

FORUM DIAGNOSTICUM

PRODIA DIAGNOSTICS EDUCATIONAL SERVICES



HORMON STEROID DAN RESPONS IMUN PADA COVID-19

Siska Darmayanti



PENDAHULUAN

Penyebaran *Coronavirus disease-2019* (COVID-19) menjadikannya wabah yang memberikan pengaruh pada sistem perawatan kesehatan dan ekonomi secara global. Diperlukan strategi yang inovatif untuk penanggulangan penyakit ini (1). Penyebab utama dari COVID-19 adalah inflamasi yang meningkat dan adanya badai sitokin yang merusak jaringan paru-paru, di mana pada individu dengan penyakit berat membutuhkan ventilasi. Adanya perbedaan jenis kelamin dalam merespons inflamasi terkait dengan hormon seks steroid, dimana hormon seks dapat mengurangi respons dari inflamasi dan berpotensi

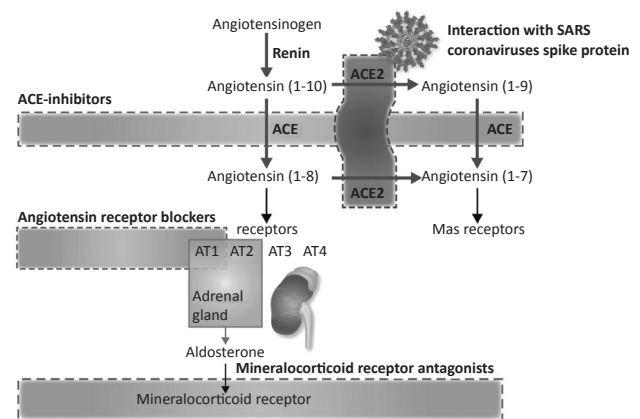
sebagai terapeutik pada pasien COVID-19 dengan hasil yang menjanjikan (2). Data dari tim *The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology* (TNCPERE) di Cina menunjukkan bahwa populasi pasien dengan SARS-CoV-2 adalah 58% laki-laki. Perbedaan jumlah kasus yang dilaporkan menurut jenis kelamin meningkat secara progresif pada subjek laki-laki hingga kelompok usia $\geq 60-69$ (66,6%) dan $\geq 70-79$ (66,1%), selanjutnya, tingkat kematian pun lebih tinggi pada subjek laki-laki di semua kelompok umur, dengan persentase kematian di kelompok usia 30-39 tahun sebesar 82,4%, usia 40-49 tahun sebesar 73,1%, usia 50-59 tahun sebesar 78,5%, usia 60-69 tahun sebesar 79,7%, di antara usia

70-79 tahun adalah 79,6% dan dikelompok usia 80-89 tahun sebesar 66,9% (3,4). Berdasarkan data tersebut, penting untuk mengeksplorasi kemungkinan efek antiinflamasi dari hormon seks steroid yang berperan sebagai terapeutik potensial dari terapi penggantian hormon pada individu dengan COVID-19.

SARS-CoV-2 (PENYEBAB COVID-19)

Pada awal Desember 2019, ditemukan kasus pneumonia pertama yang tidak diketahui penyebabnya di kota Wuhan, ibu kota provinsi Hubei, Cina. Patogen tersebut telah diidentifikasi sebagai RNA novel β -coronavirus dari *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* novel β -coronavirus yang saat ini diberi nama SARS-CoV-2, dimana virus ini memiliki kemiripan filogenetik dengan SARS-CoV (5). SARS-CoV-2 ini menyebabkan penyakit pernapasan parah, disebut sebagai penyakit coronavirus 2019 (COVID-19), saat ini merupakan penyakit dengan angka penularan yang tinggi. SARS-CoV-2 telah menyebar ke 196 negara dan telah dinyatakan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) pada 11 Maret 2020. Tingkat kematian kasus COVID-19 di seluruh dunia sebesar 3,4% telah melebihi dari influenza musiman, dimana kematian terjadi akibat sindrom gangguan pernapasan akut, gagal napas akut, koagulopati, syok septik, dan asidosis metabolik. Selain itu terdapat komplikasi kardiovaskular dari COVID-19 yang meliputi aritmia, *acute cardiac injury*, ataupun miokarditis, dan telah dilaporkan pada 7-17% pasien yang dirawat di rumah sakit (6,7,8). Tingkat kematian diperkirakan 7,2% di Italia, 0,9% di Korea Selatan dan 2,3% di Cina. Kasus kematian tertinggi terjadi pada mereka yang berusia >80 tahun (14,8% di Cina; 20,2% di Italia) dan pada pasien dengan penyakit komorbid seperti penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, penyakit pernapasan kronis, hipertensi, dan kanker (5,6,8).

COVID-19 adalah virus RNA dengan bentuk seperti mahkota, memiliki diameter sekitar 60-140 nm, di satu sisinya memiliki permukaan yang cekung dengan puncak (*concave surface with a ridge*) (9). Protein *spike* pada SARS-CoV-2 ini memiliki kemampuan berikatan (afinitas) dengan reseptor dari *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2), dimana fungsi biologis utama dari ACE2 selain mengkatalis konversi dari Ang I dan Ang II menjadi Ang 1-9 dan Ang 1-7, yang mengarah ke perlindungan organ, ACE2 juga menjadi reseptor untuk masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel (10,11). Interaksi protein *spike* SARS-CoV-2 dengan ACE2 ini melibatkan jalur dari sistem renin angiotensin aldosteron yang menjadikan ACE2 ini sebagai penghubung utama dalam patogenesis COVID-19 (10), seperti yang digambarkan pada gambar 1 (12).



Gambar 1. Rangkuman mekanisme patogenesis COVID-19 terkait dengan ACE2 reseptor (12).

PERBEDAAN RISIKO INFEKSI SARS-CoV-2 BERDASARKAN JENIS KELAMIN

Pada umumnya satu dari kromosom X pada wanita secara acak bersifat tidak aktif, yang menyebabkan ekspresi gen dan protein yang sama antara jenis kelamin. Hal ini dikenal dengan *X-inactivation*. Gen dari ACE2 terletak pada kromosom X pada lengan panjang (Xp22.2), lokasi gen ACE2 ini berada pada area

yang tidak termasuk dalam inaktivasi dari kromosom X, yang berkontribusi pada perbedaan fenotip antara jenis kelamin. Lokasi gen ACE2 pada kromosom X ini menjadi penting untuk diketahui karena kemampuannya dalam mengenali SARS-CoV-2. Hal ini disebabkan SARS-CoV-2 memiliki 16 residu SARS-CoV-2 *receptor binding motif* (RBM) yang mengikat 16 dari 20 residu ACE2 pada pria, dimana RBM SARS-CoV-2 yang sama tersebut dapat dikenali oleh reseptor ACE2 dikromosom. Kemungkinan urutan residu ACE2 yang sama pada kromosom kedua (kromosom X kedua), berikatan lemah dengan SARS-CoV-2 RBM sehingga memungkinkan ACE2 yang tidak terikat secara katalitik dan dapat menurunkan kemungkinan terjadinya edema paru selama COVID-19. Hal ini tidak terjadi pada pria yang hanya memiliki satu kromosom X, sehingga tidak memiliki mekanisme alternatif untuk perlindungan seluler selama infeksi COVID-19, dimana terjadi penurunan regulasi dari ACE2 yang terkait dengan kromosom X pada jaringan kardiovaskular setelah berikatan dengan SARS-CoV-2. Oleh karena itu COVID-19 lebih berbahaya pada pria daripada wanita yang memiliki pemetaan gen ACE2 pada kromosom X (11,13).

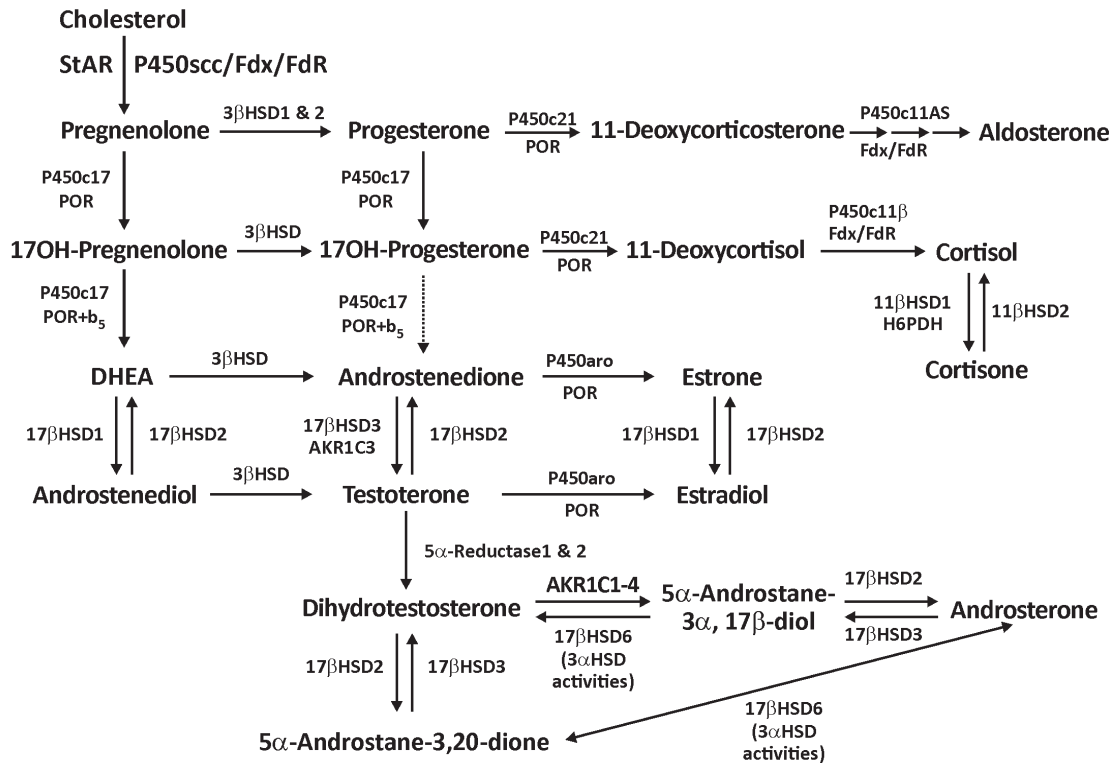
Selain lokasi ACE2 di kromosom X ini, *Toll-like receptors* (TLRs) berperan dalam mengenali pola molekuler patogen dari sistem imun bawaan seperti TLR3, TLR4, dan TLR7 dikode juga oleh gen di kromosom X. TLRs adalah gen yg ditranslasi menjadi *double strand RNA* (dsRNA) yang aktif. Di dalam sel, TLR3 pada membran endosom, yang mengenali dsRNA dari patogen yang menyerang. Kemudian TLR3 dan TLR4 memediasi sebagian dari *Toll-interleukin-1* (IL-1) yang menginduksi interferon- β (IFN- β) (*Toll-interleukin-1* (IL-1) *receptor domain-containing adaptor inducing interferon- β* (IFN- β)/TRIF), dan berkontribusi pada perlindungan dari SARS-CoV. Jalur TLR4 lainnya juga melibatkan pensinyalan

melalui IL-1 *receptor-associated kinases* (IRAKs) dan inhibitor *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF κ B) kinases (IKKs). IRAK1 dan IKK γ dikode pada kromosom X di Xq28, sehingga dapat memberikan keuntungan dalam merespons dan sembuh dari infeksi SARS-CoV-2 pada wanita (11).

HUBUNGAN HORMON SEKS STEROID DENGAN RESPONS IMUNITAS COVID-19

Sistem kekebalan atau sistem imun dibagi menjadi dua yaitu sistem kekebalan non-spesifik (bawaan atau alami) dan sistem kekebalan spesifik (dapat atau adaptif), dimana respons imun non-spesifik adalah garis pertahanan pertama melawan infeksi yang dapat mengenali struktur khusus patogen. Sel efektor dari respons imun non-spesifik adalah monosit, makrofag, granulosit (neutrofil, eosinofil dan basofil), sel dendritik dan sel pembunuh alami (NK). Sel-sel ini menyerang patogen yang telah memasuki sirkulasi dengan cara fagositosis oleh neutrofil, monosit atau makrofag, dengan melisis sel yang terinfeksi oleh sel NK atau dengan memproduksi sitokin untuk meningkatkan respons imun non-spesifik dan imun spesifik pada semua sel (14).

Jenis kelamin merupakan variabel biologis yang memengaruhi respons imun terhadap antigen, dengan karakteristik biologis yang multidimensi membentuk patogenesis penyakit menular dan ditentukan oleh diferensial kromosom, organ reproduksi, dan konsentrasi hormon seks steroid (15). Kromosom X memiliki banyak gen yang terlibat dalam imunitas, sehingga wanita menghasilkan reaksi imun seluler yang lebih kuat dan lebih tahan terhadap infeksi tertentu (14). Hormon seks berperan penting dalam regulasi dan respons dari sistem imun (16). Hormon seks steroid juga dapat mengontrol respons imun



Gambar 2. Jalur sintesis hormon steroid (19).

melalui ritme sirkadian, memengaruhi komposisi mikroba dan respons imun yang dihasilkan melalui metabolit sekunder yang berikatan pada reseptor seperti *estrogen receptor* (ER), *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPARs) (17).

Estradiol

Studi pada hewan coba terhadap virus SARS-CoV dan MERS menunjukkan perbedaan keparahan gejala COVID-19 pada usia dan jenis kelamin yang berbeda, yang mungkin disebabkan oleh efek protektif dari hormon seks estrogen. Wanita telah terbukti dapat meningkatkan respons imun yang lebih kuat terhadap berbagai infeksi virus karena respons imun humoral dan seluler yang lebih kuat. Nilai *anti-mullerian hormone* (AMH) dan estradiol yang tinggi merupakan penanda cadangan ovarium yang telah terbukti berkorelasi

negatif dengan keparahan COVID-19, terlepas dari usia, menunjukkan bahwa wanita yang belum menopause lebih terlindungi dari COVID-19 yang lebih berat (18).

Ovarium menghasilkan 3 kelas steroid seks: estrogen, progestin, dan androgen. Produksi hormon seks berfluktuasi dengan aktivitas ovarium (15). Pada ovarium dan adrenal, terjadi sintesis androgen dari pemecahan rantai kolesterol (P450ssc, CYP11A) dan P450c17α (CYP17). Enzim CYP17 memediasi aktivitas dari kedua 17-hidroksilase dan 17,20 liase. Enzim 17-hidroksilase mengkonversi dengan cepat pregnenolone (PE) dan progesteron (P4) menjadi 17-OH Pregnenolon (17-OHPE) dan 17-OH Progesteron (17-OHP4) secara bersamaan namun bekerjanya lebih lambat, enzim 17,20 liase mengubah 17-OH Pregnenolon (17-OHPE) menjadi 17-OH Progesteron (17-OHP4) serta *Dehydroepiandrosterone* (DHEA) merubah menjadi androstenedion (A), seperti yang digambarkan pada gambar 2 (19).

Fluktuasi hormonal dalam siklus menstruasi ditandai dengan peningkatan 17 β -estradiol (17 β -E2) dan konsentrasi plasma progesteron yang rendah pada fase folikuler, dan konsentrasi 17 β -E2 dan progesteron plasma yang tinggi pada fase luteal. Jika kehamilan terjadi, luteolisis dicegah dan konsentrasi 17 β -E2 serta progesteron tetap tinggi. Pada saat menopause, dengan menipisnya folikel, konsentrasi hormon seks turun ke tingkat yang sangat rendah. Pada pengguna *oral contraceptives* (OCC), komponen progestin menekan sekresi *luteinizing hormone* (LH), sedangkan komponen estrogenik menekan sekresi *follicle stimulating hormone* (FSH) sehingga mencegah seleksi dan munculnya folikel dominan dan ovulasi. Oleh karena itu, secara alami, konsentrasi plasma 17 β -E2 dan progesteron rendah selama penggunaan OCC, namun, pada akhir periode bebas pil, konsentrasi 17 β -E2 sebanding dengan konsentrasi, yang mencirikan fase folikuler awal (14). Menopause menjadi salah satu penanda penuaan secara biologis, dimana adanya hubungan antara status menopause dan tingkat positifitas infeksi COVID-19 serta keparahan gejala mungkin terkait dengan penurunan estrogen (15).

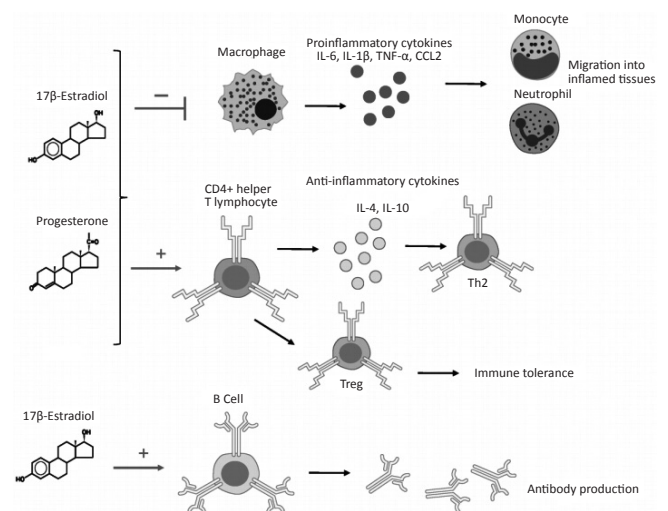
Estrogen dan reseptor estrogen berperan penting dalam respons imun bawaan dan adaptif serta dalam proses perbaikan jaringan selama infeksi virus pernapasan, selain itu estrogen telah terbukti meningkatkan penanda dan respons imunologi, serta terkait dengan proliferasi sel-T (11,14). Estrogen meregulasi sel-sel pada sistem kekebalan diatur oleh gen-gen kunci, yang digambarkan pada tabel 1, dimana estrogen mampu mengubah

Tabel 1. Daftar gen utama yang diatur oleh estrogen dalam sistem kekebalan bawaan dan adaptif (20)

Sel Imun	Daftar gen
Neutrofil	CINC-1, CINC-2 β , CINC-3, TNF α , IL-6, IL-1 β
Makrofag	iNOS, NO, IL-6, TNF α
Sel Denritik	IL-6, IL-10, CXCL8, CCL2, TGF β , IL-23, IL-12
Th1	IFN γ
Th2	IL-4
Tregs	FoxP3, PD-1, CTLA-4
Sel B	Immunoglobulin, CD22, SHP-1, Bcl-2, VCAM-1

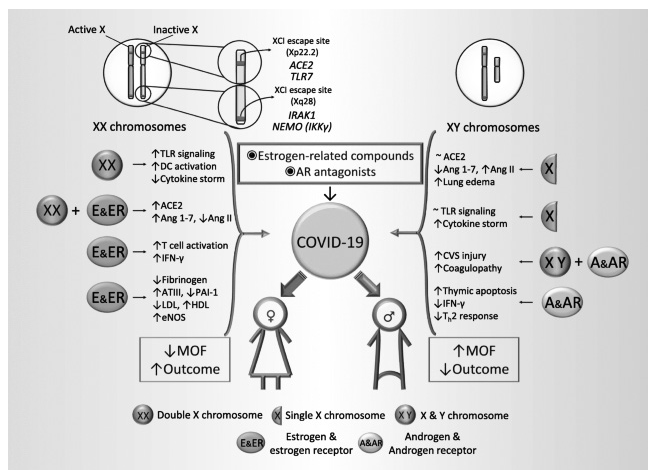
fungsi makrofag dengan mengatur kemotaksis, aktivitas fagositik, dan induksi sitokin, iNOS, dan oksida nitrat, selain itu estrogen juga dapat meningkatkan diferensiasi sel dendritik yang belum matang menjadi sel dendritik fungsional yang matang, dan mengatur ekspresi sitokin dan kemokin seperti IL-6, IL-10, CXCL8, dan CCL2, yang secara keseluruhan, bahwa estrogen dapat memengaruhi pensinyalan sel kekebalan bawaan (20).

Mekanisme antiinflamasi estradiol (bentuk estrogen terbanyak) pada sistem imun bawaan yaitu termasuk penekanan dari produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-1 β , dan TNF- α , oleh monosit dan makrofag. Hal ini merupakan faktor utama dalam badai sitokin COVID-19 dan menghambat kemokin CCL2 dengan kuat, sehingga mencegah migrasi sel imun bawaan ke area yang meradang, terutama neutrofil dan monosit. Estradiol juga merangsang produksi sel *T-helper* CD4 dari sitokin antiinflamasi, misalnya, interleukin 4 (IL-4), interleukin 10 (IL-10), dan interferon γ . Secara umum, konsentrasi estradiol yang tinggi mendukung respons antiinflamasi tipe sel *T-helper* 2 (Th2), kemudian estradiol menurunkan produksi Interleukin 17 (IL-17) oleh sel pembantu T Helper 17 (Th17) proinflamasi. Estradiol juga meningkatkan sel T regulator (Treg) sehingga meningkatkan toleransi kekebalan dan juga merangsang produksi antibodi oleh sel B, seperti yang digambarkan pada gambar 3 (21).



Gambar 3. Aksi antiinflamasi dan imunomodulator dari estradiol (21).

Perbedaan jenis kelamin dalam respons imun secara langsung dikaitkan dengan prevalensi, keparahan, dan hasil dari infeksi virus. Data epidemiologi menunjukkan kecenderungan *outcome* yang lebih buruk pada pria dengan infeksi SARS-CoV-2, begitupun pada infeksi MERS-CoV dan SARS-CoV (16). Sehingga pendekatan terapi dan intervensi berbasis jenis kelamin seperti senyawa yang berhubungan dengan estrogen dan antagonis reseptor androgen dapat dipertimbangkan pada pasien dengan COVID-19, seperti pada gambar 4 (11).



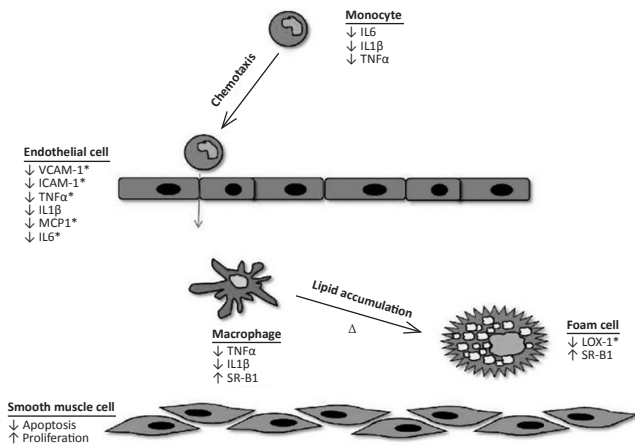
Gambar 4. Mekanisme utama aktivitas kekebalan pada wanita (11)

Testosteron

Seperti yang telah diketahui, ACE2 merupakan penghubung atau titik masuknya SARS-CoV-2 kedalam sel inang, sel Leydig pada pria mengekspresikan ACE2, sehingga kerusakan testis dapat terjadi setelah terjadinya infeksi (22). Testosteron merupakan androgen gonad utama pada pria. Konsentrasi testosteron yang rendah ditemukan terkait dengan peningkatan risiko metabolik dan peradangan sistematis. Jaringan adiposa adalah sumber sitokin inflamasi, sehingga testosteron dapat mengatur peradangan dengan bekerja pada jaringan adiposa. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa defisiensi

testosteron dikaitkan dengan peningkatan sitokin proinflamasi, kemudian substitusi testosteron dapat mengurangi sitokin proinflamasi (22).

Testosteron ini bertindak sebagai modulator untuk fungsi endotel yang dapat menekan inflamasi dengan meningkatkan konsentrasi sitokin antiinflamasi (seperti IL-10) dan menurunkan konsentrasi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6 dan IL-1 β , yang terbukti mengurangi produksi sitokin proinflamasi dan ekspresi molekul adhesi dalam sejumlah jenis sel yang relevan dengan athero termasuk monosit, makrofag, sel endotel, sel otot polos dan sel busa, serta dapat menghambat pembentukan sel busa yang digambarkan pada gambar 5 (22-24). Pada umumnya testosteron memiliki efek immunosupresif dengan mengatur penurunan respons sel *natural killer* (NK), *tumor necrosis factor-alpha* (TNF α) dan meningkatkan produksi antiinflamasi IL-1. Di sisi lain, testosteron juga mengatur regulasi sistem imun yang berdampak pada sistem kekebalan dengan mekanisme meningkatkan produksi dan sekresi Th-1 yang mengakibatkan penambahan respons Th1 yang mengaktifasi sel CD8, serta mengurangi proliferasi sel B dan respon humoral (16,17). Selain itu, testosteron menekan sel Th 17 dan meningkatkan diferensiasi sel T regulator (T-reg), sehingga melemahkan respons imun inflamasi (25). Penurunan atau insufisiensi testosteron secara tepat mengembalikan gambaran imunologi yang menyebabkan predisposisi inflamasi sistemik. Hal ini menjadi salah satu alasan terjadinya perbedaan mortalitas dan tingkat rawat inap pasien COVID -19 pada wanita, dimana perbedaan tingkat konsentrasi hormon seksual dapat memengaruhi respon terkait gender terhadap infeksi, sehingga konsentrasi testosteron yang lebih rendah bertindak sebagai prediktor prognosis buruk pada pria SARS-CoV-2 (25).



Gambar 5. Potensi efek antiinflamasi dari testosterone (24).

PEMERIKSAAN HORMON SEKS STEROID

Perubahan konsentrasi hormon steroid, baik kelebihan maupun kekurangan dikaitkan dengan berbagai macam penyakit dan kondisi kronis selain yang terkait dengan respons imun terhadap COVID-19 antara lain hipogonadisme, *polycystic ovarian syndrome* (PCOS), osteoporosis, sindrom metabolik, diabetes, kanker, dan penyakit kardiovaskular (27). Pengukuran konsentrasi hormon steroid yang akurat dan tepat menjadi hal yang sangat penting, untuk diterapkan dalam perawatan pasien, kesehatan masyarakat, maupun penelitian, karena kriteria ini bertujuan untuk memastikan komparabilitas di semua aplikasi klinis. Namun pengukuran konsentrasi hormon steroid saat ini memberikan tantangan besar karena adanya masalah utama yang relevan pada variabilitas pengujian, kurangnya presisi dan sensitif sehingga menghasilkan utilitas pemeriksaan yang terbatas (28,29).

Meningkatnya kesadaran tentang pentingnya hormon steroid dalam kaitannya dengan kesehatan telah mendorong upaya kemajuan teknologi penelitian lebih lanjut. Perubahan konsentrasi hormon steroid dapat menyebabkan perubahan status kesehatan

dan menambah risiko penyakit. Oleh karena itu, sangat penting agar konsentrasi hormon dideteksi dan diukur secara akurat, bahkan pada konsentrasi rendah. Pemeriksaan untuk mengukur hormon steroid dalam aplikasi klinis yang rutin harus dapat memenuhi kebutuhan dan persyaratan yang disebutkan di atas. Deteksi testosteron dan estradiol dalam serum memerlukan pengujian yang secara akurat mengukur senyawa ini pada rentang konsentrasi yang luas, juga harus spesifik untuk mengukur analit yang diperiksa sehingga memungkinkan penilaian yang benar dari status pasien dan respons pengobatan (27).

Immunoassay

Metode *immunoassay* merupakan metode bioanalitik yang umum digunakan dalam mengukur konsentrasi hormon steroid, dimana kuantisasi analit, antigen, bergantung pada pengenalan oleh antibodi yang digunakan. *Immunoassay* selama 50 tahun terakhir telah dianggap sebagai teknik pilihan untuk analisis steroid dan menjadi alat penting di laboratorium endokrinologi klinis, dengan pendekatan imunologis untuk kuantifikasi steroid terdiri dari *radioimmunoassays* (RIA), *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA), dan *fluoroimmunoassays* (FIA) (30).

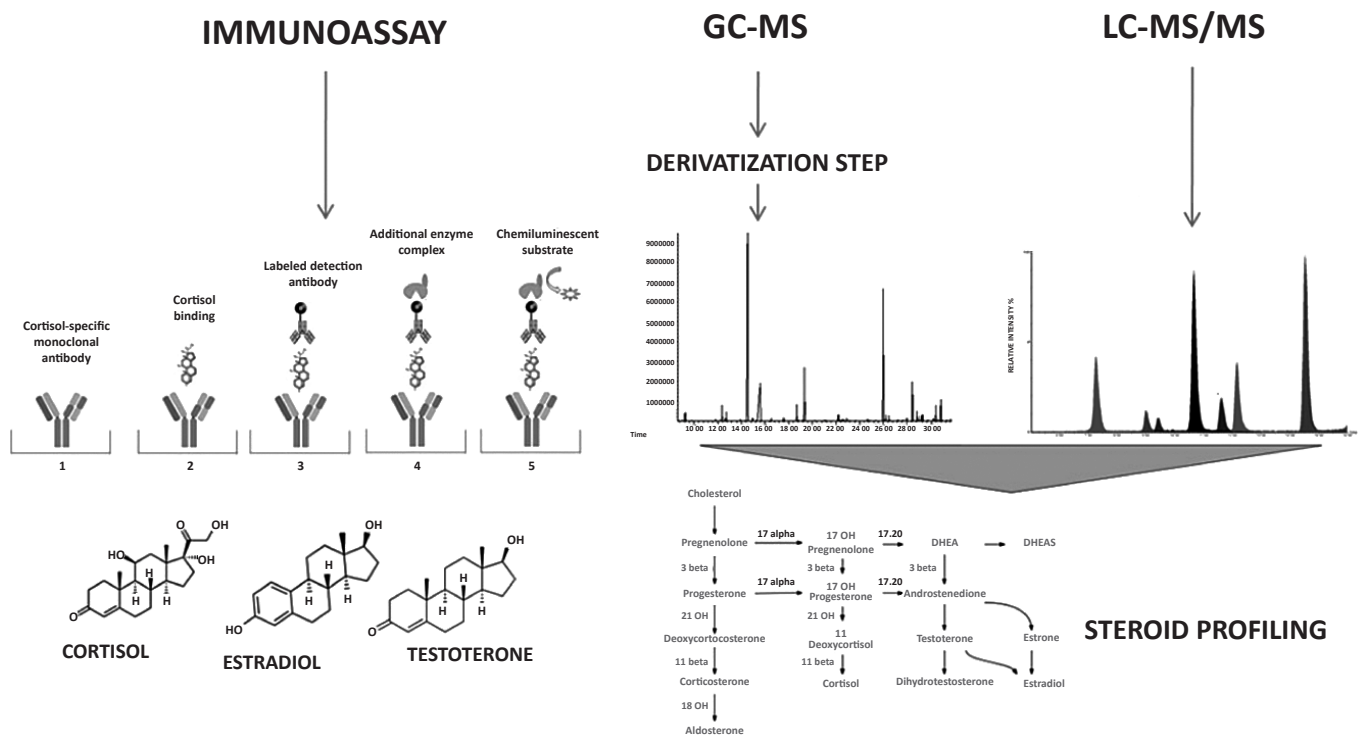
Kelebihan metode *immunoassay* ini adalah mudah dilakukan dengan kit komersial, dan instrumen otomatis di laboratorium yang kecil, sehingga biayanya pun rendah. Hasil yang dihasilkan dengan metode *immunoassay* ini dapat diandalkan karena memiliki presisi rata-rata baik. Namun kekurangan dari metode *immunoassay* yaitu memiliki potensi kurang spesifik karena adanya risiko reaktivitas silang pada molekul yang mirip secara struktural (31).

LC/MS/MS

Perubahan konsentrasi hormon steroid yang kompleks membutuhkan pengukuran yang memiliki presisi yang baik dengan sensitivitas, spesifisitas yang baik terutama pada konsentrasi hormon yang rendah serta dapat dilakukan secara multipel/panel untuk dapat memberikan gambaran yang lengkap sehingga mempermudah analisis kondisi gangguan tersebut. Metode yang baik untuk mengatasi kelemahan dari *immunoassay*, dikembangkan dengan metode *mass spectrometry*, dimana perbandingan metodenya digambarkan pada gambar 6 (31,32). Metode analisis untuk mengukur hormon steroid dengan *mass spectrometry* telah digunakan sejak tahun 1960-an. Mirip dengan metode *indirect immunoassay*, metode ini untuk mengisolasi hormon steroid dari serum. Setelah isolasi, hormon steroid diderivatisasi untuk memungkinkan pemisahan isomer kromatografi lebih lanjut dan senyawa yang serupa secara struktural

dengan gas kromatografi. Setelah pemisahan kromatografi, hormon steroid dideteksi berdasarkan massa spesifiknya menggunakan spektrometri. Metode ini sangat spesifik dan dapat memberikan pengukuran yang sangat akurat dari beberapa hormon steroid secara bersamaan (33). Kemajuan dalam *mass spectrometry*, dengan menggunakan metode *liquid chromatography mass spectrometry* (LC-MS) yang dilakukan secara tandem (LC-MS/MS) untuk meningkatkan spesifisitas dan sensitivitas massa yang dideteksi. Perkembangan teknis dari metode ini dari segi otomatisasi persiapan sampai dengan analisa sampel, menjadikan penggunaan metode LC-MS yang dilakukan secara tandem (LC-MS/MS) ini semakin banyak digunakan dalam aplikasi klinisi secara rutin seperti perawatan pasien, sampai dengan penelitian (33,34).

Prinsip dasar kerja LC-MS/MS, yaitu LC (*liquid chromatography*) untuk memisahkan senyawa dari



Gambar 6. Ilustrasi perbedaan metode Immunoassay dengan Mass Spectrometry (30).

campuran kompleks, dan *mass spectrometry* (MS) untuk deteksi dan kuantisasi suatu senyawa. Metode ini menunjukkan presisi yang baik, sensitifitas dan akurasi yang baik dibandingkan dengan *immunoassay* dalam mengukur konsentrasi hormon steroid pada wanita. Selain itu pengukuran dengan metode LC-MS/MS dapat melakukan pengukuran secara multipel/panel dari beberapa jenis hormon steroid secara simultan dengan serum yang sedikit (32).

PENUTUP

Penyebaran yang sangat cepat dari COVID-19 menjadikannya wabah yang luar biasa sehingga membutuhkan strategi yang inovatif untuk menanggulangi penyakit. Penyebab utama dari COVID-19 adalah inflamasi yang meningkat dan adanya badai dari sitokin yang merusak dari jaringan paru-paru dimana adanya perbedaan jenis kelamin dalam merespons inflamasi terkait dengan hormon seks steroid. Hal ini dapat memberikan hasil yang menjanjikan yang berpotensi sebagai terapeutik pasien COVID-19. Penunjang hal tersebut diperlukan pengukuran hormon steroid seks yang harus spesifik untuk mengukur analit yang diperiksa sehingga memungkinkan penilaian yang benar dari status pasien dan respons pengobatan dan dapat diterapkan di aplikasi klinis rutin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-42.
2. Robinson DP, Lorenzo ME, Jian W, Klein SL. Elevated 17 β -Estradiol Protects Females from Influenza A Virus pathogenesis by Suppressing Inflammatory Responses. *PLOS pathogens*. 2011 Jul 28;7(7):e1002149.
3. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 10;41(2):145-51.
4. Pozzilli P, Lenzi A. Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metabolism - Clinical and Experimental* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Sep 13];108. Available from: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(20\)30116-5/abstract](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(20)30116-5/abstract)
5. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 30;382(18):1708-20.
6. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cited 2020 Sep 14]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
7. Saus PS, Hanafy D, Barack R. COVID 19 with Cardiac Injury Complication, A case Report. *Indonesian Journal of Cardiology*. 2020 May 29;41(2):49-53.
8. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biology of Sex Differences*. 2020 May 25;11(1):29.
9. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020 May;581(7807):221-4.

10. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-90.
11. Li Y, Jerkic M, Slutsky AS, Zhang H. Molecular mechanisms of sex bias differences in COVID-19 mortality. *Critical Care.* 2020 Jul 9;24(1):405.
12. Sama IE, Ravera A, Santema BT, van Goor H, Ter Maaten JM, Cleland JGF, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J.* 2020 14;41(19):1810-7.
13. Culebras E, Hernández F. ACE2 is on the X chromosome: could this explain COVID-19 gender differences? *Eur Heart J.* 2020 Aug 21;41(32):3095-3095.
14. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update.* 2005 Jul 1;11(4):411-23.
15. Costeira R, Lee KA, Murray B, Christiansen C, Castillo-Fernandez J, Lochlainn MN, et al. Estrogen and COVID-19 symptoms: associations in women from the COVID Symptom Study. *medRxiv.* 2020 Aug 19;2020.07.30.20164921.
16. Strobe JD, Chau CH, Figg WD. Are sex discordant outcomes in COVID-19 related to sex hormones? *Seminars in Oncology* [Internet]. 2020 Jun 17 [cited 2020 Sep 15]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093775420300622>
17. Taneja V. Sex hormones Determine Immune Response. *Front Immunol.* 2018 Aug 27;9:1931-1931.
18. Ding T, Zhang J, Wang T, Cui P, Chen Z, Jiang J, et al. Potential Influence of Menstrual Status and Sex hormones on Female Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Multicenter Study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* [Internet]. [cited 2020 Sep 16]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1022/5875093>
19. Miller WL, Auchus RJ. The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. *Endocr Rev.* 2011 Feb 1;32(1):81-151.
20. Khan D, Ansar Ahmed S. The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action: Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. *Front Immunol* [Internet]. 2016 Jan 6 [cited 2020 Sep 17];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4701921/>
21. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2020 Sep 17];161(9). Available from: <https://academic.oup.com/endo/article/161/9/bqaa127/5879027>
22. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men | Request PDF [Internet]. ResearchGate. [cited 2020 Sep 18]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/325907488_The_relationship_between_circulating_testosterone_and_inflammatory_cytokines_in_men
23. Sansone A, Mollaioli D, Ciocca G, Limoncin E, Colonnello E, Vena W, et al. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. *J Endocrinol Invest.* 2020 Jul 13;1-9.
24. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a vascular hormone in health and disease. *Journal of Endocrinology.* 2013 Jun 1;217(3):R47-71.

25. Giagulli VA, Guastamacchia E, Magrone T, Jirillo E, Lisco G, Pergola GD, et al. Worse progression of COVID-19 in men: Is testosterone a key factor? *Andrology* [Internet]. [cited 2020 Sep 17];n/a(n/a). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/andr.12836>
26. Schroeder M, Tuku B, Jarczak D, Nierhaus A, Bai T, Jacobsen H, et al. The majority of male patients with COVID-19 present low testosterone levels on admission to Intensive Care in Hamburg, Germany: a retrospective cohort study. *medRxiv*. 2020 May 11;2020.05.07.20073817.
27. Vesper HW, Botelho JC, Wang Y. Challenges and improvements in testosterone and estradiol testing. *Asian J Androl*. 2014;16(2):178-84.
28. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Feb;92(2):405-13.
29. W R, Se H, Pm S, Hw V, Me W. Challenges to the measurement of estradiol: an endocrine society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar 5;98(4):1376-87.
30. Rossi C, Cicalini I, Verrocchio S, Di Dalmazi G, Federici L, Bucci I. The Potential of Steroid Profiling by Mass Spectrometry in the Management of Adrenocortical Carcinoma. *Biomedicines*. 2020 Sep;8(9):314.
31. Auchus RJ. Steroid assays and endocrinology: best practices for basic scientists. *Endocrinology*. 2014 Jun;155(6):2049-51.
32. Janse F, Eijkemans MJC, Goverde AJ, Lentjes EGWM, Hoek A, Lambalk CB, et al. Assessment of androgen concentration in women: liquid chromatography-tandem mass spectrometry and extraction RIA show comparable results. *Eur J Endocrinol*. 2011 Dec;165(6):925-33.
33. Krone N, Hughes BA, Lavery GG, Stewart PM, Arlt W, Shackleton CHL. Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) remains a pre-eminent discovery tool in clinical steroid investigations even in the era of fast liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2010 Aug 1;121(3):496-504.
34. Soldin SJ, Soldin OP. Steroid hormone analysis by tandem mass spectrometry. *Clin Chem*. 2009 Jun;55(6):1061-6.

FORUM DIAGNOSTICUM

ISSN 0854-7173 | No. 4/2020

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.

Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Ketua Dewan Redaksi/Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada

Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430

Telepon: (021) 3144182 (Hunting)

Fax: (021) 3926675

e-mail: produk@prodia.co.id

website: www.prodia.co.id

Anggota Dewan Redaksi

Elva Aprilia Nasution, S.Farm.

Rina Triana, M.Farm., Apt.

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.

Gianni Yosephine, S.Si.

Ardian Susanto, M.Farm.

Matthew Justyn, S.Si.



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS