

## PENELITIAN

## Hubungan Kadar Interleukin-6 terhadap Luaran Mortalitas dan Hari Rawat serta Hari Penggunaan Oksigenasi Tekanan Positif Pasien COVID-19 di RSUP Dr. Sardjito

**Kusuma Edhi Kuncoro<sup>1</sup>, Sudadi<sup>1</sup>, Djayanti Sari<sup>1</sup>, Calcarina Fitriani Retno Wisudarti<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

\*Corresponden author : Sudadi, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia  
([dsudadi@ugm.ac.id](mailto:dsudadi@ugm.ac.id))

**Article Citation :** Kusuma Edhi Kuncoro, Sudadi, Djayanti Sari, Calcarina Fitriani Retno Wisudarti. Hubungan Kadar Interleukin-6 terhadap Luaran Mortalitas dan Hari Rawat serta Hari Penggunaan Oksigenasi Tekanan Positif Pasien COVID-19 di RSUP Dr. Sardjito. Jurnal Komplikasi Anestesi 9(1)-2021.

### ABSTRAK

**Latar belakang:** COVID-19 adalah penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 dengan manifestasi klinis utama gangguan pernapasan. Pasien dengan gejala berat dan kritis membutuhkan terapi oksigenasi selama perawatan. Interleukin-6 (IL-6) berperan dalam perjalanan penyakit dan berhubungan dengan keparahan klinis COVID-19. IL-6 berpotensi sebagai salah satu parameter pemeriksaan untuk memperkirakan luaran pasien COVID-19.

**Tujuan:** Mengetahui hubungan antara kadar IL-6 terhadap mortalitas, hari rawat dan hari penggunaan oksigenasi tekanan positif pasien COVID-19 di RSUP Dr. Sardjito.

**Metode:** Desain penelitian adalah observasional kohort retrospektif dengan mengambil data sekunder dari rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 yang diperiksa IL-6 serum selama perawatan periode April 2020-Maret 2021 di RSUP Dr. Sardjito. Pengambilan data dilakukan di Instalasi Catatan Medik RSUP Dr. Sardjito. Hubungan variabel IL-6 terhadap luaran diuji dengan metode regresi logistik dan dilanjutkan dengan analisis survival Kaplan-Meier dan Cox regression.

**Hasil:** Didapatkan 302 subjek penelitian dengan rerata usia 55.45 (+ 14.79) tahun, pria 183 (60,6%) dan wanita 119 (39,4%). Subjek dengan IL-6 >80 pg/mL mempunyai risiko kematian lebih tinggi dibandingkan dengan IL-6 <80 (p=0.000, HR=4.68) dengan 87,4% diantaranya membutuhkan bantuan oksigenasi selama dirawat. Subjek dengan IL-6 >80 pg/mL juga secara signifikan memerlukan terapi oksigenasi tekanan positif lebih banyak (p=0.000) dan penggunaan oksigenasi tekanan positif lebih lama yaitu selama 9,36(+5,9) hari dibandingkan kelompok subjek IL-6 <80 6(+2,98) hari (p=0.005). Median lama hari rawat berbeda secara signifikan (p=0.000) antar kelompok subjek IL-6 >80 (25 hari) dibandingkan subjek IL-6 <80 (13 hari).

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan bermakna antara kadar IL-6 >80 pg/mL terhadap peningkatan resiko mortalitas, hari rawat dan penggunaan oksigenasi tekanan positif pasien COVID-19.

**Kata kunci:** COVID-19; IL-6; mortalitas; lama rawat; oksigenasi tekanan positif

## **ABSTRACT**

**Background:** COVID-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus with the main clinical manifestations of respiratory disorders. Patients with severe and critical symptoms require oxygenation therapy during treatment. Interleukin-6 (IL-6) plays a role in the course of the disease and is associated with the clinical severity of COVID-19. IL-6 has the potential as one of the test parameters to estimate the outcome of COVID-19 patients.

**Objective:** To know the relationship between IL-6 levels and the outcome of mortality, length of stay (LOS) and positive pressure oxygenation days of COVID-19 patients during hospitalization at Dr. Sardjito hospital.

**Methods:** The study design was a retrospective observational cohort by taking secondary data from the medical records of hospitalized COVID-19 confirmed patients who were examined for serum IL-6 during April 2020-March 2021 at dr.Sardjito Hospital. Data collection was carried out at the Medical Records Instalation of Dr. Sardjito Hospital. The relationship of the IL-6 variable to the outcome was tested by logistic regression method and further analyzed with Kaplan-Meier and Cox regression analysis of survival.

**Results:** There were 302 research subjects with a mean age of 55.45 (+14.79) years, 183 male (60.6%) and 119 female (39.4%). Subjects with IL-6 >80 pg/mL had a higher risk of death than those with IL-6 <80 ( $p=0.000$ ,  $HR=4.68$ ). As many as 87.4% of the subject required oxygenation therapies during hospitalization. Group of subjects with an IL-6 value >80 was significantly required more positive pressure oxygenation therapy ( $p=0.000$ ) and require longer ( $p=0.005$ ) duration of positive pressure oxygenation (9.36(+5,9) days) compared to the group of subjects with IL-6 <80 (6(+2,98) days). The difference in LOS was significantly different between groups of subjects, with the median LOS for subjects with IL-6 >80 was 25 days, while for subjects with IL-6 <80 was 13 days ( $p= 0.000$ ).

**Conclusion:** There was a significant relationship of IL-6 levels >80 pg/mL with increased risk of mortality, LOS and the requirement of positive pressure oxygenation therapies in COVID-19 patients.

**Keywords :** COVID-19; interleukin-6; length of stay; mortality; positive pressure oxygenation



## PENDAHULUAN

Manifestasi klinis pasien COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), sepsis, hingga syok sepsis. Menurut laporan di China pada kasus COVID-19, dari 55.924 kasus terkonfirmasi, 6,1% berkembang menjadi kasus kritis, 13% parah, dengan sekitar 25% dari total kasus kritis dan parah membutuhkan dukungan ventilasi yang bervariasi dari kebutuhan suplementasi O<sub>2</sub> melalui nasal kanul, NRM, HFNC, ventilasi non invasif dan ventilasi mekanis invasif.<sup>1,2</sup>

Identifikasi pasien COVID-19 yang berisiko tinggi menjadi kritis sedini mungkin adalah hal yang penting untuk diperhatikan, karena tatalaksana pasien yang lebih aktif dapat diberikan sehingga mengurangi angka morbiditas dan mortalitas. Interleukin-6 adalah salah satu mediator utama respon inflamasi dan imun yang dicetuskan oleh suatu infeksi, dan peningkatan kadar IL-6 ditemukan di lebih dari separuh pasien dengan COVID-19.<sup>3</sup> Kadar IL-6 ditemukan meningkat secara signifikan pada pasien dengan insufisiensi pernafasan menunjukkan bahwa IL-6 memiliki peran penting dalam cedera paru akibat infeksi SARS-CoV-2, namun peran IL-6 sebagai prediktor independent keparahan dan mortalitas pada COVID-19 yang dirawat di rumah sakit pasien belum banyak divalidasi<sup>4</sup>.

## METODE

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode studi observasional kohort retrospektif dengan mengambil data sekunder dari rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan RT-PCR swab nasofaring atau tenggorok, berusia >18 tahun yang diperiksa kadar IL-6 serum selama rawat inap di RSUP dr. Sardjito pada April 2020- Maret 2021.

Kriteria eksklusi yaitu memiliki komorbid berupa rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE) dan inflammatory bowel disease (IBD), riwayat pemakaian obat pemblokade reseptor IL-6 (contoh: tocilizumab) sebelum terdiagnosis COVID-19 Data nilai IL-6 serum diperoleh dari pemeriksaan serum darah dengan metode elektrokimia menggunakan alat dari

Laboratorium Klinik RS DR Sardjito. Uji regresi logistik dan analisis survival Kaplan Meier, Cox regression dilakukan menggunakan software IBM SPSS versi 23 untuk mengetahui hubungan kadar IL-6 dengan luaran mortalitas, hari rawat dan hari penggunaan oksigenasi tekanan positif.

## HASIL

Didapatkan data dari 302 pasien yang memenuhi kriteria. Didapatkan proporsi subjek berdasarkan jenis kelamin yaitu pasien pria sebanyak 183 pasien (60,6%) dan wanita 119 (39,4%). Nilai median BMI subjek penelitian adalah 24.49(22.18-27.89). Komorbid yang paling banyak dimiliki oleh subjek penelitian adalah hipertensi, diabetes mellitus dan penyakit kardiovaskular. Data demografi subjek penelitian disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Data demografi subjek penelitian

Parameter	Median (IQR)	Jumlah N= 302(%)
Umur (tahun)	58(46-66)	
BMI	24.49(22.18-27.89)	
Jenis Kelamin (%)		
Pria		183 (60,6%)
Wanita		119 (39,4%)
GCS	15 (15-15)	
TDS (mmHg)	130 (117-142)	
TDD (mmHg)	75.5(70-82)	
HR (x/menit)	92(84-107)	
RR (x/menit)	24(22-28)	
Suhu (C)	36.8(36.4-37.4)	
SpO <sub>2</sub> (%)	97(93-98)	
Komorbid (%)		
Diabetes Mellitus		98 (32,5%)
Hipertensi		124 (41,1%)
Obesitas		40 (13,2%)
Asma		4 (1,3%)
PPOK		2 (0,7%)
CKD		13 (4,3%)
48 (14,9%)		
Peny.Kardiovaskular		
Luaran		
Hidup		183 (62,6%)
Meninggal		119 (37,4%)
Lama Rawat (hari)	12(7-18)	

Kebutuhan bantuan ventilasi maksimal selama dirawat		HFNC	27(5.9%)
NK	98(32,5%)	NIV	16(5.3%)
NRM	46(15,2%)	ETT	77(25.5%)

OR: odds ratio, IQR:

OR: odds ratio, IQR: interquartile range, SD: standard deviation, IL-6: interleukin 6, BMI: body mass index, PPOK: penyakit paru obstruktif kronis, CKD: chronic kidney disease, GCS: Glasgow Coma Scale, NK: nasal canule, NRM: non rebreathing mask, HFNC: high flow nasal canule, NIV: non invasive ventilation, ET: endotracheal tube, TDS: tekanan darah sistolik, TDD: tekanan darah diastolic, HR: heart rate, RR: respiratory rate.

Berdasarkan hasil uji chi square kelompok subjek dengan nilai IL-6 maksimal selama perawatan >80 memiliki luaran mortalitas yang lebih tinggi secara signifikan ( $p=0.000$ ). Dari seluruh subjek penelitian sebanyak 264 (87,4%) diantaranya membutuhkan bantuan oksigenasi maksimal selama dirawat berupa NK 98(32,5%) NRM 46(15,2%) HFNC 27(5.9%) NIV 16(5.3%) ETT 77(25.5%). Bantuan oksigenasi tekanan positif menggunakan HFNC, NIV dan ETT secara signifikan lebih banyak dibutuhkan pada subjek dengan nilai IL-6 >80 ( $p=0.000$ ).

Setelah dilakukan penyesuaian data outlier berdasarkan perhitungan interquartile, dilakukan uji regresi linier dan didapatkan perbedaan bermakna lama hari penggunaan oksigenasi tekanan positif pada kelompok IL-6 <80 6(+2,987) dan >80 sebesar 9,366(+5,90) hari( $p=0.005$ ).

Untuk mengetahui faktor lain yang mungkin berpengaruh terkait luaran mortalitas dilakukan analisa lebih lanjut dengan metode Cox Regression. Analisis diawali dengan melakukan analisis univariat terhadap masing-masing variabel independen dengan variabel dependen. Hasil uji multivariat dengan Cox regression didapatkan variabel umur diatas 65 tahun ( $p=0.023$ , HR=1.580; CI 95%=1.065-2.343), penggunaan oksigenasi tekanan positif ( $p=0.000$ , HR=4.797 CI 95%=2.635-8.734) dan kadar IL-6 >80 pg/mL ( $p=0.037$ , HR=1.719, CI 95%=1.033-2.860) berpengaruh signifikan terhadap terjadinya luaran mortalitas selama perawatan (Tabel 3).

Tabel 2. Kadar IL-6 Serum terhadap Luaran Mortalitas dan Hari Penggunaan Oksigenasi Tekanan Positif

Parameter	Kadar IL-6 (pg/mL)		OR/ B coefficient	CI 95%	p value	
	≤80 (n=177)	>80 (n=125)				
Mortalitas n(%)						
	Hidup	151	38		<b>0.000</b>	
	Meninggal	26	87			
Penggunaan oksigenasi tekanan positif n(%)					<b>0.000</b>	
	Ya	30	90			
	Tidak	147	35			
Hari Penggunaan Oksigenasi Tekanan Positif	mean (± SD)	<b>n=27</b> 6(±2,98)	<b>n=90</b> 9,3 (±5,9)	0.257	1.027-5.706	<b>0.005</b>

SD: standar deviasi; IL-6: interleukin 6; CI: confidence interval, OR: odds ratio, B: beta koefisien regresi, n:

Berdasarkan uji analisis survival kadar IL-6 terhadap mortalitas dengan metode Kaplan Meier pada kelompok IL-6 <80 didapatkan data median time survival 33 hari, sedangkan pada kelompok IL-6 >80 adalah 12 hari ( $p=0.000$ ) (Gambar 1).

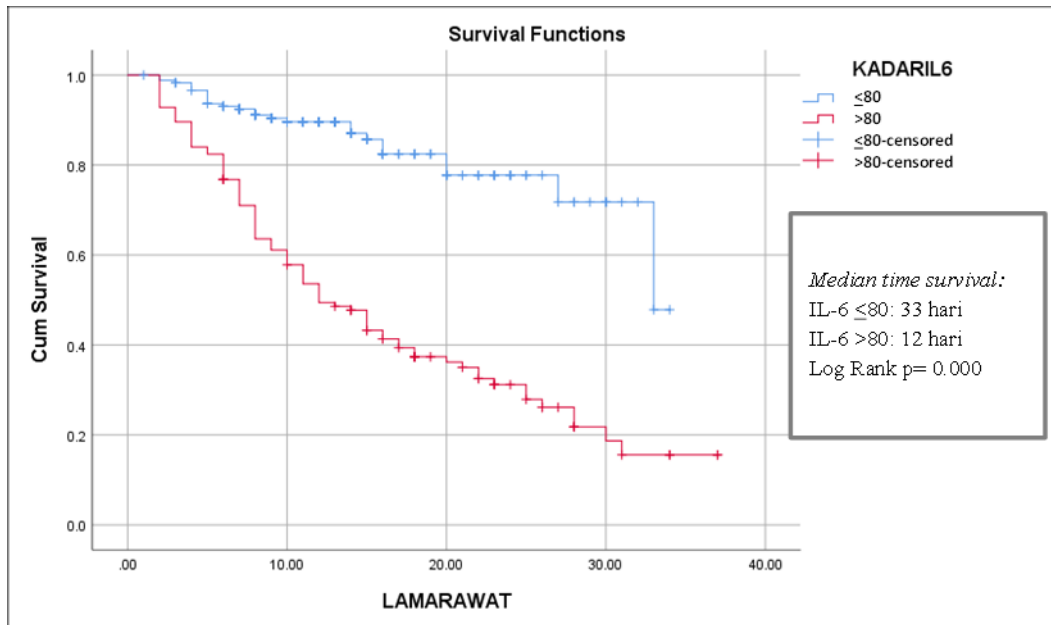
Sedangkan hubungan kadar IL-6 terhadap hari rawat pada kelompok IL-6 ≤80 didapatkan hasil median hari rawat adalah 13 hari, sedangkan pada kelompok IL-6 >80 adalah 25 hari ( $p=0.000$ ) (Gambar 2).

Tabel 3 Uji Cox Regression PH Model Variabel Terhadap Mortalitas

Parameter		Univariate			Multivariat		
		B coefficient	HR (95% CI)	p value	B coefficient	HR (95% CI)	p value
Jenis Kelamin (%)	Pria	-0.222	0.801(0.545-1.177)	0.259			
	Wanita						
Umur (tahun)	≥65	0.525	1.691(1.158-2.469)	<b>0.007</b>	0.457	1.580(1.065-2.343)	<b>0.023*</b>
	<65						
BMI	≥30	-0.181	0.835(0.469-1.489)	0.540			
	<30						
GCS	<13	1.318	3.738(2.188-6.389)	<b>0.000</b>	0.446	1.563(0.855-2.856)	0.147
	14-15						
TDS(mmHg)	≤90	0.457	1.579(0.380-6.565)	0.530			
	>90						
TDD(mmHg)	≤60	0.900	1.094(0.445-2.688)	0.845			
	>60						
HR(x/menit)	≥100	0.753	2.124(1.466-3.078)	<b>0.000</b>	0.530	0.948(0.633-1.421)	0.796
	<100						
RR(x/menit)	≥30	1.184	3.267(2.243-4.758)	<b>0.000</b>	0.399	1.490(0.960-2.314)	0.076
	< 30						
Suhu(°C)	≥38	0.889	2.433(1.625-3.642)	<b>0.000</b>	0.401	1.494(0.928-2.404)	0.098
	<38						
SpO2(%)	<93	1.069	2.911(2.006-4.226)	<b>0.000</b>	0.298	1.347(0.865-2.097)	0.188
	≥93						
Komorbid (Ya/Tidak)	Diabetes Mellitus	0.438	1.550(1.067-2.250)	<b>0.021</b>	0.048	1.049(0.707-1.556)	0.813
	Hipertensi	0.018	1.018(0.699-1.483)	0.925			
	Obese	-0.174	0.840(0.471-1.499)	0.556			
	Asma	-0.221	0.802(0.112-5.752)	0.826			
	PPOK	-0.125	0.882(0.123-6.335)	0.901			
	CKD	0.492	1.636(0.826-3.239)	<b>0.158</b>	0.554	1.740(0.857-3.532)	0.126
	Peny.Kardiovaskular	-0.202	0.817(0.481-1.389)	0.456			
Oksigenasi Tekanan Positif HFNC/NIV/ET	Ya	2.130	8.184(5.013-14.122)	<b>0.000</b>	1.568	4.797(2.635-8.734)	<b>0.000*</b>
	Tidak						
Kadar IL-6 (pg/mL)	>80	1.532	4.628(2.983-7.181)	<b>0.000</b>	0.542	1.719(1.033-2.860)	<b>0.037*</b>
	≤80						

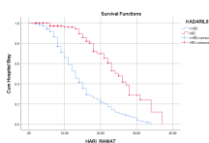
\*HR: hazard ratio, B coefficient: beta coefficient, SD: standard deviation, IL-6: interleukin 6, BMI: body mass index, PPOK: penyakit paru obstruktif kronis, CKD: chronic kidney disease, GCS: Glasgow Coma Scale, HFNC: high flow nasal canule, NIV: non invasive ventilation, ET: endotracheal tube, TDS: tekanan darah sistolik, TDD: tekanan darah diastolic, HR: heart rate, RR: respiratory rate





Gambar 2. Grafik Analisis Survival Kaplan-Meier IL-6 terhadap Mortalitas

Median hari rawat  
 IL-6 ≤80: 13 hari  
 IL-6 >80: 25 hari  
 Log Rank p= 0.000



Gambar 1 Grafik Analisis Survival Kaplan-Meier IL-6 terhadap Hari Rawat

## DISKUSI

Pada penelitian ini proporsi subjek berdasarkan jenis kelamin yaitu pasien pria sebanyak 183 pasien (60,6%) dan wanita 119 (39,4%). Sementara laporan kohort dari Spanyol 63,3% pria dan 37,7% wanita sedangkan di China menemukan 45,6% pria dan 54,4% wanita dari subjek pasien COVID-19 yang diteliti.<sup>4,5</sup>

Berdasarkan hasil analisis statistik kelompok subjek dengan nilai IL-6 maksimal selama perawatan

>80 memiliki luaran mortalitas yang lebih tinggi secara signifikan ( $p=0.000$ ). Hasil ini mendukung hasil studi di China yang menyimpulkan kadar IL-6 yang tinggi menjadi faktor risiko perkembangan penyakit dan menjadi prediktor kuat mortalitas di rumah sakit pasien COVID-19.<sup>3,6</sup> Pada subjek dengan kadar IL-6 >80 pg/mL menunjukkan median hari kadar maksimal IL-6 selama perawatan sejak onset gejala adalah 9 (+5,5) hari. Hal tersebut mirip dengan temuan studi oleh Santa Cruz et.al yang menemukan



kadar IL-6 yang tinggi hingga mencapai kadar maksimum sekitar hari ke-7 dan ke-10 setelah timbulnya gejala.<sup>3</sup>

Dari seluruh subjek penelitian sebanyak 264 (87,4%) diantaranya membutuhkan bantuan oksigenasi. Bantuan oksigenasi tekanan positif menggunakan HFNC, NIV dan ETT secara signifikan ( $p=0.000$ ) lebih banyak dibutuhkan pada subjek dengan nilai IL-6  $>80$ . Temuan ini mendukung laporan yang dilakukan oleh Herold et.al yang menyimpulkan peningkatan IL-6 merupakan prediktor kebutuhan ventilasi mekanik.<sup>7</sup> Pada subjek yang menggunakan oksigenasi tekanan positif selama perawatan didapatkan perbedaan bermakna lama hari penggunaan oksigenasi tekanan positif pada kelompok IL-6  $<80$  ( $+2,987$ ) dan  $>80$  sebesar  $9,366(+5,90)$  hari ( $p=0.005$ ). Mekanisme patologis akibat virus SARS-Cov2 yang mengikat sel epitel alveolar selanjutnya mengaktifkan respon imun bawaan dan adaptif dan menginduksi pelepasan sejumlah besar sitokin, termasuk IL-6. Aktivitas faktor-faktor proinflamasi ini menyebabkan permeabilitas vaskular meningkat, diikuti oleh masuknya sejumlah besar cairan dan sejumlah besar sel darah ke dalam alveoli, yang mengakibatkan dispnea atau kondisi ARDS.<sup>8</sup> Hal tersebut didukung oleh pemeriksaan post-mortem COVID-19 dimana ditemukan edema alveolar ekstensif dengan makrofag dan infiltrasi monosit ke paru-paru dan penurunan Sel CD4+ dan CD8+ dan peningkatan sel Th-17, yang berhubungan dengan kadar IL-6 yang tinggi.<sup>9</sup> Hasil uji multivariat dengan Cox regression menunjukkan selain kadar IL-6  $>80$  pg/mL ( $p=0.037$  HR=1.719 CI 95%=1.033-2.860), variabel umur diatas 65 tahun ( $p=0.023$  HR=1.580 CI 95%=1.065-2.343) dan penggunaan oksigenasi tekanan positif ( $p=0.000$  HR=4.797 CI 95%=2.635-8.734) berpengaruh signifikan terhadap terjadinya luaran mortalitas selama perawatan.

Berdasarkan analisis dengan metode Kaplan Meier pada kelompok IL-6  $<80$  didapatkan data median time survival 33 hari dan median hari rawat 13 hari, sedangkan pada kelompok IL-6  $>80$  adalah median time survival 12 hari dan median hari rawat adalah 25 hari ( $p=0.000$ ). Studi di Amerika melaporkan analisis survival yang serupa dimana terdapat perbedaan bermakna berupa penurunan

survival subjek dengan IL-6  $>70$  pg/mL.<sup>10</sup> Sedangkan menurut studi oleh Liu et.al tidak didapatkan perbedaan bermakna hari rawat pada kelompok yang mengalami peningkatan kadar IL-6 dibanding normal.<sup>6</sup> Pada pasien COVID-19 terdapat beberapa kriteria pemulangan yang berpengaruh terhadap hari rawat. Pasien dapat dipulangkan dari perawatan di rumah sakit, bila memenuhi kriteria selesai isolasi dan memenuhi kriteria klinis yaitu hasil assesmen klinis menyeluruh termasuk diantaranya gambaran radiologis menunjukkan perbaikan, pemeriksaan darah menunjukkan perbaikan, yang dilakukan oleh dokter yang merawat menyatakan pasien diperbolehkan untuk pulang. Tidak ada tindakan/perawatan yang dibutuhkan oleh pasien, baik terkait sakit COVID-19 ataupun masalah kesehatan lain yang dialami pasien.<sup>11</sup>

Penelitian ini mempunyai keterbatasan antara lain tidak dilakukan analisis mengenai ekskalasi penggunaan oksigenasi tekanan positif selama subjek dirawat. Kemungkinan ketidaklengkapan data mengenai faktor eksklusi yang tidak diperiksa dalam riwayat pasien. Selain itu terdapat kemungkinan beberapa pasien mengalami infeksi sekunder, yang mungkin menjadi perancu. Kemudian pemeriksaan IL-6 selama perawatan juga tidak diambil secara serial berdasarkan protokol waktu dan jumlah pemeriksaan laboratorium yang sama pada tiap pasien, sehingga tidak dapat dilakukan analisis pengaruh dan waktu perubahan angka IL-6 selama perawatan.

## KESIMPULAN

Terdapat hubungan bermakna pada subjek dengan IL-6 serum  $>80$  pg/mL terhadap peningkatan luaran mortalitas dan penggunaan oksigenasi tekanan positif pada subjek terkonfirmasi COVID-19 ( $p=0.000$ ). Hari penggunaan oksigenasi tekanan positif ( $p=0.005$ ) dan hari rawat ( $p=0.000$ ) berbeda bermakna antar subjek dengan IL-6  $<80$  dan  $>80$ . Terdapat perbedaan median survival time luaran mortalitas yang bermakna ( $p=0.000$ ) pada pasien dengan IL-6  $>80$  (12 hari) dibandingkan subjek IL-6  $<80$  pg/mL (33 hari).

## Saran

Pengukuran IL-6 secara serial diharapkan dapat membantu mengidentifikasi pasien yang berpotensi

memiliki luaran yang buruk dan dapat membantu untuk membuat keputusan klinis dalam mengelola pasien dengan COVID-19. Penelitian lanjutan dengan rancangan prospektif menggunakan protokol pemeriksaan IL-6 yang sama pada pada masing-masing subjek.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. J Zhang J, Hao Y, Ou W, Ming F, Liang G, Qian Y, et al. Serum interleukin - 6 is an indicator for severity in 901 patients with SARS - CoV - 2 infection: a cohort study. *J Transl Med* [Internet]. 2020;1-8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02571-x>
2. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(16):1574-81.
3. 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(February):1-10.
4. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-9.
5. Laguna-Goya R, Utrero-Rico A, Talayero P, Lasa-Lazaro M, Ramirez-Fernandez A, Naranjo L, et al. IL-6-based mortality risk model for hospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):799-807.e9.
6. Liu Z, Li J, Chen D, Gao R, Zeng W, Chen S, et al. Dynamic Interleukin-6 Level Changes as a Prognostic Indicator in Patients With COVID-19. 2020;11(July):1-11.
7. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020;146(1):128-136.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.008>
8. Knudsen L, Ochs M. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components. *Histochem Cell Biol* [Internet]. 2018;150(6):661-76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00418-018-1747-9>
9. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(feb 25):420-2. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
10. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(10):1636-43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>
11. Kemenkes. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Covid-19 Revisi 5. Vol. 4, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2019. 1-214 p.