



Aspek Imunitas pada COVID-19

Nugroho Nitiyoso

Departemen Medical PT. Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Gejala COVID-19 sangat bervariasi dari ringan hingga berat. Selain faktor komorbiditas, reaksi imun yang berbeda-beda antar pasien juga menjadi faktor yang memengaruhi berat-ringannya gejala COVID-19. Kenaikan kadar sitokin diduga menjadi faktor yang memperberat gejala COVID-19. Dalam artikel ini, akan dibahas aspek respons imun serta sitokin yang memengaruhi gejala COVID-19, serta beberapa pengobatan imunologi yang sedang diteliti untuk COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, interleukin-6, interleukin-10, sitokin, TNF- α .

ABSTRACT

Symptoms in COVID-19 patients vary widely from mild to severe. In addition to comorbidities, different immune reactions among patients are also a factor that affects the severity of COVID-19 symptoms. The increase in cytokine levels is thought to be a factor that aggravates the symptoms of COVID-19. In this article, we will discuss aspects of the immune response and cytokines that affect the symptoms of COVID-19, as well as some of the immunological treatments currently being studied for COVID-19. **Nugroho Nitiyoso. Immunity Aspects of COVID-19**

Keywords: COVID-19, cytokine, interleukin-6, interleukin-10, TNF- α .

PENDAHULUAN

Pada awal pandemi COVID-19, bervariasinya gejala pasien menjadi misteri bagi para dokter. Menurut CDC (*Centers for Disease Control*), dari semua pasien COVID-19 bergejala, 81% mengalami gejala ringan-sedang (tanpa pneumonia atau pneumonia ringan), 14% mengalami gejala berat (dispnea, hipoksia, atau keterlibatan lebih dari 50% paru pada pencitraan), dan 5% mengalami gejala kritis (gagal napas, syok, gagal fungsi multiorgan).¹ Komorbiditas pasien diketahui secara bermakna berdampak terhadap *outcome* COVID-19.² Selain itu, respons imun pasien juga kemudian diketahui berpengaruh terhadap gejala.³⁻⁵

HUBUNGAN GEJALA COVID-19 DENGAN KADAR SITOKIN

Penelitian pertama yang mengevaluasi hubungan antara gejala COVID-19 dan respons imun, yang diukur dari kadar sitokin, dilakukan oleh Wang (2020) yang mengobservasi 3939 pasien COVID-19; disimpulkan bahwa pada semua pasien COVID-19, baik gejala ringan, sedang, maupun berat, terdapat peningkatan kadar IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , dan IFN- γ .³ Informasi lebih lanjut didapatkan dari

penelitian Kwon (2020) yang menyimpulkan bahwa pada pasien COVID-19 gejala berat, terdapat peningkatan kadar IL-6, IL-10, dan IFN- γ secara bermakna dibandingkan pasien COVID-19 gejala ringan.⁶ Informasi yang lebih rinci didapatkan dari penelitian Nagant (2020)⁴ dan Dhar (2021),⁵ yang memperoleh simpulan serupa, yaitu pada pasien COVID-19 gejala berat, terdapat peningkatan kadar IL-6 dan IL-10 secara bermakna dibandingkan pasien COVID-19 gejala ringan.

PERJALANAN GEJALA DAN SITOKIN PADA COVID-19

Pada pasien COVID-19 gejala berat, biasanya gejala tidak langsung menjadi berat, melainkan diawali dengan gejala ringan, yang perlahan-lahan menjadi berat.⁷ Pada penelitian Wang (2020) disebutkan bahwa pasien yang masuk rumah sakit karena gejala berat, rata-rata masuk pada hari ke-8 sejak gejala muncul.⁸ Di Belgia, pada pasien yang gejalanya terus memberat hingga meninggal, rata-rata kematian terjadi pada hari ke-12 sejak munculnya gejala.⁹

Menariknya, kadar sitokin juga cenderung serupa, pada pasien dengan gejala berat,

kadar sitokin juga tidak langsung meningkat sejak awal, melainkan naik secara perlahan-lahan.¹⁰ Pada pasien COVID-19 gejala ringan, kadar IL-6 meningkat perlahan-lahan sejak hari munculnya gejala hingga mencapai puncak rata-rata pada hari ke-7, kemudian menurun.¹⁰

PENGOBATAN COVID-19 TERKAIT SISTEM IMUN

Setelah diketahui bahwa pada pasien COVID-19 gejala berat ditemukan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi yang bermakna, seperti *interleukin-6*, banyak penelitian yang mengevaluasi efektivitas beberapa pengobatan terkait sistem imun yang mungkin berpotensi memperbaiki gejala. Dalam artikel ini dibahas beberapa pengobatan terkait sistem imun antara lain: *corticosteroid* sistemik, *corticosteroid* inhalasi, IL-6 *inhibitor*, IL-1 *inhibitor*, dan *colchicine*.

CORTICOSTEROID SISTEMIK

Menurut panduan pengobatan COVID-19 dari NIH (*National Institute of Health*) USA, *corticosteroid* sistemik (baik oral maupun parenteral) direkomendasikan penggunaannya pada pasien COVID-19 yang membutuhkan suplementasi



ANALISIS



oksigen, baik bersama remdesivir maupun tanpa kombinasi dengan remdesivir (bila remdesivir tidak tersedia).¹¹ Pada panduan pengobatan COVID-19 di Indonesia, edisi ke-3 (Desember 2020), penggunaan *corticosteroid* direkomendasikan untuk pasien COVID-19 gejala berat.¹²

Menurut panduan pengobatan COVID-19 dari NIH USA, beberapa pilihan dosis ataupun jenis *corticosteroid* yang dapat digunakan, antara lain:¹¹

- *Dexamethasone* 6 mg per hari
- *Prednisone* 40 mg per hari
- *Methylprednisolone* 32 mg per hari
- *Hydrocortisone* 160 mg per hari

CORTICOSTEROID INHALASI

Setelah *corticosteroid* sistemik diketahui bermanfaat untuk memperbaiki *outcome* pasien COVID-19 gejala berat, peneliti mulai menaruh perhatian pada *corticosteroid* inhalasi, yang diduga juga bermanfaat. Beberapa penelitian yang mengevaluasi efektivitas *corticosteroid* inhalasi pada pasien

Tabel 1. Beberapa penelitian penggunaan *corticosteroid* sistemik pada COVID-19

Sumber	Metode	Subjek (n)	Hasil
RECOVERY, 2020 ¹³	<i>Open-label, controlled Trial</i>	2104 (<i>dexamethasone</i>), 4321 (terapi standar)	Mortalitas 28 hari kelompok <i>dexamethasone</i> lebih rendah secara bermakna, (RR 0,83; p<0,001)
REACT, 2020 ¹⁴	<i>Meta-analysis</i>	7 uji klinik: <i>Corticosteroid</i> (n = 678), terapi standar (n = 1,025)	Mortalitas 28 hari kelompok <i>corticosteroid</i> lebih rendah secara bermakna, (p<0,001)
METCOVID, 2020 ¹⁵	<i>Randomized, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial</i>	194 (<i>Methylprednisolone</i>), 199 (<i>Placebo</i>)	Tidak ada perbedaan mortalitas 28 hari pada kedua kelompok (p=0,63).
CODEX, 2020 ¹⁶	<i>Multicenter, randomized, clinical Trial</i>	<i>Dexamethasone</i> (n = 151) dan terapi standar (n = 148)	Jumlah hari pasien hidup atau bebas ventilasi mekanik sampai 28 hari, lebih tinggi secara bermakna pada kelompok <i>dexamethasone</i> (6,6) dibandingkan terapi standar (4) (p=0,04)

Tabel 2. Penelitian penggunaan *corticosteroid* inhalasi pada COVID-19

Sumber	Metode	Subjek (n)	Hasil
Ramakrishnan, 2021 (STOIC) ¹⁷	<i>Open-label, parallel-group, Phase 2, randomized controlled trial</i>	73 (<i>budesonide</i> , 2 x 800 µg, pada 7 hari pertama COVID), 73 terapi standar ; pasien rawat jalan	<i>Primary endpoint</i> (Kunjungan UGD atau rawat inap terkait COVID-19) terjadi pada 1 subjek pada kelompok <i>budesonide</i> dan terjadi pada 10 subjek pada kelompok pengobatan standar (perbedaan proporsi 0,131, p=0,004). Durasi gejala hingga <i>recovery</i> selama 7 hari (median) pada kelompok <i>budesonide</i> dan selama 8 hari (median) pada kelompok pengobatan standar (perbedaan median 1 hari, <i>logrank test</i> p=0,007).
PRINCIPLE, 2021 ¹⁸	<i>Multicenter, Open-label, randomized controlled trial</i>	751 (<i>budesonide</i> , 2 x 800 µg, pada 14 hari pertama COVID), 1028 terapi standar; pasien rawat jalan	Durasi hingga <i>recovery</i> lebih singkat pada kelompok <i>budesonide</i> dibandingkan terapi standar (HR 1,208; 95%CI 1,076 – 1,356)

Tabel 3. Beberapa penelitian penggunaan IL-6 pada COVID-19

Sumber	Metode	Subjek (n)	Hasil
C O V A C T A , 2021 ²⁰	<i>Phase 3, randomized, controlled trial</i>	294 (<i>tocilizumab</i>), 144 (plasebo)	Penggunaan <i>tocilizumab</i> tidak menghasilkan status klinis yang lebih baik secara signifikan atau kematian yang lebih rendah daripada plasebo pada 28 hari
E M P A C T A , 2021 ²¹	<i>Randomized controlled trial</i>	249 (<i>tocilizumab</i>), 128 (terapi standar)	Ventilasi mekanik atau kematian lebih rendah secara bermakna pada kelompok <i>tocilizumab</i> dibandingkan terapi standar (95% CI, 13,3 sampai 27,4)
R E M A P - C A P , 2021 ²²	<i>Randomized controlled trial</i>	353 (<i>tocilizumab</i>), 48 (<i>sarilumab</i>), 402 (terapi standar)	Meningkatkan <i>survival</i> kelompok <i>interleukin-6</i> secara bermakna dibandingkan kontrol; <i>hazard ratio</i> 1,61 (95% <i>credible interval</i> , 1,25 sampai 2,08)
R E C O V E R Y , 2021 ²³	<i>Randomized, controlled, open-label trial</i>	2022 (<i>tocilizumab</i>), 2094 (terapi standar)	Angka mortalitas 28 hari lebih rendah secara bermakna pada kelompok <i>tocilizumab</i> dibandingkan terapi standar (p=0,007)

Tabel 4. Beberapa penelitian penggunaan IL-1 inhibitor pada COVID-19

Sumber	Metode	Subjek (n)	Hasil
Huet, 2020 ²⁵	<i>cohort study</i>	52 (<i>anakinra</i>), 44 (<i>historical control</i>)	Admisi ke ICU, atau ventilasi mekanik, atau kematian, lebih rendah pada kelompok <i>anakinra</i> (p<0,0001)
CORIMUNO-19, 2021 ²⁶	<i>multicenter, open-label, Bayesian randomized clinical trial</i>	59 (<i>anakinra</i>), 57 (terapi standar)	<i>Anakinra</i> tidak memperbaiki <i>outcome</i> pada COVID-19 ringan-sedang.

Tabel 5. Beberapa penelitian penggunaan *colchicine* pada COVID-19

Sumber	Metode	Subjek (n)	Hasil
Lopes, 2020 ²⁷	<i>Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial</i>	36 (<i>colchicine</i>), 36 (plasebo); pasien COVID sedang-berat	<i>Colchicine</i> menurunkan lama rawat inap dan suplementasi oksigen secara bermakna (p=0,003)
C O L C O R O N A , 2021 ²⁸	<i>Randomized, double-blind trial</i>	2235 (<i>colchicine</i>), 2253 (plasebo); pasien COVID rawat jalan	Penggunaan <i>colchicine</i> bermanfaat menurunkan kejadian rawat inap atau mortalitas akibat COVID-19 (p=0,04)
RECOVERY, 2021 ²⁹	<i>Randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial</i>	11162 pasien, diacak ke kelompok <i>colchicine</i> atau <i>placebo</i> .	Mortalitas 28 hari kedua kelompok tidak berbeda bermakna (p=0,6), sehingga <i>Drug Monitoring Committee</i> memutuskan untuk menghentikan rekrutmen subjek.



ANALISIS



COVID-19 dapat dilihat di **Tabel 2**.

Hasil penelitian yang menunjukkan bahwa *corticosteroid* inhalasi dapat bermanfaat untuk memperbaiki *outcome* pasien COVID-19 ini menarik, karena meskipun belum masuk dalam panduan COVID-19 baik di Indonesia maupun di USA, *corticosteroid* inhalasi disimpulkan dapat bermanfaat untuk pasien COVID-19 gejala ringan, sehingga menambah pilihan pengobatan COVID-19 gejala ringan.^{17,18} Hal ini berbeda dengan *corticosteroid* sistemik yang direkomendasikan hanya untuk pasien COVID-19 gejala berat.^{11,12}

INTERLEUKIN-6 (IL-6) INHIBITOR

IL-6 *inhibitor*, misalnya *tocilizumab*, telah direkomendasikan sebagai pengobatan COVID-19 gejala berat di Indonesia,¹² juga direkomendasikan sebagai pengobatan COVID-19 gejala berat (dalam kombinasi dengan *corticosteroid*) oleh panduan pengobatan COVID-19 dari NIH USA.¹⁹ Rekomendasi ini disimpulkan dari hasil beberapa penelitian dalam **Tabel 3**.

Meskipun ada satu uji klinik yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan *outcome* antara kelompok *tocilizumab* vs *placebo* (COVACTA),²⁰ tiga uji klinik berikutnya, yaitu EMPACTA,²¹ REMAP-CAP,²² dan RECOVERY,²³ menyimpulkan

bahwa *tocilizumab* bermanfaat memperbaiki *outcome* pasien COVID-19 gejala berat. IL-6 *inhibitor* (*tocilizumab*) direkomendasikan sebagai pengobatan COVID-19 oleh NIH USA.¹⁹

INTERLEUKIN-1 (IL-1) INHIBITOR

Menurut panduan pengobatan COVID-19 dari NIH USA, *interleukin-1 inhibitor*, misalnya *anakinra*, belum direkomendasikan sebagai pengobatan COVID-19.²⁴ Beberapa penelitian yang mengevaluasi efektivitas IL-1 *inhibitor* pada COVID-19 tampak pada **Tabel 4**.

Meskipun pada tahun 2020, pernah ada penelitian kohort yang menyimpulkan bahwa IL-1 *inhibitor* efektif memperbaiki *outcome* pasien COVID-19,²⁵ tetapi uji klinik (CORIMUNO-19) tahun 2021 menyimpulkan bahwa penggunaan IL-1 *inhibitor* tidak memperbaiki *outcome* pada COVID-19.²⁶

COLCHICINE

Colchicine adalah obat antiinflamasi yang diindikasikan untuk pengobatan *gout arthritis*. Setelah diketahui bahwa pada COVID-19 terjadi peningkatan sitokin pro-inflamasi, banyak peneliti yang tertarik untuk mengevaluasi efektivitas *colchicine* pada COVID-19. Berikut beberapa penelitian yang mengevaluasi efektivitas *colchicine* pada

COVID-19 tampak pada **Tabel 5**.

Bukti efektivitas *colchicine* untuk COVID-19 masih inkonklusif, karena meskipun telah ada uji klinik yang menyimpulkan bahwa *colchicine* efektif memperbaiki *outcome* COVID-19, hasil uji klinik RECOVERY 2021, dengan jumlah pasien paling banyak di antara semua uji klinik *colchicine* pada COVID-19, justru menunjukkan bahwa penggunaan *colchicine* tidak memperbaiki *outcome* pasien COVID-19.²⁷⁻²⁹

SIMPULAN

1. Selain replikasi virus, respons imun yang berlebihan, yang ditandai dengan peningkatan kadar *interleukin-6* serta *interleukin-10*, juga mengakibatkan cedera dan gejala COVID-19 berat.
2. Beberapa penelitian telah mengevaluasi obat terkait sistem imun pada COVID-19, seperti *corticosteroid* sistemik, *corticosteroid* inhalasi, *interleukin-6 inhibitor*, *interleukin-1 inhibitor*, dan *colchicine*.
3. Sampai saat ini, obat antiinflamasi yang telah direkomendasikan oleh panduan COVID-19 di USA dan Indonesia adalah *corticosteroid* sistemik dan *interleukin-6 inhibitor*.

DAFTAR PUSTAKA

1. CDC. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
2. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *Sn Compr Clin Med*. 2020 Jun 25;1-8.
3. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020;108(1):17-41.
4. Nagant C, Ponthieux F, Smet J, Dauby N, Doyen V, Besse-Hammer T, et al. A score combining early detection of cytokines accurately predicts COVID-19 severity and intensive care unit transfer. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2020 Dec;101:342-5.
5. Dhar SK, K V, Damodar S, Gujar S, Das M. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. *Heliyon*. 2021 Feb;7(2):e06155.
6. Kwon J-S, Kim JY, Kim M-C, Park SY, Kim B-N, Bae S, et al. Factors of Severity in Patients with COVID-19: Cytokine/Chemokine Concentrations, Viral Load, and Antibody Responses. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Dec;103(6):2412-8.
7. Lu T, Reis BY. Internet search patterns reveal clinical course of COVID-19 disease progression and pandemic spread across 32 countries. *Npj Digit Med*. 2021 Feb 11;4(1):1-9.
8. Wang J, Zheng X, Chen J. Clinical progression and outcomes of 260 patients with severe COVID-19: an observational study. *Sci Rep*. 2021 Feb 4;11(1):3166.
9. Faes C, Abrams S, Van Beckhoven D, Meyfroidt G, Vlieghe E, Hens N, et al. Time between Symptom Onset, Hospitalisation and Recovery or Death: Statistical Analysis of Belgian COVID-19 Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 17;17(20).
10. Santa Cruz A, Mendes-Frias A, Oliveira AI, Dias L, Matos AR, Carvalho A, et al. Interleukin-6 Is a Biomarker for the Development of Fatal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia. *Front Immunol*. 2021;12:613422.
11. Corticosteroids [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/corticosteroids/>
12. Erlina Burhan. Pedoman Tatalaksana COVID-19. 2020 Dec;
13. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
14. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330.



ANALYSIS



15. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):e373–81.
16. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307.
17. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021 Apr 9 [cited 2021 May 31]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8040526/>
18. Group PC, Yu L-M, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. *medRxiv*. 2021 Apr 12;2021.04.10.21254672.
19. Interleukin-6 Inhibitors [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/>
20. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1503–16.
21. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20–30.
22. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491–502.
23. Group RC, Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2021 Feb 11;2021.02.11.21249258.
24. Interleukin-1 Inhibitors [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/interleukin-1-inhibitors/>
25. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e393–400.
26. Tharaux P-L, Pialoux G, Pavot A, Mariette X, Hermine O, Resche-Rigon M, et al. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):295–304.
27. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, Amaral NB, Menezes PI, Dib SM, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open*. 2021 Feb 1;7(1):e001455.
28. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv*. 2021 Jan 27;2021.01.26.21250494.
29. RECOVERY Trial of COVID Treatments Stops Colchicine Arm [Internet]. *Medscape*. [cited 2021 May 31]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/946978>