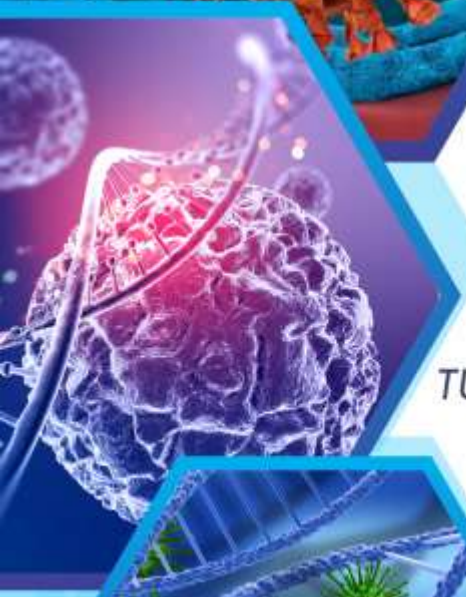
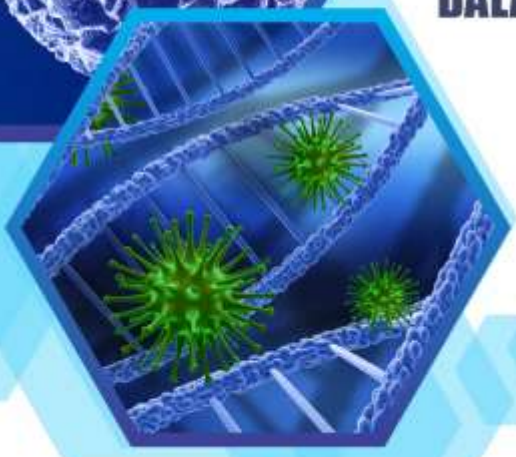






GENOMIK SITOKIN:

PERAN INTERLEUKIN-6 DAN TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA

DALAM RESPONS IMUN TERHADAP

COVID 19

Prof. Dr., Reviono, dr., Sp.P (K)
Dr. Hendrastutik Apriningsih, dr., Sp.P (K), M.Kes
Betty Suryawati, dr,M.Biomed Sci, Ph.D, Sp.MK
Dr. Yulia Sari, S.Si., M.Si
Naelin Nikmah, dr.
Anggara Surya Baskara, dr.

GENOMIK SITOKIN: PERAN INTERLEUKIN-6 DAN TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA DALAM RESPONS IMUN TERHADAP COVID-19

Prof. Dr., Reviono, dr., Sp.P (K)
Dr. Hendrastutik Apriningsih, dr., Sp.P (K), M.Kes
Betty Suryawati, dr,M.Biomed Sci, Ph.D, Sp.MK
Dr. Yulia Sari, S.Si., M.Si
Naelin Nikmah, dr.
Anggara Surya Baskara, dr.

Tahta Media Group

UU No 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Pelindungan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

i. penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
ii. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
iii. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
iv. penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

GENOMIK SITOKIN: PERAN INTERLEUKIN-6 DAN TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA DALAM RESPONS IMUN TERHADAP COVID-19

Penulis:
Prof. Dr., Reviono, dr., Sp.P (K)
Dr. Hendrastutik Apriningsih, dr., Sp.P (K), M.Kes
Betty Suryawati, dr,M.Biomed Sci, Ph.D, Sp.MK
Dr. Yulia Sari, S.Si., M.Si
Naelin Nikmah, dr.
Anggara Surya Baskara, dr.

Desain Cover:
Tahta Media

Editor:
Tahta Media

Proofreader:
Tahta Media

Ukuran:
vii, 80, Uk: 15,5 x 23 cm

ISBN : 978-623-147-744-6

Cetakan Pertama:
Februari 2025

Hak Cipta 2025, Pada Penulis

Isi diluar tanggung jawab percetakan

Copyright © 2025 by Tahta Media Group
All Right Reserved

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit.

PENERBIT TAHTA MEDIA GROUP
(Grup Penerbitan CV TAHTA MEDIA GROUP)
Anggota IKAPI (216/JTE/2021)

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan buku referensi dengan judul "Genomik Sitokin: Peran Interleukin-6 Dan Tumor Necrosis Factor-Alpha Dalam Respons Imun Terhadap Covid-19". Buku referensi ini disusun dalam rangka memperkaya literatur dibidang kesehatan khususnya topik penyakit infeksi. Buku ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai peran genomik/polimorfisme genetik terhadap perkembangan klinis penyakit COVID-19, selain itu dapat membantu petugas kesehatan dalam upaya pencegahan dan tatalaksana penyakit secara komprehensif.

COVID-19 menjadi masalah kesehatan utama di dunia yang menyebabkan penyakit pernapasan akut berat pada manusia, menyebar dengan cepat ke seluruh dunia sejak identifikasi pertama di Wuhan, Cina, Desember 2019. Latar belakang predisposisi genetik dapat menjadi alasan kerentanan mengalami penyakit individual dan derajat klinis penyakit. Terbentuknya strategi pencegahan dan/atau terapi baru COVID-19 difasilitasi oleh identifikasi sistematik jalur genetik manusia dan polimorfisme *deoxyribonucleic acid* yang memodulasi risiko infeksi dan keparahan penyakit. Buku referensi ini membahas salah satu nya mengenai peran genomik terhadap perjalanan dan derajat klinis penyakit COVID-19.

Penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu dan berkontribusi dalam proses penyusunan buku ini. Apresiasi juga kami sampaikan kepada para praktisi dan ilmuwan yang telah berbagi ilmu dan memberikan banyak literasi sehingga materi yang tertulis pada buku ini menjadi lebih lengkap dan aplikatif. Penulis menyadari, ilmu pengetahuan dan teknologi khususnya bidang kesehatan akan terus berkembang seiring dengan berjalannya waktu, oleh karena itu penulis dangat terbuka terhadap saran, masukan, dan kritik yang membangun guna menyempurnakan isi dalam buku ini dimasa mendatang. Harapan penulis, buku ini mampu menjadi panduan yang bermanfaat serta dapat mendorong para klinisi dan akademisi dalam pengembangan upaya promotif-preventif, deteksi dini, diagnosis, tatalaksana, berbagai penyakit infeksi seperti COVID-

19 ataupun infeksi lain yang sedang menjadi pandemi maupun endemi.

Akhir kata, semoga buku referensi ini dapat memberikan kontribusi yang maksimal untuk para pembaca serta dapat menjadi inspirasi untuk terus berkembang/ber-inovasi dalam mengatasi tantangan kesehatan masyarakat yang semakin kompleks.

Surakarta, Februari 2025

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR iv
DAFTAR ISI vi
BAB I EPIDEMIOLOGI COVID-19 1
BAB II CORONA VIRUS DISEASE 2019 3
BAB III KLASIFIKASI KASUS COVID-19 DI INDONESIA 5
BAB IV VIROLOGI SARS COV2 8
BAB V PATOGENESIS 10
A. Proses Internalisasi SARS-CoV2 ke dalam sel *host* 10
B. Mekanisme Infeksi SARS-CoV-2 11
C. Peran Interleukin-6 dan Tumor Necrosis Factor alpha pada COVID-19 14
D. *Acute Respiratory Distress Syndrome* pada COVID-19 16
BAB VI FAKTOR RISIKO YANG BERHUBUNGAN DENGAN DERAJAT KLINIS COVID-19 20
A. Inflamasi Kronik 20
B. Obesitas 20
C. Kebiasaan Merokok 21
D. Usia 21
E. Penyakit Komorbid 22
F. Varian SARS-CoV-2 24
BAB VII PENEGAKAN DIAGNOSIS 25
A. Anamnesis 25
B. Pemeriksaan Fisik 26
C. Pemeriksaan Penunjang 27
BAB VIII DERAJAT KEPARAHAN 31

BAB IX TATALAKSANA COVID-19 34
BAB X KOMPLIKASI COVID-19 40
A. Komplikasi Sistem Respiratorik 40
B. Komplikasi Sistem Kardiovaskuler dan Koagulasi 46
C. Komplikasi pada Otak dan Sistem Saraf 47
D. Komplikasi Sistem Organ Lain: Ginjal, Hepar, Kulit 47
BAB XI ANALISIS GENOMIK IL-6 DAN TNF-A PADA COVID 19 49
A. Polimorfisme Gen 49
B. Peran Polimorfisme Gen pada Derajat Klinis COVID-19 55
RINGKASAN 61
DAFTAR PUSTAKA 63
PROFIL PENULIS 78

BAB I
EPIDEMIOLOGI COVID-19

Coronavirus disease 2019 (COVID-2019) yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 menyebabkan adanya peningkatan rawat inap dengan pneumonia, bahkan sampai kegagalan multiorgan, secara mendadak di seluruh dunia. Pandemi pneumonia COVID-19 pertama ditemukan dari kluster kasus pneumonia yang terjadi di sebuah pasar di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China. Pasien yang pertama kali menunjukkan gejala dilaporkan pada 1 Desember 2019 dan terjadi transmisi *person-to-person* secara cepat sehingga diumumkan sebagai pandemi oleh WHO pada Maret 2020.

Kasus infeksi virus SARS-CoV-2 di Indonesia ditemukan pertama kali pada tanggal 2 Maret 2020 dengan jumlah sebanyak dua kasus dan terus bertambah. Badan penanggulangan COVID-19 di Indonesia melaporkan sebanyak 6.736.787 kasus terkonfirmasi COVID-19 di Indonesia hingga 3 Maret 2023, dengan kasus aktif sebanyak 3.530, total kasus meninggal sebanyak 160.925, dan kasus sembuh sebanyak 6.572.223 orang. Kasus COVID-19 terkonfirmasi yang tercatat di Indonesia sebanyak 758.390.564, dengan 6.859.093 kasus meninggal. Kasus tercatat merupakan data yang terlaporkan baik kedalam sistem nasional ataupun WHO, dan masih terdapat kemungkinan adanya perbedaan dengan situasi nyata infeksi global yang disebabkan penurunan jumlah pemeriksaan sampel terkait COVID-19 dan keterlambatan pelaporan jumlah kasus.

World health organization saat ini menerapkan pelaporan kasus COVID-19 menjadi sistem pelaporan dengan interval 28 hari untuk membantu pencatatan kasus yang terlambat dilaporkan, melihat fluktuasi kasus, dan menyediakan gambaran yang jelas terkait percepatan atau perlambatan pandemic COVID-19 secara global. Regional asia tenggara melaporkan sebanyak 11.000 kasus baru ditemukan selama 28 hari, terhitung sejak 30 Januari 2023 hingga 26 Februari 2023. Indonesia memiliki jumlah kasus

BAB II
CORONA VIRUS DISEASE 2019

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi paru dengan kasus pertama terjadi pada 31 Desember 2019 di Wuhan, Tiongkok. Penyebab dari penyakit ini adalah infeksi *coronavirus* yang awalnya dikenal dengan nama 2019 *novel coronavirus* (2019-nCoV). *World health organization* kemudian mengubah nama virus tersebut menjadi akibat *severe acute respiratory syndrome virus-2* (SARS-CoV-2) pada tanggal 11 Februari 2020. *Severe acute respiratory syndrome virus-2* merupakan virus *single-stranded* RNA dan berasal dari keluarga *coronaviridae*.

Definisi lain pada kasus COVID-19 meliputi *discarded* COVID-19 dan kasus kontak erat. *Discarded* COVID-19 adalah kasus suspek atau kontak erat dengan hasil pemeriksaan *nucleic acid amplification test* (NAAT) 2 kali negatif; atau dengan hasil pemeriksaan *rapid diagnostic test antigen* (RDT-Ag) 1 kali negatif diikuti dengan hasil NAAT 1 kali negatif; atau dengan hasil RDT-Ag 2 kali negatif; atau hasil pemeriksaan RDT-Ag 1 kali positif diikuti dengan NAAT 1 kali negatif pada orang tidak bergejala, bukan merupakan kontak erat. Kontak erat pada COVID-19 adalah apabila seseorang memiliki riwayat kontak tatap muka/berdekatan dengan dengan kasus terkonfirmasi dalam radius satu meter selama setidaknya 15 menit, atau riwayat adanya sentuhan fisik dengan pasien kasus terkonfirmasi; atau orang yang memeberikan perawatan langsung terhadap kasus konfirmasi tanpa menggunakan alat pelindung diri yang sesuai dengan standar.

Transmisi infeksi melalui rute *person to person* terjadi melalui droplet dan aerosol pasien pneumonia COVID-19. Keberadaan virus telah dikonfirmasi pasa sputum, swab faring, dan feses. Rerata masa inkubasi COVID-19 adalah 5,2 hari dengan sebagian besar pasien akan menunjukkan

BAB III
KLASIFIKASI KASUS COVID-19 DI INDONESIA

Indonesia mengklasifikasikan COVID-19 menurut definisi kasus temuan dan derajat keparahan penyakit. Klasifikasi kasus COVID-19 di Indonesia meliputi kasus suspek, kasus *probable*, dan kasus konfirmasi. Tabel 1 menjelaskan pembagian klasifikasi berdasarkan kriteria klinis, epidemiologis dan pemeriksaan penunjang.

BAB IV
VIROLOGI SARS COV2

Coronavirus adalah virus berkapsul dengan *positive-sense single-stranded Ribonucleid acid* (RNA) genom (26-32 kilobase/kb), partikel berbentuk bulat atau elips, sering pleimorfik dengan diameter 50-200m. Virus SARS-CoV-2 masuk ke dalam famili *Coronaviridae* dan genus *Betacoronavirus* yang merupakan virus RNA rantai tunggal positif dan memiliki *envelope*. Virus SARS-CoV-2 memiliki diameter 60 nm hingga 140 nm dengan ujung berupa *spike* berukuran 9 nm hingga 12 nm.

Genom virus SARS-CoV-2 terdiri dari 14 *open reading frames* (ORFs) dimana dua pertiganya mengkode 16 protein nonstruktural (NSP 1–16) yang menyusun kompleks replikasi dan transkripsi virus dan sepertiga sisanya mengkode 9 protein aksesoris dan 4 protein struktural. Empat protein struktural pada SARS-CoV-2 meliputi protein *spike* (S), *envelope* (E), *membrane* (M), dan *nucleocapsid* (N). *Spike* disusun oleh *transmembrane trimeric glycoprotein* yang menonjol ke permukaan virus, yang menentukan keragaman *coronavirus*.

Protein S atau *spike protein* merupakan salah satu protein antigen utama virus dan merupakan struktur utama untuk penulisan gen. Protein S berperan dalam penempelan dan masuknya virus kedalam sel *host* (interaksi protein S dengan reseptornya di sel *host*). *Spike* berisi dua subunit fungsional yaitu subunit S1 yang respons untuk perlekatan ke reseptor sel *host*, dan subunit S2 untuk fusi virus dan membrane selular. *Spike, membrane*, dan permukaan kapsul protein coronavirus tertanam dalam membrane lipid *host* berkapsul nukleokapsid heliks berisi virus RNA.

Nukleokapsid terdapat didalam lapisan fosfolipid dan ditutupi oleh dua jenis protein *spike* yang berbeda: *spike glycoprotein trimmer* (S) dan *hemagglutinin-esterase* (HE). *Protein membrane*dan *envelope* berlokasi diantara protein S didalam *envelop* virus. Genom *coronavirus* antara 26

BAB V
PATOGENESIS

A. PROSES INTERNALISASI SARS-COV2 KE DALAM SEL *HOST*

Siklus hidup SARS-CoV-2 dengan *host* meliputi 5 langkah yaitu *attachment*/perlekatan, penetrasi, biosintesis, maturasi, dan *release*. Virus melekat pada reseptor *host*, kemudian masuk sel *host* melalui proses endositosis atau fusi membran antara virus dan membran plasma (penetrasi). Isi virus masuk dalam sel, kemudian RNA virus memasuki nukleus dan bereplikasi. *Messenger RNA* (mRNA) virus digunakan untuk membuat protein virus (biosintesis). Kemudian, partikel virus baru dibuat (maturasi) dan *release*/pelepasan dari sel melalui eksositosis. Masuknya SARS-CoV-2 dalam sel target *host* tergantung pada menempelnya *spike glycoprotein* kepada reseptor selular *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) dan *priming S protein* oleh *protease* sel *host type 2 transmembrane serine protease* (TMPRSS2) kemudian terjadi internalisasi.

Virus SARS-Cov-2 yang berhasil masuk akan melewati proses *uncoating* yaitu mRNA virus akan memasuki sitoplasma sel *host.* Dua pertiga RNA virus SARS-CoV-2 mengandung 2 ORF yaitu ORF1a dan ORF1b yang akan ditranslasikan menjadi dua polipeptida 1a dan 1 ab. Polipeptida 1a dan 1b membentuk 16 NSP melalui proses proteolisis. Protein 16 NSP terlibat dalam proses replikasi dan transkripsi virus SARS-CoV-2. Sisa RNA virus SARS-CoV- 2 kemudian ditranskripsikan menjadi *antisense* RNA dan bereplikasi membentuk RNA. *Antisense* RNA dapat mensintesis beberapa *messenger RNA* (mRNA) subgenomik via transkripsi diskontinu dan selanjutnya ditranslasikan menjadi protein struktural (E, M, N, dan S). Protein struktural tersebut berkumpul dalam nukleokapsid dan amplop virus di *ER–Golgi intermediate compartment* (ERGIC). Virus baru kemudian dilepaskan melalui eksositosis atau fusi dengan membran plasma. Gambar 2 menjekaskan siklus hidup SARS-CoV-2.

BAB VI
FAKTOR RISIKO YANG BERHUBUNGAN DENGAN DERAJAT KLINIS COVID-19

A. INFLAMASI KRONIK

Inflamasi kronik merupakan gambaran umum dari hipertensi, diabetes, obesitas, dan usia yang berkaitan dengan outcome buruk COVID-19. Usia tua, diabetes, hipertensi, obesitas menyebabkan inflamasi kronik derajat ringan dan ditunjukkan oleh peningkatan kadar sitokin proinflamasi sistemik, dimana hal tersebut berperan dan memfasilitasi terjadinya *cytokine storm*, penyebab utama kematian pada COVID-19. Obesitas terjadi kondisi yang menyebabkan peningkatan derajat klinis COVID-19 yaitu terjadi peningkatan ekspresi ACE2 yang memudahkan masuknya virus ke dalam sel *host* dan penyebaran virus. Inflamasi kronik pada obesitas menyebabkan peningkatan proinflamasi sitokin yang mampu memperberat kondisi inflamasi akut pada COVID-19. Pada obesitas juga terjadi disfungsi sistem imun yang memicu resistensi insulin dan *leptin* menyebbakan kerusakan imunitas. Semua kondisi tersebut menyebabkan derajat klinis berat dan *outcome* yang buruk pada COVID-19.

B. OBESITAS

Individu dengan obesitas memiliki peningkatan risiko mengalami penyakit kronik antara lain, insufisiensi renal, kardiovaskular, DM tipe 2, kanker dan disfungsi endotel. Kondisi tersebut merupakan faktor risiko mayor untuk mengalami COVID-19 derajat klinis berat dan kematian. Pasien COVID-19 dengan obesitas lebih mudah mengalami sindrom gawat napas berat, karena memiliki kadar sitokin proinflamasi lebih tinggi dibandingkan pasien tidak obesitas. Selain terjadi penurunan respons anti-virus sel T,

BAB VII
PENEGAKAN DIAGNOSIS

Penegakan diagnosis infeksi pneumonia COVID-19 meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang. Gejala klinis infeksi pneumonia COVID-19 muncul setelah masa inkubasi 5–6 hari dipengaruhi usia dan imunitas seseorang. Pria lebih rentan terhadap infeksi virus SARS-CoV-2 dibandingkan Perempuan. Usia lebih dari 60 tahun juga lebih mudah untuk terinfeksi virus SARS-CoV-2s.

A. ANAMNESIS

Gejala klinis umum dari infeksi pneumonia COVID-19 adalah demam, batuk, kelelahan, dan sesak napas. Gejala lain yang dilaporkan meliputi sakit kepala, kelemahan otot, nyeri tenggorokan, nyeri pleuritik, mual, muntah, nyeri dada, anosmia dan ageusia. Rumah sakit di inggris tahun 2020 sebesar 20.133 pasien yang dirawat dengan COVID-19 menunjukkan bahwa 17,1% pasien memerlukan perawatan di *Intensive care unit* (ICU).

Gejala tidak spesifik lain yang sering dilaporkan misalnya sakit tenggorokan, hidung tersumbat, sakit kepala, diare, mual, muntah, anosmia dan ageusia yang muncul sebelum onset gejala pernapasan. Pasien usia tua dan *immunocompromised* dapat mengalami gejala atipikal seperti *fatigue,* penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam. Saturasi oksigen perifer (SpO_2) gejala ringan yaitu sebesar >95% pada oksigen ruang. Gambar 6 menjelaskan gejala klinis pneumonia COVID-19.

BAB VIII
DERAJAT KEPARAHAN

Infeksi SARS-CoV-2 dapat menginfeksi saluran napas bawah menyebabkan pneumonia pada manusia, dapat menjadi fatal bila terjadi hiperinflamasi dan disfungsi pernapasan. Coronavirus disease 2019 menyebabkan manifestasi gejala klinis luas dari asimptomatik atau bentuk *paucisymptomatic* (dengan batuk, demam, *myalgia*, dan *malaise*) smapai menjadi pneumonia virus yang berat, yang memicu ARDS. Saat ini terdapat 3 fenotif yang diamati dari pasien COVID-19, yang menunjukkan 3 stadium progresi/perjalanan infeksi yaitu gejala ringan (infeksi ringan pada 80% kasus) pada pasien minor dengan gejala tidak spesifik yang tidak mengalami perkembangan menjadi penyakit berat, gejala sedang (pneumonia dengan atau tanpa hipoksia dan terjadi inflamasi terlokalisasi, terjadi pada 15% kasus) membutuhkan rawat inap, gejala berat (hiperinflamasi sistemik/ARDS pada 5% kasus) membutuhkan tatalaksana pasien kritis dnegan prognosis buruk.

Periode inkubasi rata-rata infeksi SARS-COV-2 adalah 5 hari, dengan puncak *viral load* sebelum onset gejala. *Viral load* terdeteksi pada swab orofaring/nasofaring minimal 8 hari dan median 20 hari dari onset gejala. Sementara durasi maksimal penyebaran virus masih belum jelas, Sebagian besar kasus cenderung berkurang 40 hari *post* infeksi. Terdapat variabilitas signifikan gejala yang dilaporkan selama fase infeksi simptomatik awal, dari gejala ringan. Beberapa pasien mengalami gejala prodomal diikuti fase infeksi paru, dengan karakteristik adanya gejala respirasi, infiltrat pada foto toraks, gagal napas. Mortalitas dan morbiditas terjadi pada fase inflamasi dengan karakteristik disregulasi respons imun dan hiperkoagulopati berkaitan dengan kondisi mengancam jiwa, MODS, dan ARDS.

Gejala klinis yang umum dikeluhkaan pasien COVID-19 adalah demam (98%), batuk (76%), nyeri otot atau kelelahan (44%), sedangkan yang jarang dikeluhkan adalah produksi dahak (18%), nyeri kepala (8%), batuk darah

BAB IX
TATALAKSANA COVID-19

Pandemi COVID-19 menuntut segera dilakukan penelitian pengembangan terapi untuk memerangi pandemi yang terus berkembang. Sampai saat ini belum ada obat spesifik untuk mencegah atau mengobati COVID-19. Pengobatan ditujukan sebagai terapi simptomatis dan suportif. Tatalaksana klinis diberikan sesuai dengan derajat berat klinis pasien. Tatalaksana pada kondisi tertentu meliputi pemberian antibiotik pada kasus yang dicurigai sepsis, terapi suportif pada kehamilan sesuai kondisi kehamilannya, kortikosteroid sistemik untuk kasus pneumonia dengan sepsis dan ARDS, dan terapi oksigen sesuai derajat berat gagal napas yang dialami pasien. Tatalaksana COVID-19 secara umum dibagi menjadi empat yaitu isolasi dan pemantauan, tatalaksana non farmakologis, tatalaksana farmakologis, dan terapi oksigen, sesuai dengan derajat klinis penderita.

Keberhasilan menyelesaikan pengembangan obat membutuhkan waktu beberapa tahun tanpa jaminan, apakah obat tersebut dapat ditujukan untuk tatalaksana berdasarkan target potensial yang dibutuhkan. Saat ini, belum ada bukti dari penelitian *randomized control trial* (RCTs) yang menyebutkan terapi potensial yang dapat memperbaiki pasien baik suspek maupun terkonfirmasi COVID-19. Genom virus SARS-CoV-2 secara luas diteliti untuk mendapatkan strategi terapi dan preventif. Siklus hidup virus menyediakan target terapi potensial seperti cara masuknya virus ke dalam set *host* dan proses sintesis dan replikasi virus didalam sel *host*. Target potensial terdiri dari dua jenis yaitu dapat berasal dari SARS-CoV-2 atau dari sistem imun manusia. Klasifikasi obat berdasarkan target potensial/aksi melawan SARS-CoV-2 dijelaskan sebagai berikut:

(1) Inhibitor fusi/masuknya SARS-CoV-2 pada sel *host*, yaitu *hydroxychloroquine, chloroquine, umifenovir, camostat, baricitinib*, azitromisin.

BAB X
KOMPLIKASI COVID-19

Komplikasi COVID-19 muncul sekitar 7 hingga 10 hari setelah onset gejala dan berkaitan dengan reaksi imun yang berlebihan akibat pelepasan sitokin. Komplikasi pneumonia COVID-19 meliputi kerusakan sistem multiorgan. Pneumonia COVID-19 dapat menyebabkan gangguan fungsi paru, kardiovaskuler dan sistem koagulasi, otak dan saraf, hepar, ginjal, dan kulit. Pasien rawat inap dengan pneumonia COVID-19 sering memerlukan perawatan di ICU akibat adanya gagal napas hipoksemik. Kondisi yang mendasari penyakit ekstrapulmoner pada pasien COVID-19 diduga berkaitan dengan badai sitokin atau *cytokine storm*, dimana pelepasan sitokin yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan seluler, jaringan, dan organ.

A. KOMPLIKASI SISTEM RESPIRATORIK

Karakteristik utama dari pneumonia COVID-19 adalah penyakit pada sistem pernapasan yang merupakan konsekuensi dari inflamasi berat dan kerusakan jaringan paru. Mekanisme utama cedera paru pada pneumonia COVID-19 adalah kerusakan alveolar difus. Kerusakan endotel yang dimediasi oleh fibrin dan inflamasi menyebabkan edema dan trombosis pembuluh darah paru. Inflamasi pada parenkim paru akan bermanifestasi produksi mukus, batuk, dan dispnea. Opasitas berupa bercak dapat dilihat pada radiografi atau adanya opasitas *ground- glass* pada CT scan dengan distrinusi periferal atau subpleural dan bilateral.

Pneumonia menyebabkan gagal napas hipoksemik dan pada beberapa kasus dapat menjadi ARDS dan menimbulkan kematian. Faktor risiko ARDS meliputi:usia lebih dari 65 tahun, diabetes melitus, hipertensi dan obesitas, serta tidak menerima vaksinasi SARS-CoV-2. *Acute respiratory distress syndrome* merupakan entitas klinis yang ditandai dengan adanya infiltrat pulmoner bilateral dan hipoksemia, yang muncul karena adanya kerusakan

BAB XI
ANALISIS GENOMIK IL-6 DAN TNF-A PADA COVID 19

A. POLIMORFISME GEN

Variabilitas genetik antara individu satu dengan lainnya lazim dijumpai. Ketika urutan DNA (gen) pada kromosom homolog dibandingkan antara dua individu, terdapat variasi signifikan, termasuk insersi atau delesi bagian DNA tertentu. Variasi genetik biasanya dibagi menjadi beberapa jenis antara lain polimorfisme (nukleotida tunggal), *small insertions and deletions*, dan varian struktural. Berdasarkan jenis variasi genetik, yang paling sering ditemukan adalah polimorfisme gen. Polimorfisme gen merupakan suatu perubahan dalam sekuens DNA pada populasi umum dengan frekuensi lebih dari 1%. Polimorfisme membantu mempertahankan keragaman dalam populasi yang hidup di lingkungan berbed.

Polimorfisme ini bisa berupa perubahan pada satu nukleotida atau nukleotida tunggal (*single-nucleotide polymorphism*/SNP), yaitu perubahan satu basa pada urutan DNA, yang sering digunakan sebagai penanda molekuler dalam penelitian genetic, atau berupa variasi sejumlah sekuens DNA yang repetitif, misalnya minisatelit atau mikrosatelit (*length polymorphism*). SNP tidak menyebabkan suatu penyakit secara langsung, akan tetapi lebih bersifat sebagai suatu faktor predisposisi. Pada mutasi, terjadi perubahan yang permanen dari sekuens DNA suatu gen yang ditemukan kurang dari 1% populasi serta memiliki kemungkinan yang besar untuk menyebabkan penyakit. Mutasi bisa berupa germline dan somatik. Mutasi *germline* muncul di semua sel tubuh, sedangkan mutasi somatik hanya dijumpai pada sel tumor saja**.**

Aplikasi polimorfisme gen dalam kedokteran mencakup diagnosis genetik, farmakogenomik, dan prediksi risiko penyakit. Misalnya, deteksi

DAFTAR PUSTAKA

Acosta MAT, Singer BD. (2020). Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS : implications for an ageing population. *Eur Respir J*, 56(3), pp. 1-18.

Ahmed F, Jo D, lee S. 2020. Can Natural Killer cells be a principal player in anti SARS-CoV-2 immunity?. *Front Immunol*, 11(586765), hal.1-8.

Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Møller MH, Ostermann M, Prescott HC, et al. (2021) Surviving sepsis campaign guidelines on the management of adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the ICU: first update. *Crit Care Med*, 49(3), pp.219–34.

Alzghari SK, Acuña VS. (2020). Supportive treatment with tocilizumab for COVID- 19: a systematic Review. *J Clin Virol*, 127, pp.1-5.

Anft M, Paniskaki K, Blazquez-navarro A, Doevelaar A, Seibert FS, Hölzer B, et al. (2020). COVID-19-Induced ARDS is associated with decreased frequency of activated memory / effector T cells expressing CD11a ++. *Mol Ther*, 28(12), pp.2691–702.

Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, Giovanetti M, Pascarella S, Ciccozzi M. (2020). COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. *J Med Virol,* 92(6), pp. 584–8.

Fahlevie, Apriningsih H, Sutanto YS, Reviono, Adhiputri A, Aphridasari J, et al. 2023. Effects of secretome supplementation on interleukin-6, tumor necrosis factor-α, procalcitonin, and the length of stay in acute exacerbation COPD patients. Narra J; 3(2):1-9.

Asadi-Pooya AA, Simani L. (2020). Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci*, 413, pp.1-4.

Asrani P, Eapen M, Chia C, Haug G, Weber H, Hassan I, Sohal S. (2021). Diagnostic approach in COVID-19: clinical updates. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 15(2),pp.197-212.

Ayatina, M., 2023. Kadar TNF-α untuk Memprediksi Luaran Pasien Covid-19 pada Anak. Makassar.

Aylward , B. and Liang , W. (2020). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva: WHO.

Azer SA. (2020). COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes New Infect*, 37, pp.1-6.

Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggen MC, et al. (2020). Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol,* 75, pp.1564–81.

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. (2020). Remdesivir for the treatment of COVID-19: final report. *N Engl J Med* 383(19), pp.1813–26.

Benetti E, Tita R, Spiga O, Ciolfi A, Birolo G, Bruselles A, Doddato G, Giliberti A, Marconi C, Musacchia F, Pippucci T, Torella A, Trezza A, Valentino F, Baldassarri M, Brusco A, Asselta R, Bruttini M, Furini S, Seri M, Nigro V, Matullo G, Tartaglia M, Mari F, Renieri A, Pinto A. 2020. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *European Journal of Human Genetics*, 28, hal.1602-1614.

Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T. (2020). Coronavirus disease 2019 in children: current status - morbidity and mortality weekly report. *CDC Dep Heal Hum Serv Dis Control Prev*, 69(14), pp.422–6.

Burhan E, Susanto AD, Isbaniah F, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW, et al. (2022). *Pedoman tatalaksana COVID-19*. Edisi 4. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi (PERDATIN) Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI);, pp.11-61.

Cahyaningrum, F.S., Dewi, I.A.S.K. (2023). Faktor Risiko untuk Tingkat Keparahan COVID-19: Analisis Meta. *Jurnal Kecerdasan Buatan dan Teknologi Informasi (JKBTI)* 2, pp.43–53.

Cai W, Yang J, Fan G, Xu L, Zhang B, Liu R. (2020). Chest CT findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Coll Physicians Surg Pakistan*, 30(6), pp. 53–5.

Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. (2020). Severe Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr*, 174(9), pp.882–9.

Cekin N, Akin S, Pinarbasi E, Dogan OH. 2024. Impact of IL-6 rs1800795 and rs1800796 polymorphisms on clinical outcomes of COVID-19: a study on severity of disease in Tuskish population. Mamm Genome; https://doi.org/10.1007/s00335-024-10085-w.

Cesta MC, Zippoli M, Marsiglia C, Gavioli EM, Cremonesi G, Khan A, et al. (2023). Neutrophil activation and neutrophil extracellular traps (NETs) in COVID-19 ARDS and immunothrombosis. *Eur J Immunol*, 53(1), pp.1–10.

Chiumello D, Modafferi L, Fratti I. (2022). Risk factors and mortality in elderly ARDS COVID-19 compared to atients without COVID-19. *J Clin Med*, 11(17), pp.18–20.

D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. (2020). Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 18(8), pp.1663–72.

Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. (2020). Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019. *Frontiers in Immunology,* 11, pp.1–7.

Djalante, R., Lassa, J., Setiamarga, D., Sudjatma, A., Indrawan, M., Haryanto, B., Mahfud, C., Sinapoy, M.S., Djalante, S., Rafliana, I., Gunawan, L.A., Surtiari, G.A.K. and Warsilah, H. (2020). Review and analysis of current responses to COVID-19 in Indonesia: Period of January to March 2020. *Progress in Disaster Science*, 6, p.100091-102.

Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. (2020). Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*, 369, pp.1–12.

Ebrahimzadeh S, Islam N, Dawit H, Salameh JP, Kazi S, Fabiano N, et al. Diagnostic accuracy of thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. World Journal of Radiology. 2022;12(2):47-9.

Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla A, Abosalif K, Ahmed Z, Younas S. 2020. COVID-19 and comorbidities: deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health*, 12, hal.1833-1839.

Esen SG, Basak C, Leyla O, Aslihah A, Eylem AE. 2023. The effect of ACE2 receptor, INF-γ, and TNF-α polymorphisms on the severity and prognosis of the disease in SARS-CoV-2 infection. J Investig Med; 71(5):526-535.

Fanardy, A. (2020). Nutrigenme. *CDK*, 27(2), pp 149-152.

Fathimah, N. (2017). The Description of Polymorphism of CYP1A1*2A rs4646903 (T>C) Gene as Colorectal Cancer Risk Factor In Medical Study Programs and Doctor Profession 2012-2014 UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. *Advances in Health Science Research*, 10, pp.79-81.

Florensa D, Mateo J, Spaimoc R, Miret C, Godoy S, Solsona F, Godoy P. 2022. Severity of COVID-19 cases in the months of predominance of the Alpha and Delta variants. *Scientific Reports*, 12(15456), hal. 1-6.

Fricke-Galindo I, Buendıa-Roldan I, Ruiz A, et al. 2022. TNFRSF1B and TNF variants are associated with differences in levels of soluble tumor necrosis factor receptors in patients with severe COVID-19. J Infect Dis; 226(5): 778–787.

Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID - 19 pneumonia : different respiratory treatments for different phenotypes ? Intensive Care Med. 2020;46(6):1099–102.

Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. Med J Aust. 2020;213(2):54-56.

Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiol,* 5(4), pp.536-42

Goud PT, Bai D, Abu-soud HM. (2021). A Multiple-Hit hypothesis involving reactive oxygen species and myeloperoxidase explains clinical deterioration and fatality in COVID-19. *Int J Biol Sci*, 17(1), pp.62-70.

Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in china. *N Engl J Med*, 382(18), pp.1708–20.

Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. (2020). IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev*, 53:13-24.

Hafiane A. (2020). SARS-CoV-2 and the cardiovascular system. *Clin Chim Acta*, 510, pp.311–6.

Halim, A.R. (2019). Single Nucleotide Polymorphism Gen AGT rs699 pada Masyarakat DI Wilayah Ciputat Timur dengan Metode Real Time PCR. Skripsi Sarjana. Universitas UIN Syarif Hidayatullah Jakarta.

Harrison AG, Lin T, Wang P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and pathogenesis. *Trends in Immunol*, 41(12), pp.1100–15.

Hernandez, RA, Esquer, ZG, Marcelin JR, Vijayvargiya P. (2022). COVID-19 pathogenesis and clinical manifestations. *Infect Dis Clin North Am,* 36(2), pp. 231–49.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2), pp.271-80.

Hossain MF, Hasana S, Mamun A Al, Uddin MS, Wahed MII, Sarker S, et al. (2020). COVID-19 outbreak: pathogenesis, current therapies, and potentials for future management. *Front Pharmacol*, 11, pp.1–8.

Hou Y, Zhao J, Martin W, Kallianpur A, Chung M, Jehi L, Sharifi N, Erzurum S, Eng C, Cheng F. 2020. New insight into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis. *BMC Medicine*, 18(216), hal.1-8.

Hu X-S, Hu C-H, Zhong P, Wen Y-J, Chen X-Y. (2021). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome in COVID-19 patients outside Wuhan: A double-center retrospective cohort study of 197 cases in Hunan, China. *World J Clin Cases*, 9(2), pp.344–56.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, china. *Lancet*, 395(10223), pp 497–506.

Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, Jammal T, Walzer T, Francois B, Seve P. 2020. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmunity Reviews*. 19(102567), hal.1-13.

Jasmine, J., Purwanto, D.S. and Kaligis, S.H.M. (2022). Peran Interleukin-6 sebagai Faktor Prediktif Derajat Keparahan COVID-19. *eBiomedik*, 10(1); 21-8.

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(4), hal.1-17.

Kassirian S, Taneja R, Mehta S. Diagnosis and Management of Acute respiratory distress syndrome in a time of COVID-19. Diagnostic. 2020;10:1–18.

Kao KC, Hsieh MJ, Lin SW, Chuang LP, Chang CH, Hu HC, et al. (2018). Survival predictors in elderly patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective observational cohort study. *Sci Rep*, 8(1), pp.1–9.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2021). Protokol tatalaksana COVID-19 di Indonesia. 2nd edition. Jakarta: Kemenkes RI.

Khafaei M, Asghari R, Zafari F, Sadeghi M. 2024. Impact of IL_6 rs1800795 and IL-17A rs2275913 gene polymorphisms on the COVID-19 prognosis and susceptibility in sample of Iranian patients. Cytokine; 174(156445).

Kim ES, Choe PG, Park WB, Oh HS, Kim EJ, Nam EY, et al. (2016). Clinical progression and cytokine profiles of middle east respiratory syndrome coronavirus infection. *J Korean Med Sci*, 31(11), pp.1717–25.

Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*, 191(4), pp.145–7.

Kordzadeh-Kermani E, Khalili H, Karimzadeh I. (2020). Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19), *Future Microbiol*, 15(13), pp.1287–305.

Kristiani, M., Jane, Y., Chozin, I.N. (2021). *Hubungan Polimorfisme Gen IL-6 rs1800796 dengan kerentanan terhadap penyakit Tuberkulosis Paru*. Tesis Magister. Universitas Brawijaya.

Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. (2020). Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction–based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med*, 173(4), pp.262–7.

Kumar S, Nyodu R, Maurya V, Sanexa S. 2020. *Morphology, genome organization, replication, and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. In: Saxena S, editor. *Coronavirus Disease (COVID-19), epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutics.* Singapore, Springer 1st ed. Hal.23-31.

Kutsogiannis DJ, Alharthy A, Balhamar A, Faqihi F, Papanikolaou J, Alqahtani SA. (2022). Mortality and pulmonary embolism in acute respiratory distress syndrome From COVID-19 vs. Non-COVID-19. *Front Med,* 9, pp.1–10.

Lamers MM, Haagmans BL. (2022). SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol,* 20(5), pp.270–84.

Lariccia V, Magi S, Serfilippi T, Toujani M, Gratteri S, Amoroso S. (2020). Challenges and opportunities from targeting inflammatory responses to sars- cov-2 infection: A narrative review. *J Clin Med*, 9(12), pp.1–24.

Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID- 19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngology*, 277(8), pp.2251–61.

Li J, Zhang Y, Wang F, Liu B, Li H, Tang G, et al. (2020). Sex differences in clinical findings among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and severe condition. *MedRxiv*, 1, pp. 1–19.

Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. 2020. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10(2), hal.102-108.

Li X, Ma X. (2020). Acute respiratory failure in COVID-19 : is it " typical " ARDS ?. *Crit care*, 24(1), pp.1–5.

Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. (2020). Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*, 180(8), pp.1081-9.

Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin L, et al. (2021). Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*, 384(8), pp.693–704.

Lim ZJ, Subramaniam A, Reddy MP, Blecher G, Kadam U, Afroz A, et al. (2021). Case fatality rates for patients with COVID-19 requiring invasive mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 203(1), pp.54–66.

Lingappan K, Quintana HK, Davies J, Akkanti B, Harting MT. (2023). Understanding the age divide in COVID-19 : why are children overwhelmingly spared?. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2(3), pp.39–44.

Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395, pp.565–74.

Lu S, Huang X, Liu R, Lan Y, Lei Y, Zeng F, et al. (2022). Comparison of COVID-19 induced respiratory failure and typical ARDS : Similarities and Differences. *Frontiers in Medicine*, 9, pp.1–11.

Mahama, C.N., Suryandari, D.A. (2023). Analisis Polimorfisme Gen dan Aplikasinya Dalam Klinik. *Jurnal Biologi Papua*, 15(1), pp.88–98.

Mallah SI, Ghorab OK, Al-Salmi S, Abdellatif OS, Tharmaratnam T, Iskandar MA, et al. (2021). COVID-19: breaking down a global health crisis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 20, pp.1–10.

Mesquita RDR, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. Wien Klin Wochenschr. 2021;133(7–8):377–82.

Mohammad S, Mahri S, Aziz R, Malik S, Haji S, Khan A, Khatlani T, Bouchama A. 2021. Obesity and COVID-19: what makes obese host so vurnerable?. *Immunity & Ageing*, 18(1), hal 1-10.

Moutchia J, Pokharel P, Kerri A, McGaw K, Uchai S, Nji M, et al. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020;15(10 October):1–25.

Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. (2019). The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int*, 97, pp.824–8.

Nainggolan, E.A., Tamba, E. and Susilowati, R.P. (2024). Analisis Respon Imunitas Terhadap Infeksi SARS-COV-2 Pada Manusia. *Jurnal MedScientiae*, 3(1); 20-9.

Narooie-Nejad, M. (2017). Role of Cytokine's Functional Single Nucleotide Polymorphisms in Tuberculosis. Gene Cell Tissue, 4(1), p1-2.

Narto, S., Restami, D.N. (2024). Analisis Kadar Tumor Necrosis Factor-Alfa (Tnf-Alpha) Pada Pasien Tuberkulosis Dengan Diabetes Melitus Dan Pasien Tuberkulosis Tanpa Diabetes Melitus Di RSP UNHAS Makassar. *Jurnal Media Analis Kesehatan*, 15(1), pp.11–24.

Neuraz A, Brat GA, Id BM, Id AO, Ferte T, Id PA, et al. (2023). Acute respiratory distress syndrome after SARS-CoV-2 infection on young adult population : International observational federated study based on electronic health records through the 4CE consortium. *Plos One*, 18(1), pp.1–19.

Öztürk, R., Taşova, Y., Ayaz, A. (2020). COVID-19: pathogenesis, genetic polymorphism, clinical features and laboratory findings. *,* 50(3), pp.638–657.

Pandey A, Parajuli A, Balbase P. (2021). COVID-19 vaccine development to vaccination. *J Nepal Health Res Counc,* 18(49), hal.807-9.

Pastrana I, Ortiz E, Zamora J, Gonzalez J, Garcia A, Ortiz G. 2022. SARS-CoV-2 variants and clinical outcomes: a systematic review. *Life*, 12(2), hal. 1-21.

Pfortmueller CA, Spinetti T, Urman RD, Luedi MM, Schefold JC. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment e A narrative review. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2021;35(3):351–68.

Polverino F. 2020. Cigarrete smoking and COVID-19: a complex interaction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(3), hal 471.

Putra, W.W.S. (2018). *Hubungan Polimorfisme Interleukin 17F rs 763780 dengan Kerentanan terhadap Tuberkulosis Paru dan Tuberkulosis Paru Resisten Obat di Malang Indonesia*. Tesis Magister. Universitas Brawijaya

Putri, A., Wathon, S. (2018). Aplikasi Single Nucleotide Polymorphism dalam Studi Farmakogenomik untuk Pengembangan Obat. *BioTrends*, 9, pp.69–78.

Ranieri V, Rubenfeld G, Thompson B, Ferguson N, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky A. 2012. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*, 307(23), hal.2526-2533.

Reviono, Apriningsih H, Roxanne OG. 2024. Investigation of HLA-DRB1*09:01 polymorphism and uts association with Covid-19 severity in Indonesian population. J Exp Clin Med,41(3): 479-484.

Reyes L, Sanchez-garcia MA, Morrison T, Howden AJM, Watts ER, Arienti S, et al. (2021). A type I IFN , prothrombotic hyperinflammatory neutrophil signature is distinct for COVID-19 ARDS. *Wellcome Open Research*, 6(38), pp.1–42.

Riandini HM, Syarani F, Bihar S, Eyanoer PC. (2022). The associations between severity of symptoms , D-dimer and incidence of ARDS In COVID-19. *Respir Sci,* 2(3), pp.143–7.

Riviello ED, Buregeya E, Twagirumugabe T. (2017). Diagnosing acute respiratory distress syndrome in resource limited settings : the Kigali modification of the Berlin definition. *Curr Opin Crit care*, 23(1), pp.18–23.

Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*, 34, pp.1-11.

Ruiz-Ballesteros, A.I., Meza-Meza, M.R., Vizmanos-Lamotte, B., Parra-Rojas, I., de la Cruz-Mosso, U. (2020). Association of vitamin D metabolism gene polymorphisms with autoimmunity: Evidence in population genetic studies. *Int J Mol Sci,* 21, pp.1–24.

Sahrina Hasibuan, L., Nabila, S., Hudachair, N., Abrar Istiadi, M. (2018). Evaluation of F-Measure and Feature Analysis of C5.0 Implementation on Single Nucleotide Polymorphism Calling. *Indonesian Journal of Artificial Intelligence and Data Mining*, 1, pp.1–5.

Saleh A, Sultan A, Elashry MA, et al. 2022. Association of TNF-a G-308 a promoter polymorphism with the course and outcome of COVID-19 patients. Immunol Investig; 51(3): 546–557.

Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. (2020). Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *European Journal of Pharmacology*, 883, pp.1–12.

Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. (2020). Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA - J Am Med Assoc,* 323(18), pp.1824–36.

Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, Hosein Z, Padda I, Mangat J, Altaf M. 2020. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(8), hal.1069-1076.

Scavone C, Brusco S, Bertini M, Sportiello L, Rafaniello C, Zoccoli A, et al. (2020). Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next? *Br J Pharmacol,* 177(21), pp.4813–24.

Schell-Chaple HM, Puntillo KA, Matthay MA, Liu KD, Wiedemann HP, Arroliga AC, et al. (2015). Body temperature and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Crit Care*, 24(1), pp.15–23.

Seo J, Kim SE, Choi EY, Hong KS, Oh TH, Kim UJ, et al. (2021). Risk factors and a scoring system to predict ARDS in patients with COVID-19 pneumonia in korea : a multicenter cohort study. *Disease Markers*, 2021, pp.1-7.

Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. (2020). Interpreting diagnostic tests for SARS- CoV-2. JAMA - *J Am Med Assoc*, 323(22), pp.2249–51.

Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. (2020). Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA - J Am Med Assoc,* 323(16), pp.1582–9.

Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in wuhan, china: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*, 20(4), pp.425–34.

Singh H, Dahiya N, Yadav M, Sehrawat N. 2022. Emergence of SARS-CoV-2 new variants and their clinical significance. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2022(7336309), hal. 1-8.

Stogiannos N, Fotopoulos D, Woznitza N, Malamateniou C. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the radiology department: what radiographers need to know. *Radiography*, 26(3), pp. 1-11.

Sugihantono A, Burhan E, Samuedro E, Aryati, Rinawati W, Sitompul P, et al. (2020). Pedoman pencegahan dan pengendalian Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) revisi ke 5. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI, pp 1-214.

Sukhumsirichart, W (2018). Polymorphisms. In: L. Yamin, ed., Genetic diversity and disease susceptibility. London: Intechopen.

Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, HCA Lung Biological Network. (2020). SARS-CoV-2 entry genes are most highly expressed in nasal goblet and ciliated cells within human airways. *ArXiv*, 1, pp.1-26.

Sutanto YS, Apriningsih H, Syaikhu A, Siregar ST. 2023. Differences in White Blood Cells, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Tumor Necrosis Factor-α based on Procalcitonin Level in Community-Acquired Pneumonia Patients. J Respirol Indones, 43(3):236-42.

Tan W, Xu DY, Xu M, Wang Z, Dai B, Li L, et al. The efficacy and tolerance of prone positioning in non-intubation patients with acute hypoxemic respiratory failure and ARDS : a meta-analysis. Ther Adv Respir Dis. 2021;15:1-13.

Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 18(4), pp.844–7.

Tay M, Poh C, Renia L, MacAry P, Lisa. 2020. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Natural Review Immunology*, 20(2020), hal.363-374.

Thompson BT, Chambers RC, Liu DK. Acute respiratory distress syndrome. N Eng J Med. 2017;377(6):562-72.

Tobin MJ. (2020). Basing respiratory management of COVID-19 on physiological principles. *Am J Respir Crit Care Med*, 201(11), pp.1319–20.

Toth K, Fresilli S, Paoli N, Maiucci G, Salvioni M, Kotani Y, et al. (2023). D-dimer levels in non-COVID-19 ARDS and COVID-19 ARDS patients : A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*, 18(2), pp.1–10.

Vabret N, Britton G, Gruber C, Hedge S, Kim J, Kuksin M, Levantovsky R, Malle L, Moreira A, Park M, Pia L, Pisson E, Saffern M, Salome B, Selvan M, Spindler M, Tan J, Haide V, Gregory J, Alexandropoulos, Bhardwaj N, Brown B, Greenbaum B, Gumus Z, Homman D. 2020. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*, 52(2020), hal.910-941.

Vallejos-Vidal, E., Reyes-Cerpa, S., Rivas-Pardo, J.A., Maisey, K., Yáñez, J.M., Valenzuela, H., Cea, P.A., Castro-Fernandez, V., Tort, L., Sandino, A.M., Imarai, M., Reyes-López, F.E., 2020. Single-Nucleotide Polymorphisms (SNP) Mining and Their Effect on the Tridimensional Protein Structure Prediction in a Set of Immunity-Related Expressed Sequence Tags (EST) in Atlantic Salmon (Salmo salar). *Front Genet*, 10, pp 1046-52

Vatansever H, Becer E. 2021 Relationship between IL-6 and COVID-19: to be considered during treatment. *Future Virol*, 15(12), hal.817-822.

Voiriot G, Dorgham K, Bachelot G, Fajac A, Morand-Joubert L, Parizot C, et al. (2022). Identification of bronchoalveolar and blood immune-inflammatory biomarker signature associated with poor 28-day outcome in critically ill COVID-19 patients. *Sci Rep*, 12(1), pp.1–14.

Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. (2020). Detection of SARS-CoV- 2 in different types of Ccinical specimens. JAMA - *J Am Med Assoc*, 323(18), pp.1843–4.

Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. (2020). Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA J Am Med Assoc*, 324(8), pp.782–93.

Wong SH, Lui RNS, Sung JJ. (2020). COVID-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*, 35(5), pp.744–8.

World Health Organization (2020). Deteksi antigen dalam diagnosis infeksi SARS-CoV-2 menggunakan imunoasai cepat. Jakarta: WHO.

World Health Organization. (2022). Management of COVID-19 patient. in: World Health Organization. *Clinical management of COVID-19: Living Guideline*. Geneva. World Health Organization, p. 31-82.

World Health Organization. (2023). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard: Overview*. World Health Organization. Tersedia di: https://covid19.who.int. (diakses pada 3 Januari 2025) S

Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, china. *JAMA Intern Med*, 180(7), pp.934–43.

Wu L, O'Kane AM, Peng H, Bi Y, Motriuk-Smith D, Ren J. (2020). SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem Pharmacol*, 178, pp.1-9.

Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 8(4), pp.420–2.

Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*, 8(5), pp.475-80.

Ye Z, Wang Y, Lozano, LEC, Prasad M, Tangamornsukan W, Rochwerg B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta analysis. CMAJ. 2020;192(27).756-767.

Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. 2020. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clinical Immunology,* 215(108427), hal.1-8.

Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. (2020). COVID-19 and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol*, 45(8), pp.1-15.

Zemans RL, Matthay MA. (2017). What drives neutrophils to the alveoli in ARDS? *Thorax*, 72(1), pp.1–3.

Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.,* 18(6), pp.1324–9.

Zhao J, Yuan Q, Wang H et al. (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*, 71(16), pp.3- 13.

Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), pp.270–3.

Zhu Y, Chen X, Liu X. (2022). NETosis and neutrophil extracellular traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond. *Front Immunol*, 13, pp.1–11.

Zimmermann P & Curtis N. 2022. Why dose the severity of COVID-19 differ with age? Understanding the mechanisms underlying the age gradient in outcome following SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 41, hal e36-e45.

Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*, 14(2), pp.185–92.

PROFIL PENULIS

Prof. Dr., Reviono, dr., Sp.P (K) M.Kes



Prof. Reviono Lahir di Bojonegoro 30 Oktober 1965 beliau adalah Dosen di bidang Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi dan konsultan di Infeksi. Beliau lulusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada (1990), Lulusan Prodi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (2003), Melanjutkan Pendidikan Doktor di Universitas Airlangga Surabaya (2010). Saat ini beliau menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

Dr. Hendrastutik Apriningsih, dr., Sp.P (K), M.Kes.



Hendrastutik Apriningsih Lahir di Sragen, 19 April 1983, Beliau adalah Dosen di bidang Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi dan konsultan di bidang Penyakit Paru Kerja dan Lingkungan. Beliau lulusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret (2003-2009) dan lulusan Prodi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret (2012-2017). Beliau sudah menyelesaikan S3 Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret 2020-2023).

Betty Suryawati, dr., M.Biomed Sci., PhD, SpMK



dr. Betty Suryawati adalah staff pengajar di bagian Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret (UNS). dr. Betty menyelesaikan Pendidikan S1 Kedokteran dan Profesi Dokter di Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada (UGM) pada tahun 2001, menyelesaikan program S2 bidang biomedical science di Curtin University of Technology, Western Australia pada tahun 2006, dan menyelesaikan program doktoral di Flinders University, South Australia pada tahun 2017. Beliau menyelesaikan pendidikan Sp-1 Mikrobiologi Klinik di Fakultas Kedokteran UGM tahun 2023

Dr., Yuliasari, S.Si., M.Si



Dr. Yuliasari adalah seorang dosen Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret yang memiliki keahlian/fokus pada bidang Parasitologi, Imunologi, Biologi Molekuler dan Biomedik. Beliau menyelesaikan Sarjana Biologi dan Pendidikan Master bidang Bioteknologi di Universitas Gadjah Mada (UGM) dan menempuh Pendidikan Doktor di Universitas Sebelas Maret (UNS) dalam bidang Ilmu Kedokteran tahun 2021

Anggara Surya Baskara, dr.



Adalah seorang dokter yang sedang menempuh pendidikan spesialis di bidang Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Sehari-hari menjalani pendidikan di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret dan Rumah Sakit Dr. Moewardi Surakarta. Angga menyelesaikan Pendidikan Sarjana Kedokteran di FK UNDIP tahun 2016, Profesi Dokter di FK UNDIP tahun 2018.

Naelin Nikmah, dr.



Adalah seorang dokter yang sedang menempuh pendidikan spesialis di bidang Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Sehari-hari menjalani pendidikan di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret dan Rumah Sakit Dr. Moewardi Surakarta. Elin menyelesaikan Pendidikan Sarjana Kedokteran di FK UNSOED tahun 2016, Profesi Dokter di FK UNSOED tahun 2018.

Buku ini membahas peran genomik dalam memahami derajat klinis COVID-19, dengan fokus pada gen Interleukin-6 (IL-6) dan Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-α). Penyakit COVID-19 yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 menjadi perhatian global karena mampu menyebabkan gangguan multiorgan hingga kematian. Dalam buku ini, dipaparkan bagaimana variasi genetik, khususnya polimorfisme genetik pada IL-6 dan TNF-α, memengaruhi respons imun dan tingkat keparahan penyakit.

Selain menjelaskan mekanisme biologis dan virologi SARS-CoV-2, buku ini juga menggali lebih dalam tentang faktor risiko klinis, komplikasi, serta strategi tatalaksana, termasuk terapi genetik dan imunomodulator. Buku ini bertujuan memperkaya literatur kesehatan, memberikan wawasan baru bagi tenaga medis, dan mendukung penelitian lanjutan terkait penyakit infeksi, khususnya di Indonesia.

Ditulis oleh pakar-pakar di bidang kesehatan, buku ini diharapkan menjadi panduan strategis untuk meningkatkan upaya

CV. Tahta Media Group
Surakarta, Jawa Tengah
Web : www.tahtamedia.com
Ig : tahtamediagroup
Telp/WA : +62 896-5427-3996