



COVID-19: GAMBARAN UMUM DAN POTENSI EFEK IMUNOMODULASI SEKRETOM YANG BERASAL DARI SEL PUNCA MESENKIMAL SEBAGAI AGEN TERAPI

Lucky Novita Syari , Heri Wibowo²

¹Imunologi, Program Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia,

²Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

lucky.novita@ui.ac.id¹, bowoheri04@gmail.com²

Abstrak

COVID-19 (penyakit virus korona 2019), wabah yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 baru (sindrom pernapasan akut berat virus korona-2) pertama kali muncul di Wuhan, Tiongkok pada akhir tahun 2019. Pada beberapa kasus, infeksi SARS-CoV-2 dapat mengakibatkan aktivasi sistem kekebalan tubuh yang tidak terkendali, berpuncak pada kejadian badai sitokin, bahkan berujung pada sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). Badai sitokin terjadi sebagai respon berlebihan tubuh dalam upaya menghalangi transmisi virus, namun demikian hal ini juga memicu kerusakan jaringan yang menginduksi pelepasan berbagai faktor inflamasi. Faktor-faktor ini dapat berkontribusi pada penyakit dengan kondisi kritis termasuk sepsis, keganasan, bahkan kematian. Hingga saat ini, belum terdapat pengobatan yang secara mutlak dapat digunakan untuk mengobati COVID-19. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa SPM (sel punca mesenkimal) dapat mengendalikan badai sitokin melalui sifat imunomodulasinya. Sayangnya, pengobatan berbasis SPM masih terhambat oleh permasalahan seperti keefektifan, keamanan penggunaan, skala produksi, dan biaya yang mahal. Efek parakrin SPM diperankan oleh sekretom melalui berbagai zat yang disekresikannya. Sekretom digambarkan sebagai kumpulan faktor bioaktif yang disekresikan oleh SPM, menunjukkan efek terapeutik yang serupa dengan SPM, tetapi dapat menghindari efek samping yang ditimbulkan pada terapi berbasis SPM. Sekretom yang berasal dari SPM diketahui dapat memberikan sinyal antiapoptotik dan pro-survival pada sel target yang memungkinkan perbaikan pada sel target dan regenerasi jaringan melalui aktivasi mekanisme antiapoptotik. Dalam ulasan ini, kami akan membahas tentang COVID-19, mekanismenya dalam menyebabkan badai sitokin, dan potensi sekretom sebagai terapi COVID-19.

Kata Kunci: COVID-19, Badai Sitokin, Sel Punca Mesenkimal, Sekretom

Abstract

COVID-19 (coronavirus disease 2019), an outbreak caused by the novel SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) first appeared in Wuhan, China in late 2019. In some cases, SARS-CoV-2 infection can result in uncontrolled activation of the immune system, culminating in a cytokine storm, and even leading to acute respiratory distress syndrome (ARDS). Cytokine storms occur as an excessive response by the body in an effort to block viral transmission, however this also triggers tissue damage which induces the release of various inflammatory factors. These factors can contribute to critical illness including sepsis, malignancy, and even death. Until now, there is no treatment that can absolutely be used to treat COVID-19. Several studies show that SPM (mesenchymal stem cells) can control cytokine storms through their immunomodulatory properties. Unfortunately, SPM-based treatment is still hampered by problems such as effectiveness, safety of use, production scale, and expensive costs. The paracrine effect of SPM is exerted by the secretome through the various substances it secretes. The secretome is described as a collection of bioactive factors secreted by SPM, showing similar therapeutic effects to SPM, but can avoid the side effects caused by SPM-based therapy. The secretome derived from SPM is known to provide antiapoptotic and pro-survival signals to target cells which enable repair of target cells and tissue regeneration through activation of antiapoptotic mechanisms. In this review, we will discuss COVID-19, its mechanisms in causing cytokine storms, and the potential of the secretome as a COVID-19 therapy.

Keywords: COVID-19, Cytokine Storm, Mesenchymal Stem Cells, Secretome

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2025

 Corresponding author :

Address : Universitas Indonesia, Jakarta Pusat, Indonesia 10430

Email : lucky.novita@ui.ac.id

Phone : 089632737433

PENDAHULUAN

COVID-19 pertama kali dilaporkan di Tiongkok pada akhir Desember 2019 dan dengan cepat menyebar ke seluruh dunia (Azmi et al., 2020; C.-C. Lai et al., 2020). Infeksi SARS-CoV-2 pada COVID-19 diawali dengan pengikatan glikoprotein spike pada permukaan virus oleh reseptor angiotensin-converting genzyme 2 (ACE2) dan transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) pada permukaan sel epitel alveolus (Ellison-Hughes et al., 2020). Manifestasi klinis penyakit ini sangat beragam, mulai dari yang tidak bergejala atau hanya menimbulkan gejala ringan seperti flu, kelelahan, demam, batuk kering, atau nyeri otot, hingga menunjukkan gejala berat yang dapat berujung pada kematian (Azmi et al., 2020). Sebagian besar penyakit dengan gejala berat pada kondisi kritis diduga merupakan akibat dari proses hiperinflamasi yang dikenal sebagai hipersitokinemia atau badai sitokin. Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa badai sitokin mungkin memainkan peran kunci dalam menyebabkan ARDS dan disfungsi berbagai organ, sebagai akibat respons imun yang berlebihan, dan telah teridentifikasi pada pasien COVID-19 kritis (Azmi et al., 2020; Bhaskar et al., 2020).

Penggunaan SPM sebagai agen terapi imunomodulasi telah diusulkan dan berbagai uji klinis sedang dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas SPM pada penanganan badai sitokin pasien COVID-19. Studi yang dilakukan oleh Zhao dkk. melaporkan bahwa transplantasi SPM dapat meningkatkan prognosis, mencegah badai sitokin tanpa menimbulkan efek samping pada pasien COVID-19. Namun demikian, hingga saat ini belum ada pendekatan berbasis sel punca yang disetujui oleh International Society for Stem Cell Research (ISSCR) untuk mengobati atau mencegah infeksi COVID-19 (Golchin et al., 2020; Tang et al., 2020).

SPM dapat bersumber dari berbagai jaringan seperti jaringan adiposa, sumsum tulang, dan tali pusat. Penggunaan SPM sebagai agen terapi dianggap aman karena SPM tidak mengekspresikan reseptor TMPRSS2 dan ACE2, sehingga tidak dapat terinfeksi oleh SARS-CoV-2. (Ahangar, Mills, & Cowin, 2020; C. Harrell et al., 2019) Efek antiinflamasi dan imunomodulasi SPM dikaitkan pada aksi parakrinnya dalam mensekresikan berbagai faktor pertumbuhan, kemokin, dan sitokin yang melawan peradangan, termasuk antagonis reseptor interleukin 1 (IL-1RA), IL-10, dan IL-6. (Ahangar, Mills, & Cowin, 2020)

Efek samping penggunaan terapi berbasis sel, seperti diferensiasi yang tidak diinginkan dari penggunaan SPM, menawarkan peluang penggunaan sekretom sebagai alternatif pengobatan. Sejumlah besar penelitian menunjukkan bahwa sekretom yang berasal dari SPM memiliki manfaat terapeutik yang serupa dengan yang terlihat setelah transplantasi SPM. (C. Harrell et al., 2019) Jika dibandingkan dengan SPM, sekretom memiliki beberapa keunggulan dari sisi stabilitas, penggunaan biaya yang lebih murah dan dapat digunakan dalam keadaan darurat sebagai produk siap pakai (Ahangar, Mills, & Cowin, 2020; Chou et al., 2021). Dengan demikian, sekretom yang disekresikan oleh SPM dapat menjadi alternatif terapi SPM dengan potensi

yang sama dan efek samping yang minimal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. COVID-19

Penyebaran dan kemunculan SARS-CoV-2 kini telah ditetapkan sebagai bencana kesehatan baru yang berdampak pada seluruh dunia (Bhatt et al., 2021). COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 masih menjadi pembunuh mematikan yang mengubah kehidupan manusia (Shaw, 2020).

Epidemiologi

Wabah pneumonia misterius disertai demam, batuk kering, dan masalah gastrointestinal terjadi pada bulan Desember 2019 di pasar makanan laut Huanan di Wuhan. Pandemi tersebut menewaskan lebih dari 1.800 orang dan menginfeksi lebih dari 70.000 orang dalam lima puluh hari pertama. Patogen yang bertanggung jawab atas wabah tersebut oleh Komite Internasional Taksonomi Virus (ICTV) diidentifikasi sebagai SARS-CoV-2, jenis baru betacoronavirus yang menyebabkan COVID-19 (Ouassou et al., 2020; Shereen et al., 2020; Wu et al., 2020).

Wabah kasus COVID-19 menyebar dengan cepat dari Wuhan ke seluruh provinsi Hubei dan seluruh dunia. Pada tanggal 13 Januari 2020, Thailand melaporkan kasus COVID-19 pertama yang terverifikasi di luar Tiongkok. Taiwan, Jepang, dan Korea Selatan juga dikonfirmasi positif COVID-19 pada orang dengan riwayat perjalanan dari Wuhan (Wu et al., 2020). Indonesia sendiri melaporkan dua kasus pertama di Depok, Jawa Barat pada tanggal 1 Maret 2020. Setelah itu, jumlah kasus yang dikonfirmasi mulai meningkat di setiap daerah. Hingga tanggal 10 Agustus 2021, virus tersebut telah menyebar ke seluruh provinsi di Indonesia, menginfeksi lebih dari 3 juta orang dan menyebabkan kematian hingga ratusan ribu jiwa (WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, 2021).

COVID-19 pada awalnya diduga menular dari hewan ke manusia. Namun, penelitian lebih lanjut menyatakan bahwa beberapa kasus yang terjadi di Tiongkok dan luar Tiongkok tidak terkait dengan pasar makanan laut Huanan. Hal ini menunjukkan bahwa COVID-19 dapat menular dari orang ke orang (Khaedir & Kartika, 2021; Singhal, 2020). Secara historis, SARS-CoV (2003) yang masih berkerabat dengan SARS-CoV-2 telah menginfeksi 8.098 orang dengan tingkat kematian 9% (Shereen et al., 2020), sementara hingga saat itu (10/08/2021) data dari situs web WHO COVID-19 (<https://covid19.who.int/>) menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 telah menginfeksi 203.295.170 orang dengan tingkat kematian 2,1%. WHO telah menetapkan COVID-19 sebagai darurat kesehatan masyarakat yang menjadi perhatian internasional (PHEIC) pada 30 Januari 2020, dan sebagai pandemi pada 11 Maret 2020 (Golchin et al., 2020; Sherwani & Khan, 2020).

Struktur SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 adalah virus RNA untai tunggal positif yang pleomorfik, berselubung, dengan ukuran genom berkisar antara 26 hingga 32 kb (Machhi et al., 2020; Shereen et al., 2020). Virus ini diklasifikasikan ke dalam subfamili Orthocoronavirinae dengan famili Coronaviridae dan ordo Nidovirales (Kumari et al., 2020; Yang et al., 2020). Virus corona diklasifikasikan ke dalam empat genus berdasarkan fitur genetik dan antigen: alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus, dan deltacoronavirus (Hartenian et al., 2020; Machhi et al., 2020; Ouassou et al., 2020). SARS-CoV-2, seperti SARS-CoV dan Sindrom Pernapasan Timur Tengah (MERS), adalah betacoronavirus yang menginfeksi manusia (Xia et al., 2020).

SARS-CoV-2 memiliki empat protein struktural meliputi protein nukleokapsid (N), protein membran (M), protein envelope (E), dan protein spike (S) (Xia et al., 2020). Glikoprotein spike pada permukaan SARS-CoV-2 berbentuk seperti mahkota yang dalam bahasa latin disebut *corona* yang menjadi alasan penamaan coronavirus (Dhama et al., 2020; Wu et al., 2020). Spike ini memiliki peran utama dalam penempelan dan masuknya virus ke dalam sel inang melalui fungsi sekuens receptor-binding domain (RBD) yang terdapat di dalamnya, sehingga dapat mempertahankan ikatan van der Waals dengan sel inang (Khaedir & Kartika, 2021). Residu glutamin pada RBD akan mengenali dan mengikat residu lisin pada reseptor ACE-2 Shereen et al (2020) yang diekspresikan antara lain pada sel endotel, sel epitel usus halus, sel epitel saluran napas, dan sel parenkim paru. Meskipun SARS-CoV-2 dan SARS-CoV memiliki kemiripan urutan asam aminosebesar 72%, RBD SARS-CoV-2 memiliki afinitas pengikatan ACE-2 10-20 kali lebih besar daripada SARS-CoV. Hal inilah yang menyebabkan SARS-CoV-2 lebih mudah menular (Bohn et al., 2020; Hartenian et al., 2020; Khaedir & Kartika, 2021; Kumari et al., 2020).

Protein nukleokapsid pada SARS-CoV-2 melindungi genom virus dari lingkungan luar sel inang. Protein ini dilepaskan setelah virus masuk ke dalam sel inang, dan genom virus secara langsung ditranslasikan oleh ribosom sel inang. Tiga protein struktural lainnya (envelope, membran, spike) kemudian akan membentuk selubung virus yang terintegrasi ke dalam lapisan lipid bilayer sel sebelum membentuk tunas dari sel yang terinfeksi (Machhi et al., 2020).

Protein membran pada SARS-CoV-2 terdapat dalam jumlah yang melimpah dan berperan dalam pembentukan selubung virus (Dhama et al., 2020). Protein ini berikatan dengan nukleokapsid dan berperan sangat penting dalam proses perakitan dan pembentukan virus baru selama morfogenesis (Hartenian et al., 2020). Sementara itu, protein envelope merupakan protein struktural utama terkecil pada virus, yang memiliki beberapa fungsi dalam patogenesis, perakitan, dan pelepasan virus. Protein envelope juga berperan sebagai polipeptida kecil yang membentuk saluran ion. Tidak adanya atau tidak aktifnya protein ini dikaitkan dengan perubahan

virulensi virus yang dipengaruhi oleh perubahan morfologi dan tropisme (Dhama et al., 2020).

Patogenesis

Penularan COVID-19 dapat terjadi melalui kontak dengan droplet yang dikeluarkan oleh seseorang yang terinfeksi saat batuk atau bersin (Rothan & Byrareddy, 2020). Dalam kondisi lingkungan yang sesuai, virus yang terenkapsulasi di dalam droplet dapat bertahan hidup di permukaan benda selama berhari-hari (Kampf et al., 2020). Infeksi terjadi ketika seseorang menghirup droplet atau menyentuh permukaan yang terkontaminasi dengan droplet, kemudian menyentuh mulut, hidung, atau mata, kemudian virus masuk ke paru-paru. SARS-CoV-2 selanjutnya akan berikatan dengan reseptor ACE2 dan TMPRSS2 yang terdapat di permukaan sel alveolar tipe 2 melalui glikoprotein spike pada permukaannya (C. R. Harrell et al., 2020; Singhal, 2020).

Glikoprotein spike SARS-CoV-2 bersifat homotrimerik, dengan domain S1 dan S2 di setiap subunit. Urutan RBD dalam domain S1 mengenali reseptor ACE2 pada sel inang, sedangkan domain S2 memediasi fusi membran sel virus dan inang. Mekanisme pembelahan proteolitik di dua tempat berbeda diperlukan untuk mengaktifkan aktivitas fusi glikoprotein spike. Pembelahan ini dimediasi oleh keterlibatan TMPRSS, protein protease pada permukaan sel. TMPRSS membelah batas antara domain S1/S2 di tempat pembelahan awal, memisahkan kedua domain (Coutard et al., 2020; Hartenian et al., 2020). Pembelahan ini juga mengaktifkan domain S2, yang dicirikan oleh perubahan struktural dalam konformasi prefusi domain S2. Lebih jauh, pembelahan sekunder terjadi di tempat S', yang menyebabkan virus dan membran sel inang menyatu, memungkinkan RNA genom virus dilepaskan ke dalam sitoplasma sel inang (Hartenian et al., 2020). Dengan memanfaatkan perangkat sel inang, SARS-CoV-2 mensintesis ulang protein struktural dan fungsional yang diperlukan untuk pembentukan virus baru (C. R. Harrell et al., 2020).

Protein virus yang disintesis selanjutnya akan dikenali sebagai benda asing oleh tubuh sehingga dapat mengaktifkan sistem imun. Dalam kebanyakan situasi, aktivasi sistem imun yang efektif dapat membasmi virus dan penyakit yang ditimbulkannya tanpa menimbulkan gejala atau menunjukkan gejala ringan seperti pneumonia ringan, batuk, dan demam (Li et al., 2020). Namun, pada individu tertentu, SARS-CoV-2 dapat mengaktifkan sel imun secara berlebihan, sehingga mengakibatkan respons imun yang sangat kuat dan risiko edema paru serta ARDS (C. R. Harrell et al., 2020).

Respon imun terhadap infeksi SARS CoV-2

Penularan COVID-19 dapat terjadi ketika droplet dari satu orang yang terinfeksi terhirup oleh orang lain. SARS-CoV-2 dalam droplet tersebut menginfeksi sel inang dengan menempel pada reseptor ACE2 dan TMPRSS2 melalui glikoprotein spikanya, kemudian memicu fusi membran sel. Sel

alveolar tipe 2 dianggap sebagai target utama infeksi SARS-CoV-2 (Price et al., 2020). Setelah fusi virus dengan membran sel alveolar tipe 2, RNA virus didistribusikan ke dalam sitoplasma sel. RNA virus tersebut kemudian ditranslasikan menjadi protein struktural dan fungsional virus, yang kemudian dirakit menjadi virus baru di Golgi dan dikeluarkan dari sel (Ahmed-Hassan et al., 2020). Sel imun dari imunitas bawaan dan adaptif akan mendeteksi protein ini serta komponen struktural SARS-CoV-2 lainnya (C. R. Harrell et al., 2020).

Sistem imun bawaan merupakan garis pertahanan awal terhadap infeksi virus (Abbas et al., 2012). Imunitas bawaan terhadap virus mengandung banyak komponen humoral, termasuk sistem komplemen, sitokin, antibodi alami, dan kemokin serta berbagai komponen seluler, seperti DC (sel dendritik), makrofag, sel NKT (sel T pembunuh alami), dan sel NK, yang membatasi perkembangan infeksi virus melalui efek sitotoksik pada sel target, sekresi sitokin, dan pengembangan imunitas adaptif (Boechat et al., 2021). Infeksi oleh SARS-CoV-2 akan mengaktifasi makrofag dan menginduksi produksi sitokin pro-inflamasi (IL-6, IL-1, dan TNF- α). Jenis sitokin yang dilepaskan akan memengaruhi diferensiasi sel T (CD4+, CD8+) dan aktivasi sel B. Sel T CD4+ sebagian besar akan berdiferensiasi menjadi subset Th1 dan Th17, yang kemudian mensekresikan sitokin yang dapat memperburuk proses inflamasi. Sementara itu, sitokin proinflamasi yang disekresikan oleh makrofag akan meningkatkan aktivitas sitotoksik sel T CD8+ / sel T sitotoksik (Tc) untuk membunuh virus (Abbas et al., 2012; Ahmed-Hassan et al., 2020).

Rekrutmen neutrofil ke lokasi infeksi dipengaruhi oleh kemokin dan sitokin yang mengaktifkan neutrofil. Neutrofil yang teraktivasi mengalami degranulasi dan membentuk perangkap ekstraseluler neutrofil (NET) yang melepaskan DAMP intraseluler, DNA, dan histon dari neutrofil. Komponen ini akan mengaktifkan PRR dari banyak sel imun dan non-imun di dekatnya yang menyebabkan diproduksinya sitokin yang berkontribusi pada kondisi inflamasi pasien COVID-19 (Ahmed-Hassan et al., 2020). Sel imunitas bawaan seperti DC dapat menyajikan antigen virus ke sel T naif. Sel T naif selanjutnya akan teraktivasi dan berpolarisasi ke arah subset tertentu untuk menjadi sel T efektor (Tc dan Th). Aktivasi sel Tc kemudian akan menargetkan kematian virus. Sementara itu, aktivasi sel Th efektor akan membantu meningkatkan sistem imun bawaan dan adaptif, termasuk aktivasi sel B untuk menghasilkan antibodi terhadap SARS-CoV-2 (Abbas et al., 2012).

Selain komponen seluler, komponen humoral dari imunitas bawaan, seperti komplemen, memiliki peran dalam pertahanan invasi SARS-CoV-2, baik melalui jalur klasik maupun lektin. Aktivasi jalur lektin dimediasi oleh pengenalan gugus glikan (mengandung mannososa) dalam domain S1 SARS-CoV-2 oleh lektin pengikat mannososa (MBL) yang bertindak sebagai PRR terlarut (Boechat et al., 2021). IgG pada tahapan yang lebih lanjut akan melawan virus. Kedua jalur ini selanjutnya akan bertemu pada aktivasi komplemen C3 yang

kemudian dikonversi menjadi C3a dan C3b. Oponisasi patogen dimediasi oleh C3b, yang mendorong konversi C5 menjadi C5a dan C5b. Sementara itu, C5b terlibat dalam pengembangan kompleks serangan membran (MAC), yang menyebabkan lisis sel. Sementara itu, baik C3a maupun C5a akan menstimulasi perekrutan sel imun ke tempat infeksi dan mendorong eliminasi sel yang terinfeksi (Ahmed-Hassan et al., 2020). Pada respon imun yang adekuat, secara keseluruhan, proses ini mengarah pada eliminasi virus dengan kerusakan minimal dan berkorelasi terhadap pemulihan kondisi pasien. Sementara itu, respon imun yang tidak adekuat ataupun berlebihan terhadap infeksi SARS-CoV-2 akan berkontribusi pada memburuknya kondisi pasien. (Ellison- Hughes et al., 2020)

Badai Sitokin Pada COVID-19

Sel-sel sistem imun menghasilkan protein kecil yang dikenal sebagai sitokin, yang mengatur berbagai respons imun, serta proses inflamasi (Lourenço & Cava, 2009). Meskipun demikian, jumlah sitokin yang terlalu banyak dapat menyebabkan kerusakan jaringan akibat respons imun yang berlebihan. Hal ini dikenal sebagai badai sitokin. Badai sitokin adalah suatu kondisi yang ditandai dengan produksi sitokin yang berlebihan dan tidak terkendali, yang dihasilkan dari aktivasi imun yang tidak normal (Azmi et al., 2020).

Infeksi SARS-CoV-2 menginduksi pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) dalam sel epitel alveolar paru-paru, yang dapat menyebabkan apoptosis sel. ROS juga menstimulasi sintesis NLRP3 dan NF- κ B, yang menyebabkan hiperaktivasi sel imun, yang ditandai dengan infiltrasi monosit, sel T, dan makrofag di paru-paru. Hal ini mengakibatkan peningkatan kadar kemokin dan sitokin proinflamasi seperti GM-CSF, IL-6, IL-7, IL-2, IL-10, monosit chemoattractant protein 1 (MCP1), inducible protein-10 (IP-10), IFN- γ , protein inflamasi makrofag 1 (MIP1), dan TNF (Bhaskar et al., 2020; Bohn et al., 2020; Ellison-Hughes et al., 2020). Hipersitokinemia disebabkan oleh amplifikasi sistemik dari respons inflamasi lokal terhadap infeksi virus atau bakteri. Melalui umpan balik positif dalam sel imun dan kadar penanda proinflamasi yang lebih tinggi, infeksi ini mengganggu keseimbangan antara inflamasi fisiologis dan patologis (Çetin & Topçul, 2020). Pada hipersitokinemia, sitokin kemotaktik (MCP-1, IL-8) dan sitokin respons akut (IL-1, TNF) meningkat lebih awal, yang memungkinkan peningkatan IL-6 yang berkelanjutan. IL-6 mengikat sIL-6R (reseptor IL-6 terlarut) atau mL-6R (reseptor IL-6 terikat membran), yang kemudian berinteraksi dengan gp130 dan mengatur kadar MCP-1, GM-CSF, dan IL-6 melalui JAK-STAT (transduser sinyal Janus kinase dan aktivator transkripsi), sehingga mempertahankan respons inflamasi (Choy & Rose-John, 2017; Spigna et al., 2023). Bersama dengan sitokin pleiotropik lainnya, IL-6 menginduksi respons fase akut yang meningkatkan aktivasi komplemen, feritin serum,

faktor prokoagulan, dan CRP. (Ellison-Hughes et al., 2020)

Studi meta-analisis telah melaporkan adanya hubungan antara kadar IL-6 dengan tingkat keparahan COVID-19 (Tang et al., 2020). Tingkat keparahan ini didefinisikan sebagai perkembangan sepsis, ARDS, disfungsi multiorgan, dan bahkan kematian yang dialami oleh pasien. Hal ini didukung oleh studi kohort terhadap 60 pasien COVID-19 yang mengungkapkan bahwa individu dengan gejala berat memiliki kadar IL-6 yang lebih tinggi dibandingkan dengan individu dengan gejala ringan (Copaescu et al., 2021).

Pada infeksi SARS-CoV-2 dengan kasus yang parah, badai sitokin memulai serangan sistem imun yang hebat pada organisme inang, yang mengakibatkan disfungsi endotel, kerusakan pembuluh darah, dan disregulasi parakrin/metabolik, ARDS, yang kemudian merusak banyak sistem organ sehingga menyebabkan kematian (Çetin & Topçul, 2020). Oleh karena itu, keseimbangan sitokin anti-inflamasi dan pro-inflamasi sangat penting dalam mempertahankan homeostasis respon imun di dalam paru-paru. Hal ini menunjukkan dibutuhkan strategi pengobatan untuk membatasi perkembangan penyakit dengan menghambat badai sitokin selama infeksi COVID-19.

Manifestasi Klinis

Tingkat keparahan COVID-19 dikategorikan sebagai asimtomatik, gejala ringan, gejala sedang, gejala berat, dan kritis. Pasien dengan gejala ringan adalah mereka yang tidak mengalami hipoksia tetapi mengalami batuk, nyeri otot, kelelahan, sesak napas, demam, dan anoreksia. Gejala nonspesifik lainnya meliputi sakit kepala, diare, hidung tersumbat, sakit tenggorokan, muntah dan mual, ageusia, atau anosmia (Erlina Burhan, Fathiyah Isbaniah, Agus Dwi Susanto et al., 2020). Gejala ringan terjadi pada pasien remaja atau dewasa dengan indikasi klinis pneumonia (sesak napas, demam, napas cepat, batuk) tetapi tidak menunjukkan pneumonia berat, termasuk $SpO_2 \geq 94\%$. Gejala klinis pneumonia pada anak-anak tidak berat (batuk atau kesulitan bernapas dan napas cepat). Kriteria napas cepat: usia < 2 bulan, $\geq 60x$ /menit; usia 2-11 bulan, $\geq 50x$ /menit; 1-5 tahun, $\geq 40x$ /menit; >5 tahun, $\geq 30x$ /menit (Gandhi et al., 2020; Menteri Kesehatan RI, 2021).

Sementara itu, gejala berat pada pasien remaja atau dewasa muncul apabila indikasi klinis pneumonia disertai dengan salah satu indikator berikut: $SpO_2 < 94\%$, laju pernapasan > 30x/menit, atau distres pernapasan akut. Pasien anak menunjukkan gejala klinis pneumonia (sesak napas atau batuk) serta minimal salah satu dari berikut: distres pernapasan berat, $SpO_2 < 93\%$ atau sianosis sentral, tidak dapat menyusu atau minum, kehilangan kesadaran, kejang, atau napas cepat. Pasien kritis adalah pasien dengan ARDS, sepsis, gagal napas, dan berbagai disfungsi organ (Gandhi et al., 2020; Menteri Kesehatan RI, 2021).

Temuan laboratorium lain yang terkait dengan memburuknya kondisi pasien meliputi

waktu protrombin yang memanjang, peningkatan jumlah sel darah putih disertai limfopenia, serta peningkatan kadar laktat dehidrogenase, protein C-reaktif (CRP), enzim hati, D-dimer, dan IL-6. Adanya faktor risiko yang menyebabkan komplikasi, seperti usia lanjut, penyakit paru kronis, obesitas, penyakit kardiovaskular, dan diabetes, juga berkontribusi terhadap memburuknya gejala pada pasien COVID-19 (Gandhi et al., 2020).

Diagnosa

1. Anamnesis

Orang yang terinfeksi COVID-19 dapat menunjukkan gejala asimtomatik, gejala yang sangat ringan (paucisymptomatic), atau gejala sedang hingga berat (WHO, 2020). Ada tiga anamnesis utama gejala yang dapat ditemukan: demam, batuk kering, dan kesulitan bernapas atau sesak napas. Namun, pada beberapa kondisi, terutama pada usia lanjut atau orang dengan gangguan kekebalan tubuh, demam mungkin tidak terjadi. Namun demikian, tidak adanya demam bukan berarti menunjukkan tidak adanya infeksi virus. Gejala lain termasuk sakit kepala, nyeri otot, lemas, diare, dan batuk berdarah. Pada kondisi tertentu, hal ini dapat disertai infeksi saluran pernapasan akut berat. Infeksi saluran pernapasan akut umumnya disertai dengan demam di atas $38^{\circ}C$ dan batuk yang terjadi dalam 10 hari terakhir serta memerlukan rawat inap (Erlina Burhan, Fathiyah Isbaniah, Agus Dwi Susanto et al., 2020).

2. Pemeriksaan fisik, meliputi pemeriksaan tingkat kesadaran, retraksi otot pernafasan, tanda-tanda vital (tekanan darah, saturasi oksigen, denyut nadi, suhu tubuh, laju pernafasan), dan pemeriksaan fisik paru-paru (Erlina Burhan, Fathiyah Isbaniah, Agus Dwi Susanto et al., 2020).

3. Pemeriksaan Laboratorium

a. Spesimen

Seorang profesional perawatan kesehatan melakukan pengambilan sampel berdasarkan pedoman pencegahan dan pengendalian infeksi dan menggunakan peralatan keselamatan yang tepat. (WHO, 2020)

1) Spesimen saluran pernapasan bawah (SPB), (bilas bronkial, bilas bronko-alveolar (BAL), dahak, atau aspirasi endotrakeal) dan spesimen saluran pernapasan atas (SPA) dengan usap tenggorokan (orofaring dan nasofaring). Spesimen SPA sering digunakan untuk sebagai penyaring infeksi tahap awal, terutama yang tidak bergejala atau bergejala ringan. SPB disarankan pada pasien dengan penyakit COVID-19 stadium lanjut atau pada individu dengan sampel SPA yang secara klinis diduga kuat menderita COVID-19.

2) Bila hasil SPA dan SPB negatif, namun gejala infeksi masih ada, sebaiknya dilakukan pemeriksaan spesimen tinja.

3) Spesimen serum. Jika hasil uji

amplifikasi asam nukleat (NAAT) dari individu yang diduga kuat menderita COVID-19 negatif, spesimen serum harus diambil. Pengambilan spesimen serum berpasangan dapat dilakukan. Satu spesimen diambil selama fase akut, dan satu lagi diambil 14-28 hari kemudian selama fase pemulihan untuk memeriksa peningkatan titer antibodi atau serokonversi.

b. Pemeriksaan Laboratorium

1) Tes NAAT

Pengujian NAAT dilakukan pada spesimen SPA menggunakan *real-time polymerase chain reaction* (RT-PCR) untuk mengidentifikasi RNA SARS-CoV-2. Gen yang mengkode protein struktural dari SARS-CoV-2 (protein N, E, S), gen RNAPolimerase yang bergantung pada RNA (RdRp), dan daerah kerangka baca terbuka 1a (orf1a) dan orf1b merupakan target pengujian ini. Hasilnya digambarkan sebagai nilai ambang siklus (Ct) yang berbanding terbalik dengan jumlah RNA virus yang ada dalam spesimen (C. K. C. Lai & Lam, 2020).

2) Tes diagnostik cepat deteksi antigen
Tes diagnostik cepat SARS-CoV-2 biasanya menggunakan prinsip LFI (*lateral flow immunoassay*) yang dapat diselesaikan dalam waktu setengah jam. Tes ini dianggap kurang sensitif jika dibandingkan dengan NAAT karena tidak ada amplifikasi target yang dapat dideteksi. Hal ini dikarenakan antibodi dalam strip tes juga mampu mendeteksi antigen virus corona selain SARS-CoV-2, sehingga hasil tes positif palsu dapat terjadi. (WHO, 2020)

3) Tes deteksi antibodi

Antigen SARS-CoV-2 yang menjadi target pemeriksaan ini antara lain protein N dan protein S. Pemeriksaan dapat dilakukan dengan prinsip chemiluminescence immunoassays (CLIA) dan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), namun yang paling umum adalah prinsip LFI dengan teknik pelabelan menggunakan fluorescent atau colloidal gold. Kelemahan metode ini adalah memungkinkan terjadinya reaksi silang dengan jenis virus corona lain, sehingga menyebabkan hasil pemeriksaan menjadi positif palsu. Selain itu, hasil negatif palsu juga dapat diperoleh saat kadar virus dalam darah masih sangat rendah. (C. K. C. Lai & Lam, 2020)

4. Pemeriksaan penunjang, meliputi pemeriksaan radiologi (rontgen toraks, CT scan dada, USG toraks), bronkoskopi, pungsi pleura sesuai kondisi, pemeriksaan kimia darah (jumlah leukosit, hitung jenis leukosit, LED dan CRP, analisis gas darah, fungsi hati, fungsi ginjal,

gula darah, elektrolit, fungsi hemostasis (PT/APTT, d-Dimer), prokalsitonin bila diduga ada infeksi bakteri, dan laktat untuk menunjang dugaan sepsis), kultur mikroorganisme dan uji sensitivitas bahan saluran pernapasan seperti sputum, bilasan bronkial, cairan pleura dan darah, serta pemeriksaan feses dan urine (investigasi kemungkinan penularan) (Erlina Burhan, Fathiyah Isbaniah, Agus Dwi Susanto et al., 2020).

5. Diagnosis banding dilakukan untuk kemungkinan penemuan pneumoniabakteri SARS/MERS, pneumonia jamur, atau gagal Jantung (Erlina Burhan, Fathiyah Isbaniah, Agus Dwi Susanto et al., 2020).

2. Sel Punca Mesenkimal

SPM terdiri dari populasi beragam sel yang memiliki kemampuan berdiferensiasi menjadi berbagai sel somatik, termasuk osteosit, kondrosit, miosit, dan tenosit, serta berkontribusi pada hematopoiesis. SPM dapat ditemukan di otot, sumsum tulang, Wharton's jelly, jaringan adiposa, kulit, pulpa gigi, darah menstruasi, darah tepi, vili korionik, dan paru-paru (Ahangar et al., 2020; Çetin & Topçul, 2020; Eleuteri & Fierabracci, 2019). International Society of Cell Therapy (ISCT), Azmi et al., (2020) mendefinisikan SPM sebagai sel dengan karakteristik; memiliki afinitas terhadap plastik saat dikultur dalam kondisi standar (C.-C. Lai et al., 2020), mengekspresikan antigen permukaan spesifik seperti CD73, CD90, dan CD105, tetapi mengekspresikan sedikit ($\leq 2\%$) HLA-DR, CD45, CD19, CD34, dan CD14 (Ellison-Hughes et al., 2020), multipoten untuk berkembang menjadi adiposit, kondroblas, dan osteoblas secara in vitro (Dominici et al., 2006).

SPM lebih mudah diperoleh, lebih dapat diterima secara etis daripada sel punca embrionik sebagai pengobatan berbasis sel, memiliki risiko lebih rendah dalam mengaktifkan sistem imun, karena tidak mengekspresikan MHC II atau molekul kostimulator seperti CD80, CD86, dan hanya mengekspresikan beberapa molekul MHC I. (Ahangar, Mills, & Cowin, 2020; Çetin & Topçul, 2020) SPM dilengkapi dengan perangkat imunomodulasi yang secara khusus mengarahkan migrasinya ke area yang mengalami kerusakan. Migrasi SPM diatur oleh kemokin, faktor pertumbuhan, dan molekul adhesi (Çetin & Topçul, 2020). Dalam memodulasi sistem imun, SPM dapat bertindak secara langsung melalui interaksinya dengan sel imun dan secara tidak langsung dengan mensekresikan protein melalui efek parakrin. SPM dapat meningkatkan atau menekan peradangan, tergantung pada lingkungan mikro di sekitarnya. Ketika sistem imun dalam keadaan antiinflamasi yang berlebihan, SPM akan melepaskan sitokin proinflamasi dan meningkatkan peradangan, tetapi ketika terjadi hiperaktivasi sistem imun, SPM akan melepaskan sitokin antiinflamasi untuk menekan peradangan yang terjadi (Ahangar, Mills, & Cowin, 2020; Ellison-Hughes et al., 2020).

Respons antiinflamasi SPM terhadap lingkungan inflamasi dilakukan melalui konversi sel Th17 menjadi sel Treg oleh aktivitas faktor

pertumbuhan tumor (TGF). Selain itu, keberadaan CCL18 menyebabkan monosit terpolarisasi membentuk makrofag tipe 2 yang kemudian mensekresikan sitokin antiinflamasi. Proses antiinflamasi juga dilakukan dengan menurunkan produksi kemokin seperti CXCL1, CXCL2 yang berfungsi dalam menarik neutrofil ke tempat infeksi. Hal ini mengakibatkan aktivasi fosforilasi p38 MAPK, sekresi IL-10, dan penghambatan produksi ROS, TNF- α , dan IL-6 oleh neutrofil. Peristiwa ini selanjutnya berkontribusi pada pergeseran lingkungan proinflamasi menjadi antiinflamasi (Ellison-Hughes et al., 2020).

Redistribusi sistemik SPM dapat menargetkan organ lain yang juga mengalami kerusakan. COVID-19 dalam kondisi parah dapat menyebabkan disfungsi berbagai organ, hal ini menjadikan SPM sebagai terapi yang menjanjikan untuk mengobati tidak hanya kerusakan paru-paru tetapi juga kerusakan pada organ lain seperti jantung. Oleh karena itu, penggunaan SPM dapat menjadi kunci untuk mengobati pasien COVID-19. (Ellison-Hughes et al., 2020)

Sel Punca Mesenkimal sebagai Agen Terapi untuk COVID-19

Respons inflamasi yang berlebihan terhadap infeksi COVID-19 memicu pelepasan sitokin inflamasi serta aktivasi sel imun yang tidak terkendali. Hingga saat ini, belum ada rekomendasi antivirus khusus untuk mengobati COVID-19. Vaksinasi juga belum sepenuhnya diterapkan. Oleh karena itu, COVID-19 hanya dapat diobati melalui perawatan paliatif dan bantuan ventilasi pada kasus pneumonia yang parah (Çetin & Topçul, 2020). SPM tampaknya dapat menjadi kandidat yang cukup potensial untuk terapi COVID-19. Melalui aktivitas imunomodulatornya, SPM juga mampu memodulasi sistem imun, mencegah badai sitokin, dan meningkatkan perbaikan endogen pada pasien (Chouw et al., 2021; Kyurkchiev, 2014; Leng et al., 2020). Sebagai bagian dari fungsi imunomodulatornya, SPM dapat menghambat proliferasi sel imun, termasuk sel B, sel dendritik, sel T, dan sel NK (Çetin & Topçul, 2020; Chouw et al., 2021).

Sebagian besar SPM akan terkonsentrasi di paru-paru setelah pemberian intravena. Melalui pelepasan mediator terlarut termasuk peptida antimikroba, sitokin, kemokin, vesikel ekstraseluler, dan faktor pertumbuhan, SPM dapat meningkatkan efek antiinflamasi dan berpotensi mengurangi edema serta memulihkan integritas vaskular. Aktivitas ini juga berkontribusi pada perbaikan dan regenerasi endogen jaringan paru-paru dalam mengurangi atau mencegah terjadinya fibrosis paru. (Ellison-Hughes et al., 2020)

Studi klinis pertama tentang penggunaan SPM sebagai terapi COVID-19 dilakukan di Tiongkok pada tahun 2020. Transplantasi SPM alogenik 1×10^6 SPM/Kg/BB diberikan kepada 7 pasien dan dinilai untuk mengetahui perubahan tingkat peradangan, fungsi sel imun, dan efek samping yang mungkin terjadi selama 14 hari setelah injeksi SPM. Hasil klinis menunjukkan bahwa pemberian SPM meningkatkan kemajuan perbaikan pasien secara signifikan. Dalam dua hari

setelah transplantasi SPM, fungsi paru-paru membaik pada tujuh pasien. Selain itu, dua pasien dengan gejala normal dan satu pasien dengan gejala berat dipulangkan dalam waktu 10 hari setelah perawatan. Setelah perawatan, aktivitas sel T CXCR3+CD4+, sel NK CXCR3+, sel T CXCR3+CD8+, dan kadar CRP ditemukan menurun, dan jumlah sel dendritik regulator meningkat. SPM terbukti mampu menurunkan kadar TNF- α , sementara kadar IL-10 meningkat dibandingkan dengan kelompok plasebo. Sebagai pengobatan untuk pasien COVID-19 dengan pneumonia, terutama yang sakit kritis, transplantasi SPM intravena dianggap efektif dan aman (Leng et al., 2020).

Lanzoni dan rekan-rekannya mengevaluasi efikasi dan keamanan pemberian SPM asal tali pusat (SPM-TP) pada subjek COVID-19 dengan ARDS pada tahun 2020. Sebanyak 24 orang direkrut dan secara acak dibagi ke dua kelompok, dengan masing-masing kelompok terdiri dari 12 peserta. Peserta dalam kelompok pertama akan menerima dua dosis SPM-TP secara intravena pada hari ke-0 dan ke-3, sebanyak $100 \pm 20 \times 10^6$ SPM-TP, sedangkan kelompok kedua akan bertindak sebagai kontrol. Kedua kelompok sama-sama menerima perawatan standar terbaik. Hasil dari penelitian ini menunjukkan, pemberian SPM-TP kepada pasien COVID-19 dengan ARDS terbukti aman. Kadar sitokin inflamasi termasuk IFN- γ , IL-2, GM-CSF, TNF- α , dan IL-6 juga jauh lebih rendah pada hari ke-6 setelah pemberian SPM-TP. (49) Secara keseluruhan, melalui peran imunomodulatori dan reparatifnya, penelitian ini mendukung alasan transplantasi SPM sebagai terapi untuk mengobati COVID-19 (Ellison-Hughes et al., 2020).

Keterbatasan Penggunaan SPM sebagai Agen Terapi

Penggunaan SPM yang dinilai baik dalam pengobatan penyakit ternyata memiliki keterbatasan dalam hal keamanan, proses penghantaran, dan keragaman respons pengobatan. Pemberian SPM secara intravaskular dinilai layak dalam beberapa penelitian, sementara penelitian lain menunjukkan bahwa SPM dapat berkembang menjadi keganasan. Masih harus diteliti lebih lanjut apakah SPM dijamin aman dari diferensiasi yang tidak diinginkan, terutama dalam jangka waktu yang panjang. Pada pasien yang diobati dengan SPM, ditemukan struktur berkapsul yang mengandung kalsifikasi dan osifikasi di area infark jantung. Sebuah penelitian terpisah juga mengamati perdarahan intraokular dan hilangnya penglihatan pada individu dengan degenerasi makula dengan pengobatan SPM yang berasal dari jaringan adiposa. Perkembangan lesi angiomieloproliferatif pada pasien dengan lupus nephritis juga ditemukan setelah menerima terapi SPM autolog (Eleuteri & Fierabracci, 2019; C. Harrell et al., 2019).

Mekanisme kerja SPM dipengaruhi oleh perancah kultur sel 3D, prapengondisian hipoksia, atau adanya stimulus yang kemudian menyebabkan produksi berbagai faktor imunomodulatori. Aktivitas antiinflamasi dan inflamasi dari molekul yang disekresikan oleh SPM juga ditentukan oleh

karakteristik lingkungan mikro yang ditemui oleh SPM dalam tubuh individu yang ditransplantasikan dan oleh karena itu dianggap mengkondisikan respons terapeutik. Shi dkk. menanggapi dengan menekankan pentingnya menilai status inflamasi subjek yang terdaftar dalam uji klinis berdasarkan penggunaan SPM menurut stadium penyakitnya (dini, laten, atau lanjut). Stadium penyakit yang berbeda dapat terjadi dalam lingkungan mikro inflamasi yang berbeda. Masalah lain yang dapat ditemui dalam pengobatan menggunakan SPM adalah terperangkapnya SPM dan produk yang disekresikannya dalam pembuluh darah, yang menyebabkan trombosis. Dilaporkan dalam sebuah penelitian yang dilakukan menggunakan subjek manusia dan hewan, bahwa SPM ditemukan terperangkap dalam arteriol paru. Sementara itu, serpihannya terdeteksi di dalam kapiler darah (Eleuteri & Fierabracci, 2019).

Pemberian SPM sebagai terapi juga memungkinkan munculnya reaksi antara SPM dengan darah penerima. Oleh karena itu, penggunaan klinis SPM harus mematuhi persyaratan ISO109993-1/4 tentang hemokompatibilitas/biokompatibilitas dengan darah. Ekspresi berbagai faktor jaringan dalam SPM (TF/CD142/faktor koagulasi III) yang merupakan glikoprotein dapat mengaktifkan jalur koagulasi ekstrinsik, sehingga mengganggu status protrombotik pasien COVID-19 dan penyakit lain dengan karakteristik hiperkoagulasi (Azmi et al., 2020).

3. Sekretom yang berasal dari SPM

Mekanisme imunomodulatori sekretom yang berasal dari SPM

Efek anti-inflamasi dari SPM dapat terjadi melalui interaksi langsung antara sel dan melalui efek parakrin yang dimainkan oleh berbagai molekul yang mereka sekresikan, yang disebut sekretom (Ahangar, Mills, & Cowin, 2020). Sekretom yang bersumber dari SPM telah dibuktikan dalam banyak uji coba memiliki manfaat terapeutik yang sebanding dengan yang terlihat setelah transplantasi SPM (C. Harrell et al., 2019).

Terdapat beberapa keuntungan dari perawatan sekretom jika dibandingkan dengan SPM. Sekretom dapat digunakan dalam kondisi darurat dan akut, seperti iskemia serebral dan infark miokard, sebagai produk siap pakai jika telah disimpan dan disiapkan terlebih dahulu. Tidak seperti SPM, yang harus dikultur terlebih dahulu untuk mendapatkan jumlah sel yang dibutuhkan untuk transplantasi. Keuntungan lainnya terkait dengan stabilitas dan biaya penggunaan yang lebih rendah dalam penyimpanan sekretom. Lebih jauh, sekretom yang berasal dari SPM dapat diproduksi menggunakan lini sel yang dapat diakses secara komersial, sehingga menghilangkan kebutuhan untuk pengumpulan sel. Diferensiasi terapi berbasis sel yang tidak diinginkan juga dapat dihindari dengan perawatan menggunakan sekretom, sehingga mengurangi risiko pembentukan teratoma (Chouw et al., 2021; C. Harrell et al., 2019).

SPM melepaskan sekretom yang terdiri dari

berbagai senyawa bioaktif dalam bentuk vesikel ekstraseluler (EV) dan komponen terlarut ke dalam lingkungan ekstraseluler. Fungsi endokrin dan adhesi EV dimungkinkan oleh lapisan lipid ganda yang mengandung berbagai protein seperti integrin, tetraspanin, dan ligan untuk reseptor permukaan sel. Enzim, faktor pertumbuhan, protein transduksi sinyal dan protein pensinyalan, sitokin, materi genetik (microRNA (miRNA), fragmen RNA, DNA), dan zat imunomodulatori termasuk di antara berbagai senyawa bioaktif yang dilepaskan (Eleuteri & Fierabracci, 2019; C. Harrell et al., 2019).

EV yang dihasilkan dari SPM bekerja dengan berbagai cara pada sel target. Dalam hal ini, EV dapat menempel pada reseptor pada membran sel, memicu pensinyalan intraseluler dan internalisasi EV, atau melalui fusi dengan membran plasma, menyalurkan komponen yang dibawanya langsung ke sitosol sel target. Baik EV maupun komponen terlarut sekretom memiliki sifat angiomodulatori, antiapoptotik, dan imunoregulatori yang mendorong regenerasi dan perbaikan jaringan (C. Harrell et al., 2019).

Sekretom yang berasal dari SPM telah terbukti memiliki efek immunosupresif secara in vitro melalui pengaturan aktivasi dan proliferasi sel imun (Ahangar, Mills, & Cowin, 2020). Sangat penting untuk mengetahui komponen molekuler dari sekretom yang bertanggung jawab atas efek immunomodulasinya pada sistem imun sebelum penggunaan lebih lanjut. Senyawa-senyawa ini dapat memiliki berbagai fungsi, dan hanya beberapa di antaranya yang dilepaskan dalam lingkungan mikro tertentu (Eleuteri & Fierabracci, 2019). Beberapa molekul penting yang terkandung di dalam sekretom beserta fungsinya terangkum pada table 1.

Tabel 1. Fungsi berbagai molekul yang disekresikan oleh SPM (Ahangar, Mills, & Cowin, 2020; Chouw et al., 2021; Eleuteri & Fierabracci, 2019; C. Harrell et al., 2019; Kyurkchiev, 2014)

Molekul	Fungsi
IL-6	Berkontribusi pada perkembangan dan fungsi sel CD8+ FoxP3+, yang menekan respons Th17.
IL-10	Menghambat pematangan sel dendritik, menurunkan ekspresi molekul kostimulasi, dan melemahkan kemampuan penyajian antigen sel dendritik, sehingga menekan peradangan yang dimainkan oleh sel T efektor.
IL-1RA	Menginduksi polarisasi makrofag tipe 2, menghambat diferensiasi sel B, dan mencegah pengikatan sitokin pro-inflamasi IL-1β ke IL-1R. Oleh karena itu, IL-1RA dapat mencegah peningkatan ekspresi P- dan E-selectin pada sel endotel dan infiltrasi leukosit yang bersirkulasi ke dalam jaringan yang meradang dengan menghambat aktivitas pro-inflamasi yang dipicu oleh interaksi sitokin tipe IL-1 dan IL-1R.
Gal-9	Menginduksi kematian sel Th1 dan Th17.
Gal-1	Menghambat proliferasi sel T CD8+ dan CD4+.
PGE2	Mencegah pematangan sel dendritik, meningkatkan polarisasi makrofag tipe 2,

	meningkatkan jumlah sel T regulator, dan menekan sitotoksitas sel NK dan NKT. PGE2 juga menekan pertumbuhan klonal sel T inflamasi dengan secara langsung menghambat sintesis IL-2 dan melemahkan ekspresi Jak-3.
PD-L1	Menyebabkan kematian sel yang berkontribusi terhadap peradangan melalui interaksinya dengan reseptor PD-1.
mpCCL2	Mencegah aktivasi dan kemotaksis sel Th17.
TGF- β	Melemahkan proliferasi sel T CD8+ dan CD4+ yang diinduksi oleh IL-2 melalui penghentian siklus sel G1, aktivasi sel Treg, menekan pematangan sel dendritik, dan menekan perkembangan sel Th17.
VEGF	Berperan dalam neurogenesis, angiogenesis, dan pengurangan ukuran infark. LIF menghambat diferensiasi sel Th17 dengan menghalangi fosforilasi STAT3.
HGF-1	Bertindak sinergis dengan TGF- β menghambat pematangan sel dendritik, menekan aktivasi dan perluasan PBMC dengan menyebabkan apoptosisnya.
TSP-1	Mengurangi potensi sitotoksik dan proliferasi sel NK.
S1P	Mengatur keseimbangan sel Treg immunosupresif dan sel Th17, mendorong pembentukan Treg yang mengekspresikan FoxP3 dan menghasilkan IL-10, dan melemahkan ekspansi sel Th17.
TSG6	Meningkatkan perbaikan jaringan, menghambat perkembangan penyakit dan mempengaruhi (menggangu) infiltrasi leukosit.

Singkatan: Interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), agonis reseptor interleukin-12 (IL1-RA), galektin-9 (Gal-9), galectin-1 (Gal-1), prostaglandin E2 (PGE2), programming death ligan-1 (PD-L1), metalloproteinase-processed C-C motif chemokine ligand 2 (mpCCL2), tumor growth factor- β (TGF- β), hepatosit growth factor-1 (HGF-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), thrombospondin-1 (TSP-1), sphingosine 1-phosphate (S1P), peripheral blood mononuclear cells (PBMC), tumor necrosis factor-inducible gene 6 protein (TSG6), Janus-kinase 3 (Jak-3), regulatory T cell (Treg), natural killer Sel T (NKT), sel pembunuh alami (NK).

Tindakan imunoregulasi sekretom yang dilepaskan oleh SPM juga melibatkan aktivitas enzim seperti NOS (nitric oxide synthase),IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase), dan HO-1 (heme oxygenase-1). NOS akan menghasilkan nitric oxide (NO) yang dapat menghentikan siklus sel melalui jalur JAK-STAT dan memodulasi aktivitas nuclear factor-kappa B (NF- κ B), dan mitogen-activated protein kinase (MAPK), yang menyebabkan apoptosis sel T. Sementara itu, IDO mengubah triptofan menjadi kinurenin toksik, menghambat proliferasi sel T yang diaktifkan dan mempromosikan fenotipe tolerogenik pada sel dendritik. Sel dendritik tolerogenik ini selanjutnya menginduksi perluasan

sel Treg yang berperan dalam aktivitas anti-inflamasi. HO-1 bertindak untuk mendegradasi heme menjadi ion besi, biliverdin, dan karbon monoksida. Infiltrasi dan proliferasi sel T kemudian ditekan oleh biliverdin. Sementara itu, karbon monoksida menghambat ekspresi sitokin inflamasi dalam makrofag (Eleuteri & Fierabracci, 2019; C. Harrell et al., 2019; Kyurkchiev, 2014).

Perubahan profil sekresi dan karakteristik imunomodulatori SPM memiliki sifat respons dinamis tergantung pada lingkungan inflamasi tempat SPM dilepaskan. Oleh karena itu, proses persiapan sekretom harus dilakukan dengan hati-hati. Ketika kadar TNF- α dan IFN- γ rendah, SPM bermigrasi dalam orientasi pro-inflamasi, menghasilkan sejumlah besar sitokin dan kemokin inflamasi yang mendorong migrasi sel imun dalam jaringan yang meradang. Sebaliknya, ketika SPM diperkenalkan ke lingkungan inflamasi, mereka menunjukkan sifat anti-inflamasi dan menghasilkan molekul immunosupresif yang menghambat presentasi antigen dan pematangan sel dendritik, perkembangan makrofag tipe 1, dan fungsi sel T sitotoksik, sel Th17, sel Th1, NKT, dan sel NK (C. Harrell et al., 2019).

Pengembangan Sekretome sebagai Agen Terapi COVID-19

Sengupta dan tim menyelidiki kemanjuran eksosom yang disekresikan SPM sebagai terapi COVID-19 pada 24 pasien COVID-19 dengan ARDS pada tahun 2020. Secara total, 15 mL eksosom yang diproduksi dari sumsum tulang dicampur dengan larutan garam untuk membuat 100 mL larutan, yang kemudian diberikan kepada 24 pasien secara intravena selama satu jam (Sengupta et al., 2020). Sebagian besar pasien COVID-19 tidak mengalami efek samping setelah 72 jam pemberian eksosom dan peradangan sistemik berkurang secara signifikan, fungsi paru-paru membaik, jumlah limfosit meningkat, dan neutrofil yang bersirkulasi meningkat. Dua puluh dari 24 pasien mengalami peningkatan signifikan pada rasio tekanan oksigen arteri terhadap fraksi oksigen inspirasi setelah tiga hari pemberian eksosom (C. R. Harrell et al., 2020; Sengupta et al., 2020). Uji laboratorium juga menunjukkan efek yang menguntungkan, yaitu penurunan kadar CRP rata-rata sebanyak 77%, penurunan rata-rata kadar feritin sebanyak 43%, dan penurunan rata-rata kadar D-dimer sebanyak 42% pada lima hari setelah pemberian eksosom jika dibandingkan dengan kadar awal. Lebih jauh lagi, peningkatan yang signifikan pada sel T CD8+, sel T CD4+, dan neutrofil yang bersirkulasi mencegah defisiensi imun yang parah pada pasien COVID-19 (Sengupta et al., 2020).

Pada 24 pasien yang menerima perawatan eksosom, 17 pulih dalam seminggu, tiga mengalami kondisi kritis yang memerlukan dukungan respirator dan perawatan intensif, dan empat meninggal karena alasan yang tidak terkait dengan pengobatan ini. Menariknya, pemberian eksosom menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup sebesar 83% pada pasien COVID-19 dalam studi ini (Sengupta et al., 2020). Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa eksosom yang berasal dari SPM sumsum tulang adalah kandidat yang lebih menjanjikan

untuk pengobatan pasien COVID-19 derajat berat dalam hal keamanan, sifat pemulihan oksigenasi, dan penurunan regulasi badai sitokin (Azmi et al., 2020).

Tantangan sekretom yang berasal dari SPM sebagai terapi

Meskipun sekretom berpotensi menjadi produk obat, menentukan kandungan biokimianya dan menilai waktu paruh serta aktivitas unsur-unsurnya terbukti sangat sulit. Sekretom mengandung vesikel ekstraseluler dan eksosom. Beberapa jalur pensinyalan yang terkait dengan peradangan diatur oleh eksosom, yang mengandung miRNA, lipid, dan RNA noncoding panjang. Biomolekul yang merupakan bagian dari sekretom memiliki spektrum fungsi, regulasi, dan penggunaan klinis yang luas (Ranganath et al., 2012; Vizoso et al., 2017). Terdapat sedikit bukti bahwa sekretom memiliki potensi bahaya, namun demikian penggunaan molekul biologis eksogen apapun juga akan memiliki resiko. Pada pasien yang diobati dengan sekretom, sistem imun dapat terpengaruh, yang dapat mengakibatkan infeksi, defisiensi imun, atau pertumbuhan tumor. Oleh karena itu, setiap terapi berbasis sekretom harus dirancang dengan keseimbangan yang jelas untuk menjaga keamanan dan efisiensinya. Mengidentifikasi dan mengkarakterisasi semua biomolekul yang terkandung di dalam sekretom akan membantu kita lebih memahami dan memberikan data lengkap tentang fungsi, regulasi, serta aplikasi klinisnya (C. Harrell et al., 2019).

Sebagai komponen yang disekresikan oleh SPM, kualitas sekretom juga dipengaruhi oleh kualitas SPM. Usia dan kondisi kesehatan donor, serta prosedur kultur dan isolasi, juga dapat memengaruhi kualitas produk SPM. Kemungkinan permasalahan juga dapat muncul melalui proses pemanenan sekretom yang tidak konsisten karena variasi antara donor, heterogenitas SPM, interval pemanenan, dan kuantitas sel. Metode pembuatan yang baik akan meningkatkan konsistensi dan reproduktifitas sekretom (C. Harrell et al., 2019). Selain kualitas, jumlah sekretom yang digunakan juga akan menentukan efektivitasnya. Dalam kondisi medis tertentu, jumlah sekretom yang digunakan terkadang lebih banyak dari biasanya (Ahanger, Mills, Smith, et al., 2020). Validasi dan derivasi dipengaruhi oleh faktor ini, karena proses pasasi berulang dapat mengubah aktivitas sel dan karakteristik biologis. Terapi sekretom juga menghadapi beberapa masalah, seperti ketidakstabilan protein dan waktu paruh yang pendek. Strategi untuk mengatasi masalah ini adalah melakukan prapengondisian sel untuk merangsang produksi sekretom. Dengan mengendalikan komposisi sekretom, prapengondisian juga dapat mencegah toksisitas sitokin yang disebabkan oleh produksi sitokin yang meningkat (C. Harrell et al., 2019).

SIMPULAN

WHO telah menyatakan COVID-19 sebagai PHEIC, dan perawatan pasien yang sakit parah dan

kritis masih menjadi perhatian utama dalam upaya pengendalian dan pencegahan. Metode terapi untuk manajemen badai sitokin mungkin menawarkan kemungkinan baru untuk mengurangi morbiditas dan kematian. Tidak tersedianya terapi khusus untuk penyakit ini akan membatasi manajemen penyebaran penyakit.

Sekretom yang berasal dari SPM ditawarkan sebagai terapi COVID-19 yang menjanjikan. Penggunaan sekretom sebagai pengobatan dapat meringankan beberapa kelemahan terapi berbasis sel menggunakan SPM, seperti diferensiasi abnormal SPM yang ditransplantasikan. Kemampuan sekretom untuk menyalurkan faktor pertumbuhan, materi genetik, dan senyawa imunomodulator ke sel target memungkinkan aktivasi jalur pro-survival dan anti-apoptotik, yang menghasilkan regenerasi dan perbaikan jaringan yang lebih baik. Selain itu, sekretom dapat diproduksi menggunakan lini sel yang tersedia secara komersial, yang menghilangkan kebutuhan untuk pengumpulan sel invasif (C. Harrell et al., 2019).

Meskipun SPM memiliki ekspresi MHC yang minimal, beberapa bukti menunjukkan bahwa transplantasi SPM alogenik dapat menghasilkan respons imun alogenik pada penerima yang tidak kompatibel dengan MHC. Hal ini menimbulkan kekhawatiran mengenai keamanan pemberian SPM-EV kepada penerima yang tidak kompatibel dengan MHC karena SPM-EV yang mengandung MHC dapat menghasilkan respons imun alogenik yang tidak menguntungkan. Selain itu, karena kemampuannya untuk berdiferensiasi dan melakukan imunomodulasi, heterogenitas sekretom yang berasal dari SPM dapat berdampak pada keragaman responsnya terhadap sel target. Lingkungan penyesuaian yang tepat diperlukan untuk merangsang karakteristik fungsional yang diinginkan dari sekretom (C. Harrell et al., 2019). Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memeriksa pengaruh sekretom yang berasal dari SPM pada respons imun penerima yang tidak kompatibel dengan MHC, serta pengembangan prosedur standar untuk pembuatan sekretom dan penyakit klinis tertentu, sebelum sekretom dapat diberikan sebagai pengobatan secara global.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2012). Cellular and Molecular Immunology, 7th Edition. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318251bbc5>
- Ahanger, P., Mills, S. J., & Cowin, A. J. (2020). Mesenchymal Stem Cell Secretome as an Emerging Cell-Free Alternative for Improving Wound Repair. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7038. <https://doi.org/10.3390/ijms21197038>
- Ahanger, P., Mills, S. J., Smith, L. E., Strudwick, X. L., Ting, A. E., Vaes, B., &

- Cowin, A. J. (2020). Human multipotent adult progenitor cell-conditioned medium improves wound healing through modulating inflammation and angiogenesis in mice. *Stem Cell Res Ther*, *11*(1), 299. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01819-z>
- Ahmed-Hassan, H., Sisson, B., Shukla, R. K., Wijewantha, Y., Funderburg, N. T., Li, Z., Hayes, D., Demberg, T., & Liyanage, N. P. M. (2020). Innate Immune Responses to Highly Pathogenic Coronaviruses and Other Significant Respiratory Viral Infections. *Frontiers in Immunology*, *11*(August). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01979>
- Azmi, N. U., Puteri, M. U., & Lukmanto, D. (2020). Cytokine Storm in COVID-19: An Overview, Mechanism, Treatment Strategies, and Stem Cell Therapy Perspective. *Pharmaceutical Sciences and Research*, *7*(4), 1–11. <https://doi.org/10.7454/psr.v7i4.1092>
- Bhaskar, S., Sinha, A., Banach, M., Mittoo, S., Weissert, R., Kass, J. S., Rajagopal, S., Pai, A. R., & Kutty, S. (2020). Cytokine Storm in COVID-19—Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Frontiers in Immunology*, *11*(July). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01648>
- Bhatt, T., Kumar, V., Pande, S., Malik, R., Khamparia, A., & Gupta, D. (2021). A Review on COVID-19. In *Studies in Computational Intelligence* (Vol. 924, Issue April, pp. 25–42). The Indian Journal of Pediatrics. https://doi.org/10.1007/978-3-030-60188-1_2
- Boechat, J. L., Chora, I., Morais, A., & Delgado, L. (2021). The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology - Current perspectives. *Pulmonology*, *27*(5), 423–437. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.03.008>
- Bohn, M. K., Hall, A., Sepiashvili, L., Jung, B., Steele, S., & Adeli, K. (2020). Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. *Physiology*, *35*(5), 288–301. <https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2020>
- Çetin, I., & Topçul, M. (2020). Can mesenchymal stem cells be used to treat COVID-19-induced pneumonia? (Review). *Biomedical Reports*, *13*(6), 1–1. <https://doi.org/10.3892/br.2020.1369>
- Chouw, A., Milanda, T., Sartika, C. R., Kirana, M. N., Halim, D., & Faried, A. (2021). Potency of Mesenchymal Stem Cell and Its Secretome in Treating COVID-19. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s40883-021-00202-5>
- Choy, E., & Rose-John, S. (2017). Interleukin-6 as a Multifunctional Regulator: Inflammation, Immune Response, and Fibrosis. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, *2*(2). <https://doi.org/https://doi.org/10.5301/jrsrd.50002>
- Copaescu, A., Smibert, O., & Gibson, A. (2021). The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *146*(3), 518–534.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.001>
- Coutard, B., Valle, C., Lamballerie, X. de, Canard, B., Seidah, N. G., & Decroly, E. (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*, *176*. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
- Dhama, K., Khan, S., & Sircar, S. (2020). Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clinical Microbiology Reviews*, *June*. <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>
- Dominici, M., Blanc, K. Le, Mueller, I., Marini, F. C., Krause, D. S., Deans, R. J., Keating, A., Prockop, D. J., & Horwitz, E. M. (2006). *Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells . The International Society for Cellular Therapy position statement*. *8*(4), 315–317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
- Eleuteri, S., & Fierabracci, A. (2019). Insights into the Secretome of Mesenchymal Stem Cells and Its Potential Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(18), 4597. <https://doi.org/10.3390/ijms20184597>
- Ellison-Hughes, G. M., Colley, L., O'Brien, K. A., Roberts, K. A., Agbaedeng, T. A., & Ross, M. D. (2020). The Role of MSC Therapy in Attenuating the Damaging Effects of the Cytokine Storm Induced by COVID-19 on the Heart and Cardiovascular System. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *7*(December), 1–28. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.602183>
- Erlina Burhan, Fathiyah Isbaniah, Agus Dwi Susanto, T. Y., Aditama, Soedarsono, Teguh Rahayu Sartono, Yani Jane Sugiri, R., & Tantular, Bintang YM Sinaga, R.R Diah Handayani, H. A. (2020). *Pneumonia COVID-19: Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia*. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Gandhi, R. T., Lynch, J. B., & del Rio, C.

- (2020). Mild or Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(18), 1757–1766. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009249>
- Golchin, A., Seyedjafari, E., & Ardeshirylajimi, A. (2020). Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem Cell Reviews and Reports*, 16(3), 427–433. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09973-w>
- Harrell, C., Fellabaum, C., Jovicic, N., Djonov, V., Arsenijevic, N., & Volarevic, V. (2019). Molecular Mechanisms Responsible for Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Secretome. *Cells*, 8(5), 467. <https://doi.org/10.3390/cells8050467>
- Harrell, C. R., Jovicic, B. P., Djonov, V., & Volarevic, V. (2020). Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells and Their Secretome in the Treatment of SARS-CoV-2-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Analytical Cellular Pathology*, 2020(Figure 1), 1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/1939768>
- Hartenian, E., Nandakumar, D., Lari, A., Ly, M., Tucker, J. M., & Glaunsinger, B. A. (2020). The molecular virology of coronaviruses. *Journal of Biological Chemistry*, 295(37), 12910–12934. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.013930>
- Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., & Steinmann, E. (2020). Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*, 104(3), 246–251. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
- Khaedir, Y., & Kartika, R. (2021). Perspectives on Targeting IL-6 as a Potential Therapeutic Strategy for COVID-19. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 41(2), 37–43. <https://doi.org/10.1089/jir.2020.0135>
- Kumari, P., Rawat, K., & Saha, L. (2020). Pipeline Pharmacological Therapies in Clinical Trial for COVID-19 Pandemic: a Recent Update. *Current Pharmacology Reports*, 6(5), 228–240. <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00226-5>
- Kyurkchiev, D. (2014). Secretion of immunoregulatory cytokines by mesenchymal stem cells. *World Journal of Stem Cells*, 6(5), 552. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v6.i5.552>
- Lai, C.-C., Shih, T.-P., Ko, W.-C., Tang, H.-J., & Hsueh, P.-R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(3), 105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
- Lai, C. K. C., & Lam, W. (2020). Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, January, 226–230. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.069>
- Leng, Z., Zhu, R., Hou, W., Feng, Y., Yang, Y., Han, Q., Shan, G., Meng, F., Du, D., Wang, S., Fan, J., Wang, W., Deng, L., Shi, H., Li, H., Hu, Z., Zhang, F., Gao, J., Liu, H., ... Zhao, R. C. (2020). Transplantation of ACE2-Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging and Disease*, 11(2), 216. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0228>
- Li, K., Wu, J., Wu, F., Guo, D., Chen, L., Fang, Z., & Li, C. (2020). The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol*, 55(6), 327–331. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000672>
- Lourenço, E. V., & Cava, A. La. (2009). Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Mol Med.*, 9(3), 242–254. <https://doi.org/10.2174/156652409787847263>
- Machhi, J., Herskovitz, J., Senan, A. M., Dutta, D., Nath, B., Oleynikov, M. D., Blomberg, W. R., Meigs, D. D., Hasan, M., Patel, M., Kline, P., Chang, R. C. C., Chang, L., Gendelman, H. E., & Kevadiya, B. D. (2020). The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 15(3), 359–386. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>
- Menteri Kesehatan RI. (2021). *Keputusan Menteri Kesehatan RI Tentang Panduan Pelaksanaan Pemeriksaan, Pelacakan, Karantina, dan Isolasi dalam Rangka Percepatan Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Nomor HK.01.07/MENKES/4641/2021*. 1–31.
- Ouassou, H., Kharchoufa, L., Bouhrim, M., Daoudi, N. E., Imtara, H., Bencheikh, N., ELbouzidi, A., & Bnouham, M. (2020). The Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Evaluation and Prevention. *Journal of Immunology Research*, 2020, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2020/1357983>
- Price, K. N., Frew, J. W., Hsiao, J. L., & Shi, V. Y. (2020). COVID-19 and immunomodulator/immunosuppressant use in dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 82(2), 173–175.

- <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.04>
Ranganath, S. H., Levy, O., Inamdar, M. S., & Karp, J. M. (2012). Harnessing the mesenchymal stem cell secretome for the treatment of cardiovascular disease. *Cell Stem Cell*, 10(3), 244–258.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.02.005>
- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal Autoimmun*, 109.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- Sengupta, V., Sengupta, S., Lazo, A., Woods, P., Nolan, A., & Bremer, N. (2020). Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal. *29(12)*, 747–754.
<https://doi.org/10.1089/scd.2020.0080>
- Shaw, D. M. (2020). Invisible Enemies: Coronavirus and Other Hidden Threats. *Journal of Bioethical Inquiry*, 17(4), 531–534. <https://doi.org/10.1007/s11673-020-10015-w>
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91–98.
<https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
- Sherwani, S., & Khan, M. W. A. (2020). Cytokine response in SARS-CoV-2 infection in the Elderly. *Journal of Inflammation Research*, 13(October), 737–747.
<https://doi.org/10.2147/JIR.S276091>
- Singhal, T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*, 87(4), 281–286.
<https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
- Spigna, G. Di, Cernia, D. S., Covelli, B., Vargas, M., Rubino, V., Iacovazzo, C., Napolitano, F., & Postiglione, L. (2023). Interleukin-6 and Its Soluble Receptor Complex in Intensive Care Unit COVID-19 Patients: An Analysis of Second Wave Patients. *Pathogens*, 12(10).
<https://doi.org/https://doi.org/10.3390/pathogens12101264>
- Tang, L., Yin, Z., Hu, Y., & Mei, H. (2020). Controlling Cytokine Storm Is Vital in COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 11(November), 1–14.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.57099>
- 3 Vizoso, F. J., Eiro, N., Cid, S., Schneider, J., & Perez-Fernandez, R. (2017). Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. *Int J Mol Sci*, 18(9), 1852.
<https://doi.org/10.3390/ijms18091852>
- WHO. (2020). *Tes Diagnostik untuk SARS-CoV-2. September.*
- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. (2021). *Perkembangan Kasus COVID-19 di Indonesia Hingga 10 Agustus 2021.*
- Wu, Y.-C., Chen, C.-S., & Chan, Y.-J. (2020). The outbreak of COVID-19: An overview. *Journal of the Chinese Medical Association*, 83(3), 217–220.
<https://doi.org/10.1097/JCMA.00000000000000270>
- Xia, S., Liu, M., Wang, C., Xu, W., Lan, Q., Feng, S., Qi, F., Bao, L., Du, L., Liu, S., Qin, C., Sun, F., Shi, Z., Zhu, Y., Jiang, S., & Lu, L. (2020). Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Research*.
<https://doi.org/10.1038/s41422-020-0305-x>
- Yang, Y., Xiao, Z., Ye, K., He, X., Sun, B., Qin, Z., Yu, J., Yao, J., Wu, Q., Bao, Z., & Zhao, W. (2020). characteristics and current advances in research. *SARS-CoV-2*, 17(1), 117. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01369-z>