangat penting dalam mengatur respons imunologis dan inflamasi. Di antara sitokin, IL-6 sangat penting karena efek pleiotropiknya. Interleukin-6 (IL-6), diproduksi secara cepat dan transient sebagai respons terhadap infeksi dan cedera jaringan, berkontribusi pada pertahanan inang melalui stimulasi respons fase akut, hematopoiesis, dan reaksi imun. Interleukin-6 disintesis dalam lesi lokal pada tahap awal inflamasi, lalu bergerak ke hati melalui aliran darah, diikuti oleh induksi cepat berbagai protein fase akut. Interleukin-6 mempromosikan diferensiasi spesifik sel T CD4+ naif, sehingga melakukan fungsi penting dalam menghubungkan respons imun bawaan dengan respons imun didapat (Tanaka T, 2014). Pada dasarnya, sitokin dikategorikan berdasarkan respon fungsionalnya, yaitu sitokin T helper 1 (Th1) yang bertanggung jawab pada infeksi yang menghasilkan respon imun *cell mediated*, dan sitokin T helper 2 (Th2) yang menghasilkan respon imun *antibody mediated*. Sitokin Th1 sebagian besar adalah sitokin antiinflamasi. Sedangkan sitokin Th2 sebagian besar adalah sitokin antiinflamasi. Sitokin proinflamasi berfungsi meningkatkan sistem imun saat antigen terdeteksi atau pada kondisi stres seluler. Sebaliknya, sitokin anti-inflamasi berfungsi meredakan dan memodulasi meningkatnya respon imun agar kembali ke kondisi homeostasis setelah infeksi teratasi. Peningkatan aktivitas sitokin mengeluarkan TNF- $\alpha$  IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-4, IL-6, pada kadar yang tepat meningkatkan imunitas seluler dan imunitas non spesifik. Interleukin-6 merupakan salah satu sitokin proinflamasi di dalam tubuh manusia yang kadarnya meningkat ketika berperan multifungsi dalam penyakit sistem pernapasan, sebagai salah satu protein utama yang menjadi regulator respons imunologi. Interleukin-6 merupakan sitokin *pleiotropic* yang berhubungan dengan terjadinya inflamasi sebagai tanda terjadinya infeksi.

Saat terjadi infeksi, jumlah sitokin IL-6 meningkat sehingga menimbulkan badai sitokin yang berakibat pada disfungsi multiorgan (Kasinathan and Sathar, 2020). Sebuah penelitian menyebutkan bahwa tingginya kadar IL-6 mungkin mencerminkan keparahan peradangan dan lesi paru-paru dan dapat memiliki nilai prediktif pada pasien COVID-19 terkait dengan kadar IL-6 yang merusak organ hingga kematian (Zhou J., 2021 dan Eric A *et al.*, 2020 dan Guzin *et al.*, 2021). IL-6 memiliki dua sifat baik proinflamasi ataupun anti-inflamasi. Oleh karena itu peningkatan jumlah sel-sel peradangan selalu

diiringi dengan peningkatan kadar IL-6 (Sriyanto *et al.*, 2020) Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi yang berperan untuk pertahanan inang terhadap infeksi. Interleukin-6 menunjukkan bahwa salah satu tantangan yang diangkat dalam konteks IL-6 dan penargetannya pada pasien dengan penyakit yang diinduksi SARS-CoV-2 adalah bahwa sitokin ini bukan satu-satunya mediator hiperinflamasi. Molekul lain, seperti tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interferon (IFN)- $\gamma$ , monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 dan II lainnya. Sistem kekebalan memiliki mekanisme yang sangat baik yang mampu merespons berbagai patogen. Respons imun anti-virus yang normal membutuhkan aktivasi jalur inflamasi sistem kekebalan. Namun, respons menyimpang atau berlebihan dari sistem kekebalan inang dapat menyebabkan penyakit parah jika tetap tidak terkendali. Sitokin adalah bagian penting dari proses inflamasi. Sitokin diproduksi oleh beberapa sel imun termasuk makrofag bawaan, sel dendritik, sel pembunuh alami dan limfosit T dan B adaptif. Selama respons imun bawaan terhadap infeksi virus, reseptor pengenalan pola (PRRs) mengenali struktur molekul berbeda yang merupakan ciri khas virus yang menyerang. Struktur molekul yang disebut sebagai Patogen Associated Molecular Patterns (PAMPs) (Amal Majidpoor dan Keywan Mortezaee, 2022 dan Dina Ragab *et al.*, 2020).

Tidak semua orang yang terpapar infeksi SARS-CoV-2 terinfeksi dan tidak semua pasien yang terinfeksi mengembangkan penyakit yang parah. Oleh karena itu, infeksi SARS-CoV-2 dapat dibagi menjadi tiga tahap; tahap 1, masa inkubasi tanpa gejala atau tanpa virus yang terdeteksi; tahap II, periode gejala tidak parah dengan adanya virus; tahap III, tahap gejala pernapasan parah dengan viral load tinggi. Oleh karena itu beberapa data penelitian menunjukkan bahwa dari karakteristik pasien tidak menunjukkan perbedaan antara tingkat keparahan, usia dan jenis kelamin (Shinta Dewi *et al.*, 2021, dan Rostamin A *et al.*, 2020). Jumlah virus SARS-CoV-2 dalam darah berhubungan dengan kadar IL-6 dan derajat kerusakan jaringan paru. Replikasi virus menyebabkan kerusakan organ sekaligus meningkatkan respon imunitas, yang bermanifestasi sebagai ekspresi IL-6 dan sitokin proinflamasi yang berlebihan pada kasus yang berat. Mekanisme lain yang menyebabkan badai sitokin selama infeksi virus adalah peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang memungkinkan sel efektor menginfiltrasi ke jaringan sehingga sitokin inflamasi diproduksi lebih banyak lagi. Akibat sekresi faktor inflamasi yang persisten, eksudat inflamasi dan eritrosit masuk ke dalam alveolus dan pernapasan akut *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (Nurwidya F *et al.*, 2021). 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 (Zhou J *et al.*, 2021).

Banyak sitokin yang berperan dalam patogenesis Sindrom Pernapasan Akut Parah Coronavirus tipe 2 (SARS-CoV-2) terkait penyakit COVID-19, tingkat interleukin-6 (IL-6) yang tinggi dikaitkan dengan kematian dan hasil klinis buruk lainnya pada COVID-19 (Melten *et al.*, 2022). Tiga dari sitokin proinflamasi terpenting dari respons imun bawaan adalah IL-1, TNF- $\alpha$ , dan IL-6. Makrofag jaringan, sel mast, endotel, dan sel epitel adalah sumber utama sitokin ini selama respon bawaan. Badai sitokin terjadi akibat peningkatan akut yang tiba-tiba pada tingkat sirkulasi berbagai sitokin proinflamasi termasuk IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  dan interferon. Peningkatan sitokin ini mengakibatkan masuknya berbagai sel imun seperti makrofag, neutrofil, dan sel T dari sirkulasi ke tempat infeksi dengan efek destruktif pada jaringan manusia akibat destabilisasi interaksi sel endotel ke sel, kerusakan alveolar difus, kegagalan multiorgan, dan akhirnya kematian. Cedera paru-paru adalah salah satu konsekuensi dari badai sitokin yang dapat berkembang menjadi cedera paru akut atau yang lebih parah dari ARDS (Dina Ragab *et al.*, dan Merza *et al.*, 2021). Dari pembahasan di atas menunjukkan bahwa IL-6 dapat menyebabkan beberapa kerusakan pada jaringan paru-paru dan menyebabkan perkembangan infeksi. IL-6 dapat digunakan sebagai indikator faktor keparahan COVID-19, karena peningkatan kadar IL-6 dikaitkan dengan gangguan respon imun yang didapat dan respon inflamasi bawaan tidak terkontrol dapat dikaitkan dengan mekanisme badai sitokin pada COVID-19. Badai sitokin adalah suatu kondisi dimana berbagai molekul aktif imun, seperti kemokin dan sitokin dilepaskan pada konsentrasi yang sangat tinggi dari sistem imun. Pelepasan molekul terkait kekebalan yang melimpah ini berpotensi memicu kegagalan multi organ atau kematian (Biyang Hu *et al.*, 2020).

#### 4. KESIMPULAN

Disarankan untuk melanjutkan penelitian ini terkait dengan peran interleukin-6 sebagai biomarker tingkat keparahan dan hasil penelitian ini dapat digunakan untuk menunjang literature review untuk penelitian lebih lanjut.

Berdasarkan hasil dan pembahasan yang dijabarkan di atas maka simpulan penelitian ini adalah bahwa Terdapat adanya hubungan dan peranan Interleukin-6 dengan pasien penderita COVID-19.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih memuat apresiasi yang diberikan oleh penulis kepada pihak-pihak yang telah berperan dalam penelitian, baik dalam bentuk support dana, konsultan, maupun membantu dalam penelitian ini.

#### REFERENSI

- Aldi, Y., Novelin, F., dan Hdanayani, D. (2015). *Aktivitas beberapa subfraksi herba meniran (phyllanthusniruri Linn.) terhadap aktivitas dan kapasitas fagositosis makrofag*. 5(2), 92-96
- Chaplin, D. D. (2010). Overview of the immune response. *Journal of Allergy dan Clinical Immunology*, 125(2), S345. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.002>
- D'Marco, L., Puchades, M. J., Romero-Parra, M., Gimenez-Civera, E., Soler, M. J., Ortiz, A., dan Gorriz, J. L. (2020). Coronavirus disease 2019 in chronic kidney disease. *Clinical Kidney Journal*, 13(3), 297–306. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa104>
- Gao, S., Rao, J., Kang, Y., Liang, Y., dan Kruse, J. (2020). Mapping county-level mobility pattern changes in the United States in response to COVID-19. *SIGSPATIAL Special*, 12(1), 16–26. <https://doi.org/10.1145/3404820.3404824>
- Hasan, T., Pham, T. N., Nguyen, T. A., Le, H. T. T., Van Le, D., dang, T. T., Van, T. D., Pham, Y. N., Nguyen, H. V., Tran, G. L., Nguyen, V. T. C., Nguyen, T. T., Truong, V. Q., Dao, T. H., Le, C. T., Truong, N. T., Vo, H. T., Le, P. T., Nguyen, T. T., ... Fox, G. J. (2021). Sero-prevalence of sars-cov-2 antibodies in high-risk populations in vietnam. *International Journal of Environmental Research dan Public Health*, 18(12), 1–13. <https://doi.org/10.3390/ijerph18126353>
- Janeway, J., dan Charles, A. (2001). How the immune system works to protect the host from infection: A personal view. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(13), 7461–7468. <https://doi.org/10.1073/pnas.131202998>
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., dan Duan, G. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, dan control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 1–17. <https://doi.org/10.3390/v12040372>
- Jose, R. J., dan Manuel, A. (2020). COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation dan coagulation. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(6), e46–e47. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)
- Kim, D., Lee, J., Yang, J., Kim, J. W., Kim, V. N., Chang, H., Kim, D., Lee, J., Yang, J., Kim, J. W., Kim, V. N., dan Chang, H. (2020). Resource The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*, 181(4), 914-921.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.011>
- Kusmardi, Kumala, S., dan Triana, E. E. (2007). Efek Imunomodulator Ekstrak Daun Ketepeng Cina (Cassia alata L.) terhadap Aktivitas dan Kapasitas Fagositosis Makrofag. *Makara, Kesehatan*, 11(2), 50–53.
- Kusumaningrum, W. (2014). *Peran interleukin 6 dalam menentukan keluaran modified rankin scale pada sirkulasi parsial anterior stroke iskemik akut*.
- Li, G., Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., Pan, P., Wang, W., Hu, D., Liu, X., Zhang, Q., dan Wu, J. (2020). Coronavirus infections dan immune responses. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 424–432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao,

- J., Liu, M., ... Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1199–1207. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001316>
- Liu, Y., Ning, Z., Chen, Y., Guo, M., Liu, Y., Gali, N. K., Sun, L., Duan, Y., Cai, J., Westerdahl, D., Liu, X., Xu, K., Ho, K. fai, Kan, H., Fu, Q., dan Lan, K. (2020). Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*, 582(7813), 557–560. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3>
- Millet, J. K., dan Whittaker, G. R. (2015). *Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism dan pathogenesis*. January. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7189851/pdf/main.pdf>
- Niu, W. H., Wu, F., Cao, W. Y., Wu, Z. G., Chao, Y. C., dan Liang, C. (2021). Network pharmacology for the identification of phytochemicals in traditional Chinese medicine for COVID-19 that may regulate interleukin-6. *Bioscience Reports*, 41(1), 1–16. <https://doi.org/10.1042/BSR20202583>
- Nurwidya, F., Zulfiyah, I. A., dan Hidayat, M. (2021). Tinjauan Pustaka – Literature Review Interleukin-6 dan Potensi Terapi Inhibisi Interleukin-6 Dalam Tata Laksana COVID-19. *Jurnal Kedokteran Unram*, 2021(3), 537–541.
- Ponti, G., Maccaferri, M., Ruini, C., Tomasi, A., dan Ozben, T. (2020). Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 0(0), 389–399. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>
- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., dan Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*, 46(5), 846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
- Sun, N., Wei, L., Shi, S., Jiao, D., Song, R., Ma, L., Wang, H., Wang, C., Wang, Z., You, Y., Liu, S., dan Wang, H. (2020). A qualitative study on the psychological experience of caregivers of COVID-19 patients. *American Journal of Infection Control*, 48(6), 592–598. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.03.018>
- Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., dan Ng, L. F. P. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation dan intervention. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 363–374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
- Wang, C., Wang, Z., Wang, G., Lau, J. Y. N., Zhang, K., & Li, W. (2021). COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 114.