

## Badai Sitokin pada Covid-19: Ulasan Naratif

### Cytokine Storm in Covid-19: Narrative Review

Aisyah Nur Sapriati <sup>1\*</sup>

Fita Rahmawati <sup>2</sup>

Titik Nuryastuti <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Magister Farmasi Klinik,  
Fakultas Farmasi, Universitas  
Gadjah Mada, Yogyakarta,  
Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Farmakologi dan  
Farmasi Klinik, Fakultas  
Farmasi, Universitas Gadjah  
Mada, Yogyakarta, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Mikrobiologi,  
Fakultas Kedokteran,  
Universitas Gadjah Mada,  
Yogyakarta, Indonesia

\*email:

[aisyahnur307@gmail.com](mailto:aisyahnur307@gmail.com)

#### Abstrak

SARS-Cov-2 adalah virus yang dapat menyebabkan terjadinya penyakit COVID-19 yang parah yang terkait dengan peningkatan produksi sitokin/kemokin proinflamasi. Badai sitokin adalah pelepasan sitokin proinflamasi yang berlebihan atau tidak terkendali yang menyebabkan kekacauan pada sistem kekebalan tubuh dan respon inflamasi yang tidak terkendali. Artikel ini dibuat dengan tujuan untuk memberikan pemahaman terkait badai sitokin, patofisiologi yang menyertainya, manifestasi klinis, pengukuran laboratorium, dan faktor-faktor yang memicu terjadinya badai sitokin. Badai sitokin pada COVID-19 ini menyebabkan terjadinya kegagalan multi-organ bahkan kematian. Faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya badai sitokin pada pasien COVID-19 ini bukan saja disebabkan oleh adanya SARS-CoV-2 tetapi adanya factor pendukung lain seperti usia yang lebih tua, jenis kelamin laki-laki, golongan darah A serta adanya gangguan metabolisme pada pasien seperti peningkatan tekanan darah, obesitas maupun diabetes.

#### Kata Kunci:

COVID-19  
Coronavirus  
Badai Sitokin

#### Keywords:

COVID-19  
Coronaviruses  
Cytokine Storm

#### Abstract

SARS-Cov-2 is a virus that can cause severe COVID-19 disease associated with increased production of pro-inflammatory cytokines/chemokines. A cytokine storm is an excessive or uncontrolled release of pro-inflammatory cytokines that causes havoc in the immune system and an uncontrolled inflammatory response. The aim of this article is to provide an understanding of cytokine storms, their associated pathophysiology, clinical manifestations, laboratory measurements and factors that trigger cytokine storms. This cytokine storm in COVID-19 leads to multiple organ failure and even death. The factors that cause a cytokine storm in COVID-19 patients are not only due to the presence of SARS-CoV-2, but also to the presence of other supporting factors such as older age, male sex, blood type A and the presence of metabolic disorders in patients such as hypertension, obesity and diabetes



© 2024 The Authors. Published by Institute for Research and Community Services Universitas Muhammadiyah Palangkaraya. This is Open Access article under the CC-BY-SA License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>). DOI: <https://doi.org/10.33084/jsm.v10i1.7243>

## PENDAHULUAN

SARS-Cov-2 adalah virus yang dapat menyebabkan terjadinya penyakit COVID-19 parah yang ditandai dengan pneumonia diikuti dengan adanya komplikasi sindrom gangguan pernapasan akut, kegagalan multi organ yang ditandai dengan gagal jantung, gagal ginjal, kerusakan hati ataupun syok, yang sangat terkait dengan morbiditas dan mortalitas. Patogenesis COVID-19 dan komplikasi terkait ini terkait dengan peningkatan

produksi sitokin/ kemokin proinflamasi (Channappanavar and Perlman, 2017; Fara et al., 2020).

Peningkatan produksi sitokin/ kemokin proinflamasi ini didukung oleh pengukuran 48 sitokin dalam plasma darah pasien yang terinfeksi SARS-Cov-2 dan menemukan bahwa 38 dari sitokin yang diukur secara signifikan meningkat dibandingkan dengan individu yang sehat, dan 17 dari sitokin yang meningkat ini dikaitkan dengan keberadaan SARS-Cov-2 (Liu et al., 2020).

Pelepasan sitokin inflamasi yang cepat dan besar sebagai respons terhadap rangsangan infeksi disebut sebagai badai sitokin (Montazersaheb *et al.*, 2022). Badai sitokin ini dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit pada COVID-19 karena perubahan atau kelainan struktural pada sel inang yang disebabkan oleh infeksi virus (Prompetchara, Ketloy and Palaga, 2020). Itulah sebabnya artikel ini akan membahas apa itu badai sitokin, patofisiologi yang menyertainya, manifestasi klinis, pengukuran laboratorium, dan faktor-faktor yang memulai badai sitokin.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Definisi

Penyakit COVID-19 menunjukkan perubahan imunopatologis termasuk berkurangnya limfosit dan peningkatan sitokin. Perubahan imunopatologis ini merupakan pendorong penting perkembangan penyakit dan kematian pada infeksi virus corona (Lee *et al.*, 2019).

Sitokin adalah kumpulan beragam protein kecil yang disekresikan oleh sel untuk memberi sinyal dan komunikasi antar sel (Tisoncik *et al.*, 2012; Alqahtani *et al.*, 2020). Jenis-jenis sitokin dan cara kerjanya secara garis besar dibagi menjadi lima kelompok: interferon, interleukin, kemokin, CSF, dan TNF (Tabel 1). Kelainan dalam jumlah sitokin yang terkait dengan infeksi virus corona juga bervariasi dari satu varian ke varian lainnya, seperti yang ditunjukkan pada Tabel 2.

**Tabel I.** Jenis sitokin dan Aksinya

**Tabel II.** Ketersediaan kadar sitokin akibat infeksi virus corona (Hu, Huang and Yin, 2021)

Penyebab utama kematian pada pasien COVID-19 adalah timbulnya badai sitokin. Badai sitokin tidak hanya menyebabkan terjadinya penyebaran virus lebih lanjut di dalam tubuh, tetapi juga menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan akibat terjadinya sekresi mediator aktif dan faktor inflamasi dalam jumlah yang besar (Tang *et al.*, 2020).

Badai sitokin adalah pelepasan sitokin proinflamasi yang berlebihan atau tidak terkendali yang menyebabkan kekacauan pada sistem kekebalan tubuh dan respons inflamasi yang tidak terkendali (de la Rica *et al.*, 2020). Badai sitokin ini merupakan istilah yang dikatakan jika mencakup beberapa gangguan disregulasi imun yang ditandai dengan gejala konstitusional, inflamasi sistemik, dan disfungsi multi organ yang dapat menyebabkan kegagalan multi organ jika tidak ditangani secara memadai (Fajgenbaum and June, 2020).

Komplikasi yang paling ditakuti dan serius pada pasien COVID-19 adalah sindrom badai sitokin akibat respons imun yang berlebihan terhadap virus, yang dipicu oleh infiltrasi sel inflamasi di paru-paru, aktivasi respons T-helper 1 dan pelepasan sitokin proinflamasi yang berlebihan ke dalam sirkulasi (Gasparyan *et al.*, 2020). Sindrom badai sitokin adalah sekumpulan kondisi yang disebabkan oleh fenotipe klinis dari inflamasi sistemik, kegagalan multi-organ dan hiperferritinemia, dan jika tidak diobati, sindrom ini menyebabkan kematian (Behrens, 2017).

### Patologi Badai Sitokin

Peradangan yang terkait dengan badai sitokin dimulai di lokasi lokal dan menyebar ke seluruh tubuh melalui sirkulasi sistemik. rubor (kemerahan), tumor (pembengkakan atau oedema), calor (panas), dolor (nyeri), dan hilangnya fungsi adalah tanda-tanda peradangan akut. Ketika terlokalisasi di kulit atau jaringan lain, respons ini meningkatkan aliran darah, memungkinkan leukosit vaskular dan protein plasma mencapai lokasi cedera ekstravaskular, meningkatkan suhu lokal (yang bermanfaat untuk pertahanan inang terhadap infeksi bakteri) dan menginduksi rasa sakit, sehingga mengingatkan inang terhadap respons lokal. Respons ini sering kali mengorbankan fungsi organ lokal, terutama ketika oedema jaringan menyebabkan peningkatan tekanan ekstravaskuler dan penurunan perfusi jaringan. Proses perbaikan kompensasi dimulai segera setelah peradangan terjadi, dan dalam banyak

kasus, proses perbaikan akan mengembalikan fungsi jaringan dan organ secara penuh. Jika peradangan parah, atau jika agen etiologi utama yang memicu peradangan merusak struktur jaringan lokal, penyembuhan terjadi dengan fibrosis, yang dapat menyebabkan disfungsi organ yang menetap (Tisoncik *et al.*, 2012).

Proses imunopatologi badai sitokin yang menyebabkan kegagalan multi organ dan kematian pada SARS-CoV-2 dimulai dengan infeksi SARS-CoV-2 pada jaringan epitel pernafasan, yang menyebabkan aktivasi sel imun bawaan lokal dan pelepasan sitokin inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ , dan kemokin lainnya. Pelepasan sitokin inflamasi dan kemokin ini kemudian merekrut lebih banyak sel imun bawaan (monosit, makrofag, neutrofil, DC, dan sel NK) dan mengaktifkan sel imun adaptif (sel T CD4+ dan CD8+) dari jaringan perifer untuk menghasilkan sitokin inflamasi yang berkelanjutan seperti IL-2, IFN- $\gamma$ , dan TNF- $\alpha$ , yang menginduksi mielopati darurat dan granulopoiesis. Produksi sitokin sistemik yang berlebihan ini juga memicu *macrophage activation syndrome* (MAS) dan *hemophagocytic lymph*

*histiocytosis* (HLH), yang dapat menyebabkan anemia dan mengganggu koagulasi dan hemostasis pembuluh darah, yang mengakibatkan sindrom kebocoran kapiler, trombosis, DIC, ARDS, kegagalan multi-organ dan kematian (Yang *et al.*, 2021).

### Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis pada pasien dengan sindrom badai sitokin ini ditandai dengan demam tinggi, hipotensi, hipoksia, dan gangguan pernapasan, kelelahan, sakit kepala, anoreksia, diare, artralgia, mialgia, ruam, maupun temuan neuropsikiatri. Gejala-gejala yang didapatkan ini dapat berkembang menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan yang diinduksi oleh sitokin atau perubahan fisiologis fase akut, atau dapat akibat respons imun yang makin lama jika dibiarkan menjadi koagulasi intravaskular diseminata dengan oklusi vaskular atau perdarahan katastrofik, dispnea, hipoksemia, hipotensi, ketidakseimbangan hemostatik, syok vasodilatasi, dan kematian (Fajgenbaum and June, 2020)

### Klasifikasi Badai Sitokin

Skala penilaian untuk keberadaan badai sitokin dapat dilihat pada Tabel 3

**Tabel III.** Skala Penilaian Badai Sitokin

	Kelas 1	Kelas 2	Kelas 3	Kelas 4
CTCAE versi 5.0	Demam, dengan atau tanpa gejala konstitusional	Hipotensi merespons cairan, hipoksia merespons <40% FiO2	Hipotensi dapat ditangani dengan satu alat penekan, hipoksia membutuhkan $\geq$ 40% FiO2	Konsekuensi yang mengancam jiwa dan memerlukan intervensi segera
Kriteria Lee (Lee <i>et al.</i> , 2014)	Gejala-gejala yang timbul tidak mengancam jiwa dan hanya memerlukan pengobatan simtomatik, misalnya demam, mual, kelelahan, sakit kepala, mialgia, dan rasa tidak enak badan.	Gejala memerlukan intervensi dan merespons intervensi sedang. 1) Kebutuhan oksigen < 40% atau 2) Hipotensi yang merespons cairan atau penekan dosis rendah atau 3) tingkat toksisitas organ 2	Gejala membutuhkan dan merespons intervensi agresif. 1) Kebutuhan oksigen $\geq$ 40% atau 2) Hipotensi yang membutuhkan dosis tinggi atau beberapa vasopresor, atau 3) Toksisitas organ tingkat 3 atau transaminitis tingkat 4	Gejala yang mengancam jiwa. 1) Membutuhkan dukungan ventilator atau 2) Tingkat toksisitas oksigen 4 (tidak termasuk transaminitis)
Kriteria Penn	Gejala ringan: diobati dengan perawatan suportif seperti antipiretik dan antiemetik	Gejala sedang: Terdapat beberapa bukti disfungsi organ (misalnya kreatinin tingkat 2 atau LFT tingkat 3) yang terkait dengan CRS dan tidak disebabkan oleh kondisi lain, yang memerlukan rawat inap untuk pengobatan gejala terkait	Gejala yang lebih parah: memerlukan rawat inap untuk penanganan gejala yang berkaitan dengan disfungsi organ, mengalami hipotensi dan diobati dengan beberapa bolus cairan atau vasopressor dosis	Komplikasi yang mengancam jiwa seperti hipotensi yang membutuhkan vasopresor dosis tinggi, hipoksia yang membutuhkan ventilasi mekanis

		CRS (demam, neutropenia), yang memerlukan terapi intravena (tidak termasuk resusitasi cairan untuk hipotensi).	rendah, serta mengalami koagulopati dan hipoksia.
Kriteria CARTOX	Suhu 38°C Tingkat toksisitas organ I	1) Hipotensi merespons cairan intravena atau vasopresor dosis rendah 2) Hipoksia membutuhkan FiO2 <40%. 3) Tingkat toksisitas organ 2	1) Hipotensi membutuhkan dosis tinggi atau beberapa vasopresor 2) Hipoksia membutuhkan 40% FiO2 3) Toksisitas organ tingkat 3 atau transaminitis tingkat 4

CRS: *cytokine release syndrome*,

IV: intravena,

Demam didefinisikan sebagai suhu 38°C yang tidak disebabkan oleh penyebab lain.

Jika ada pasien yang menderita CRS kemudian menerima terapi antipiretik atau anticytokin seperti tocilizumab atau steroid, demam tidak lagi diperlukan untuk menilai tingkat keparahan CRS selanjutnya. Dalam hal ini, penilaian CRS didorong oleh hipotensi dan/atau hipoksia. Derajat CRS ditentukan oleh kejadian yang lebih parah: hipotensi atau hipoksia yang tidak disebabkan oleh penyebab lain.

### Parameter Laboratorium Badai Sitokin

Hasil laboratorium pada orang dengan badai sitokin bervariasi dan dipengaruhi oleh penyebab yang mendasarinya. C-reactive protein (CRP), sebagai tanda peradangan non-spesifik, secara universal meningkat pada orang dengan badai sitokin dan berkorelasi dengan tingkat keparahan (Lee et al., 2014) Selain itu, hipertrigliseridemia dan berbagai kelainan darah lengkap, seperti leukositosis, leukopenia, anemia, trombositopenia, dan peningkatan feritin dan D-dimer, sering terjadi pada pasien dengan badai sitokin. Perubahan pada sel yang bersirkulasi ini mungkin disebabkan oleh induksi sitokin yang menyebabkan perubahan produksi dan mobilisasi sel dari sumsum tulang, penghancuran yang diperantarai oleh kekebalan tubuh, dan migrasi yang diinduksi oleh kemokin. Peningkatan yang paling menonjol adalah kadar serum sitokin inflamasi seperti interferon- $\gamma$  (atau CXCL9 dan CXCL10, kemokin yang diinduksi oleh interferon- $\gamma$ ), interleukin-6, interleukin-10, reseptor alfa interleukin-2 yang dapat larut, dan biasanya penanda aktivasi sel-T (Fajgenbaum and June, 2020).

Pendekatan evaluasi pasien dengan badai sitokin harus memenuhi kriteria berikut: identifikasi penyakit yang mendasari (dan menyingkirkan penyakit yang dapat meniru badai sitokin), penentuan tingkat keparahan, dan penentuan rejimen klinis yang akan digunakan. Selain itu,

pada semua kasus yang dicurigai sebagai badai sitokin, perlu dilakukan pemeriksaan infeksi lengkap seperti CRP dan feritin, darah lengkap, serta fungsi ginjal dan hati. Pengukuran gas darah arteri harus dilakukan jika pernapasan pasien terganggu (Fajgenbaum and June, 2020).

### Faktor-Faktor Terjadinya Badai Sitokin

Kejadian badai sitokin pada pasien COVID-19 juga dipengaruhi oleh berbagai kriteria seperti usia, jenis kelamin, diabetes, tekanan darah, dan obesitas.

### Usia

Usia mempengaruhi mortalitas akibat COVID-19, dibuktikan dengan persentase kematian (80%) terjadi pada pasien berusia di atas 65 tahun, dan cenderung memburuk pada pasien berusia di atas 80 tahun, dengan kejadian kematian yang lebih tinggi (Mauvais, 2020). Penuaan menyebabkan penurunan populasi sel T naif, yang memengaruhi populasi sel T memori, sehingga mengurangi kemampuan sistem kekebalan tubuh untuk merespons patogen baru dibandingkan dengan patogen yang sudah ada sebelumnya (Ahmadpoor and Rostaing, 2020). Selain itu, penuaan juga menyebabkan penurunan sistem kekebalan tubuh, yang mengakibatkan penurunan fungsi respons sistemik dan kronis dan menyebabkan peradangan. Inflamasi pada pasien usia lanjut juga dipengaruhi oleh perubahan fisik selama proses

penuaan, seperti berkurangnya massa jaringan otot, peningkatan lemak tubuh dan obesitas (Mauvais, 2020).

### **Jenis kelamin**

Jenis kelamin mempengaruhi jumlah kematian akibat COVID-19, yang telah terbukti lebih sering terjadi pada pria dibandingkan wanita. Hal ini dikarenakan perempuan memiliki respon imun bawaan, humoral, dan seluler yang lebih kuat terhadap infeksi virus dan vaksinasi dibandingkan laki-laki. Selain itu, hormon estrogen, yang berlimpah pada wanita, memiliki efek imunostimulan, sedangkan androgen, yang paling banyak terdapat pada pria, bersifat immunosupresif (Ruggieri, Gagliardi and Anticoli, 2018).

### **Golongan darah**

Penelitian tentang hubungan antara kematian akibat COVID-19 dan golongan darah menunjukkan bahwa orang dengan golongan darah A lebih mungkin untuk terinfeksi dibandingkan dengan golongan darah O, AB dan B. Hal ini dikarenakan orang dengan golongan darah A memiliki tingkat reseptor ACE2 yang lebih tinggi, yang mengakibatkan tingkat infeksi SARS-COV-2 dan kematian yang lebih tinggi (Chegni *et al.*, 2020).

### **Gangguan metabolisme**

#### **Tekanan darah**

Masuknya SARS-Cov-2 ke dalam sel inang membutuhkan bantuan ACE2, enzim penting dalam homeostasis tekanan darah. ACE2 diekspresikan pada permukaan sel endotel dan epitel dalam bentuk terikat membran dan ditemukan di seluruh tubuh, termasuk ginjal, jantung, saluran pencernaan, dan banyak ditemukan di paru-paru. Selain itu, pasien hipertensi lebih rentan mengalami komplikasi serius pada pasien COVID-19 karena disfungsi endotel dan disregulasi sistem renin-angiotensin (Muhamad *et al.*, 2021).

Sistem renin-angiotensin adalah mekanisme hormonal yang mengatur tekanan darah, volume cairan dan keseimbangan natrium-kalium. Renin disintesis di dalam

sel juxtaglomerular ginjal dan dilepaskan ke dalam sirkulasi untuk mengkatalisis pembelahan glikoprotein angiotensinogen untuk menghasilkan angiotensin I (Ang I), yang dipecah oleh ACE menjadi angiotensin II (Ang II).

Pengikatan Ang II ke reseptor angiotensin II tipe I memicu sintesis dan sekresi aldosteron di korteks adrenal. Sementara itu, ketika Ang II berikatan dengan reseptor angiotensin II tipe 2, Ang II menghasilkan efek vasodilatasi yang serupa dengan Ang I-7 pada sel mas dan menetralkan vasokonstriksi yang disebabkan oleh pengikatan pada angiotensin II tipe I. Pembentukan Ang I dan Ang II oleh ACE2 mengubah Ang I menjadi angiotensin I-9 (Ang I-9) dan Ang II menjadi angiotensin I-7 (Ang I-7). Ang I-7 berikatan dengan reseptor mas dan menyebabkan vasodilatasi, peningkatan pelepasan oksida nitrat, antifibrosis, antiproliferasi sel otot polos pembuluh darah, penurunan tekanan darah dan efek antiinflamasi. Sedangkan Ang I-9 merupakan peptida vasoaktif yang memiliki efek protektif terhadap jantung dan pembuluh darah pada pasien hipertensi (Mordwinkin *et al.*, 2012; Muhamad *et al.*, 2021; Muñoz-Durango *et al.*, 2016; Ocaranza *et al.*, 2014; Sparks *et al.*, 2014).

#### **Obesitas**

Faktor risiko untuk pengembangan komplikasi parah seperti ARDS, badai sitokin, dan koagulopati pada COVID-19 dapat disebabkan oleh obesitas. Obesitas menginduksi peradangan kronis dan gangguan sinyal insulin dan leptin, yang menyebabkan gangguan pembersihan virus, respons inflamasi yang tidak proporsional atau hiperinflamasi, dan peningkatan kadar feritin, yang dapat menjadi penyebab langsung ARDS dan badai sitokin. Efek negatif obesitas pada pembekuan darah ini juga berkontribusi pada perkembangan pembentukan trombus dan perdarahan (Demeulemeester *et al.*, 2021).

## Diabetes

Pasien COVID-19 dengan diabetes memiliki risiko dua hingga tiga kali lebih tinggi terhadap kebutuhan perawatan intensif dan meninggal dunia dibandingkan dengan populasi umum (Riddle et al., 2020). Keadaan hiperglikemik yang terjadi pada pasien diabetes meningkatkan disfungsi kekebalan tubuh dengan menurunkan produksi interleukin sebagai respons terhadap infeksi, mengurangi kemosistosis dan aktivitas fagosit, serta melumpuhkan leukosit polimorfonuklear (Landstra and de Koning, 2021).

## KESIMPULAN

Badai sitokin yang ditandai dengan peningkatan produksi sitokin/ kemokin proinflamasi adalah salah satu patologi yang menyebabkan terjadinya keparahan pada COVID-19, kegagalan multi-organ bahkan kematian. Pemeriksaan laboratorium yang dapat menggambarkan terjadinya badai sitokin ini adalah peningkatan C-reactive protein (CRP), terjadinya hipertriglisideridemia, berbagai kelainan darah lengkap, seperti leukositosis, leukopenia, anemia, trombositopenia, peningkatan ferritin, D-dimer, serta terjadinya peningkatan sitokin inflamasi seperti interferon- $\gamma$ , kemokin, interleukin-6, interleukin-10, reseptor alfa interleukin-2 serta aktivasi sel-T. Faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya badai sitokin pada pasien COVID-19 ini bukan saja disebabkan oleh adanya SARS-CoV-2 tetapi adanya faktor pendukung lain seperti usia yang lebih tua, jenis kelamin laki-laki, golongan darah A serta adanya gangguan metabolisme pada pasien seperti peningkatan tekanan darah, obesitas maupun diabetes.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih serta penghargaan kepada pihak-pihak yang telah berpartisipasi dalam kegiatan penelitian yang dilakukan.

## REFERENSI

- Ahmadpoor, P. and Rostaing, L. 2020. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID-19 infection'. Available at: <https://doi.org/10.1111/tri.13611>.
- Alqahtani, J.S. et al. 2020. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis', *PLoS ONE*, 15(5), p. e0233147. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233147>.
- Behrens, E.M. 2017. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era'. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.40071>.
- Channappanavar, R. and Perlman, S. 2017. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology', *Seminars in Immunopathology*, 39(5), pp. 529–539. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>.
- Chegni, H. et al. 2020. Is There a Link between COVID-19 Mortality with Genus, Age, ABO Blood Group Type, and ACE2 Gene Polymorphism?', *Iranian Journal of Public Health*, 49(8), pp. 1582–1584. Available at: <https://doi.org/10.18502/ijph.v49i8.3910>.
- Demeulemeester, F. et al. 2021. Obesity as a Risk Factor for Severe COVID-19 and Complications: A Review', *Cells*, 10(4), p. 933. Available at: <https://doi.org/10.3390/cells10040933>.
- Fajgenbaum, D.C. and June, C.H. 2020. Cytokine Storm', *The New England Journal of Medicine*, 383(23), pp. 2255–2273. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>.
- Fara, A. et al. 2020. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines', *Open Biology*, 10(9), p. 200160. Available at: <https://doi.org/10.1098/rsob.200160>.
- Gasparian, A.Y. et al. 2020. Perspectives of Immune Therapy in Coronavirus Disease 2019', *Journal of Korean Medical Science*, 35(18), p. e176. Available at: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e176>.
- Hu, B., Huang, S. and Yin, L. 2021. The cytokine storm and COVID-19', *Journal of Medical Virology*, 93(1), pp. 250–256. Available at: <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>.
- Landstra, C.P. and de Koning, E.J.P. 2021. COVID-19 and Diabetes: Understanding the

- Interrelationship and Risks for a Severe Course', *Frontiers in Endocrinology*, 12, p. 649525. Available at: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.649525>.
- Lee, D.W. et al. 2014. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome', *Blood*, 124(2), pp. 188–195. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729>.
- Lee, D.W. et al. 2019. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells', *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(4), pp. 625–638. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>.
- Liu, Y. et al. 2020. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury', *National Science Review*, 7(6), pp. 1003–1011. Available at: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa037>.
- Mauvais, F. 2020. Aging, Male Sex, Obesity, and Metabolic Inflammation Create the Perfect Storm for COVID-19 | Diabetes | American Diabetes Association. Available at: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/69/9/1857/39412/Aging-Male-Sex-Obesity-and-Metabolic-Inflammation> (Accessed: 20 January 2023).
- Montazersaheb, S. et al. 2022. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions', *Virology Journal*, 19(1), p. 92. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>.
- Mordwinkin, N.M. et al. 2012. Angiotensin-(1-7) administration reduces oxidative stress in diabetic bone marrow', *Endocrinology*, 153(5), pp. 2189–2197. Available at: <https://doi.org/10.1210/en.2011-2031>.
- Muhamad, S.-A. et al. 2021. COVID-19 and Hypertension: The What, the Why, and the How', *Frontiers in Physiology*, 12. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.665064> (Accessed: 21 January 2023).
- Muñoz-Durango, N. et al. 2016. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension', *International Journal of Molecular Sciences*, 17(7), p. 797. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms17070797>.
- Ocaranza, M.P. et al. 2014. Recent insights and therapeutic perspectives of angiotensin-(1-9) in the cardiovascular system', *Clinical Science (London, England: 1979)*, 127(9), pp. 549–557. Available at: <https://doi.org/10.1042/CS20130449>.
- Promptchara, E., Ketloy, C. and Palaga, T. 2020 'Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic', *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 38(1), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772>.
- de la Rica, R., Borges, M. and Gonzalez-Freire, M. 2020. COVID-19: In the Eye of the Cytokine Storm', *Frontiers in Immunology*, 11. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.558898> (Accessed: 4 May 2022).
- Ruggieri, A., Gagliardi, M.C. and Anticoli, S. 2018. Sex-Dependent Outcome of Hepatitis B and C Viruses Infections: Synergy of Sex Hormones and Immune Responses?', *Frontiers in Immunology*, 9, p. 2302. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02302>.
- Sparks, M.A. et al. 2014. Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology', *Comprehensive Physiology*, 4(3), pp. 1201–1228. Available at: <https://doi.org/10.1002/cphy.c130040>.
- Tang, L. et al. 2020. Controlling Cytokine Storm Is Vital in COVID-19', *Frontiers in Immunology*, 11. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.570993> (Accessed: 1 December 2022).
- Tisoncik, J.R. et al. 2012. Into the Eye of the Cytokine Storm', *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR*, 76(1), pp. 16–32. Available at: <https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11>.
- Yang, L. et al. 2021. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19', *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), p. 255. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00679-0>.