

LITERATURE REVIEW EFEKTIVITAS PENGGUNAAN TOCILIZUMAB PADA PASIEN COVID-19

LITERATURE REVIEW OF THE EFFECTIVENESS OF TOCILIZUMAB USE IN COVID-19 PATIENTS

Livia Purwati¹, Ika Trisharyanti Dian Kusumowati^{1*}

¹Laboratorium Kimia, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jl A Yani No 157, Sukoharjo, Indonesia

*E-mail: Ika.Trisharyanti@ums.ac.id

Abstrak

SARS-Cov-2 merupakan virus baru yang mulai diidentifikasi pada Desember 2019 di Wuhan, Hubei, Tiongkok. Penyebaran virus ini tergolong cepat dengan gejala awal berupa batuk, demam, sesak, dan lainnya hingga dapat menjadi sindrom distress pernapasan akut. Pasien yang mengalami komplikasi Covid-19 diketahui memiliki korelasi dengan badai sitokin, yaitu ketika terjadi kesalahan komunikasi pada tubuh sehingga sitokin yang dihasilkan terlalu berlebihan dan menyebabkan kematian pada organ tubuh. Tenaga medis mulai menggunakan anti IL-6 seperti tocilizumab dalam mengatasi maupun mencegah badai sitokin tersebut. *Literature review* ini merangkum hasil dari penelitian yang telah diterbitkan untuk melihat keefektifan penggunaan tocilizumab. Berdasarkan penelitian yang terhimpun, tocilizumab merupakan obat yang berpotensi untuk menyembuhkan pasien dengan Covid-19. Angka kesembuhan setelah pemberian tocilizumab cukup tinggi, yang diiringi juga dengan peningkatan klinis serta penurunan biomarker inflamasi. *Review* ini juga menemukan bahwa mortalitas pada tocilizumab yang dibandingkan dengan terapi lain tidak memiliki perbedaan yang signifikan. Pemberian tocilizumab perlu dipertimbangkan kembali karena adanya efek samping yang sering muncul seperti kenaikan enzim hepatic dan infeksi sekunder.

Kata Kunci: tocilizumab, covid 19, interleukin 6, IL-6

Abstract

SARS-Cov-2 is a new virus that was identified in December 2019 in Wuhan, Hubei, China. The spread of this virus is relatively fast with initial symptoms of cough, fever, shortness of breath, and others that can lead to acute respiratory distress syndrome. Patients who experience complications from Covid-19 are known to have a correlation with a cytokine storm, which is when there is a communication error in the body so that too much cytokines are produced and cause death of the body's organs. Medical personnel began to use anti-IL-6 such as tocilizumab to treat or prevent these cytokine storms. This literature review summarizes the results of studies that have been published to examine the effectiveness of using tocilizumab. Based on the collected research, tocilizumab is a drug that has the potential to cure patients with Covid-19. The cure rate after administration of tocilizumab was quite high, which was accompanied by clinical improvement and decreased inflammatory biomarkers. This review also found that mortality in tocilizumab compared with other therapies was not significantly different. The administration of tocilizumab needs to be reconsidered because of the side effects that often arise such as elevated hepatic enzymes and secondary infection.

Keywords: tocilizumab, covid 19, interleukin 6, IL-6.

PENDAHULUAN

Pandemi merupakan wabah penyakit yang dapat menular secara serempak dalam lingkup geografi yang luas. Sejarah telah mencatat berbagai kejadian pandemi, hingga yang tengah dialami kini yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) Corona Virus Disease 2019 (Covid-19). Penyakit ini mulai diidentifikasi pertama kali di Wuhan yang merupakan ibu kota provinsi Hubei, Tiongkok. Penyebaran virus terbilang cukup cepat sehingga menuntut tiap negara yang terjangkiti untuk menerapkan *physical distancing*, penggunaan masker, dan kewajiban membersihkan tangan. Pandemi Covid-19 menjadi masalah utama bagi berbagai negara karena kemampuan mutasi yang cepat maka banyak penelitian dilakukan untuk mencari obat yang dapat menyembuhkan pasien.

Pasien yang menderita infeksi Covid-19 ini diketahui memiliki gejala demam, batuk, dan kesulitan dalam bernafas. Gejala lain yang dirasakan oleh pasien meliputi myalgia, kelelahan, nyeri di dada, kedinginan, pusing, sakit kepala, sakit pada tenggorokan, diare, kehilangan kemampuan indera penciuman, dan pengecap. Penyakit ini dapat menimbulkan berbagai komplikasi, yang paling umum ialah *Acute Respiratory Disease Syndrome* (ARDS). Kemungkinan kematian pada pasien yang telah mengalami komplikasi menjadi lebih tinggi (Khiali *et al.*, 2020).

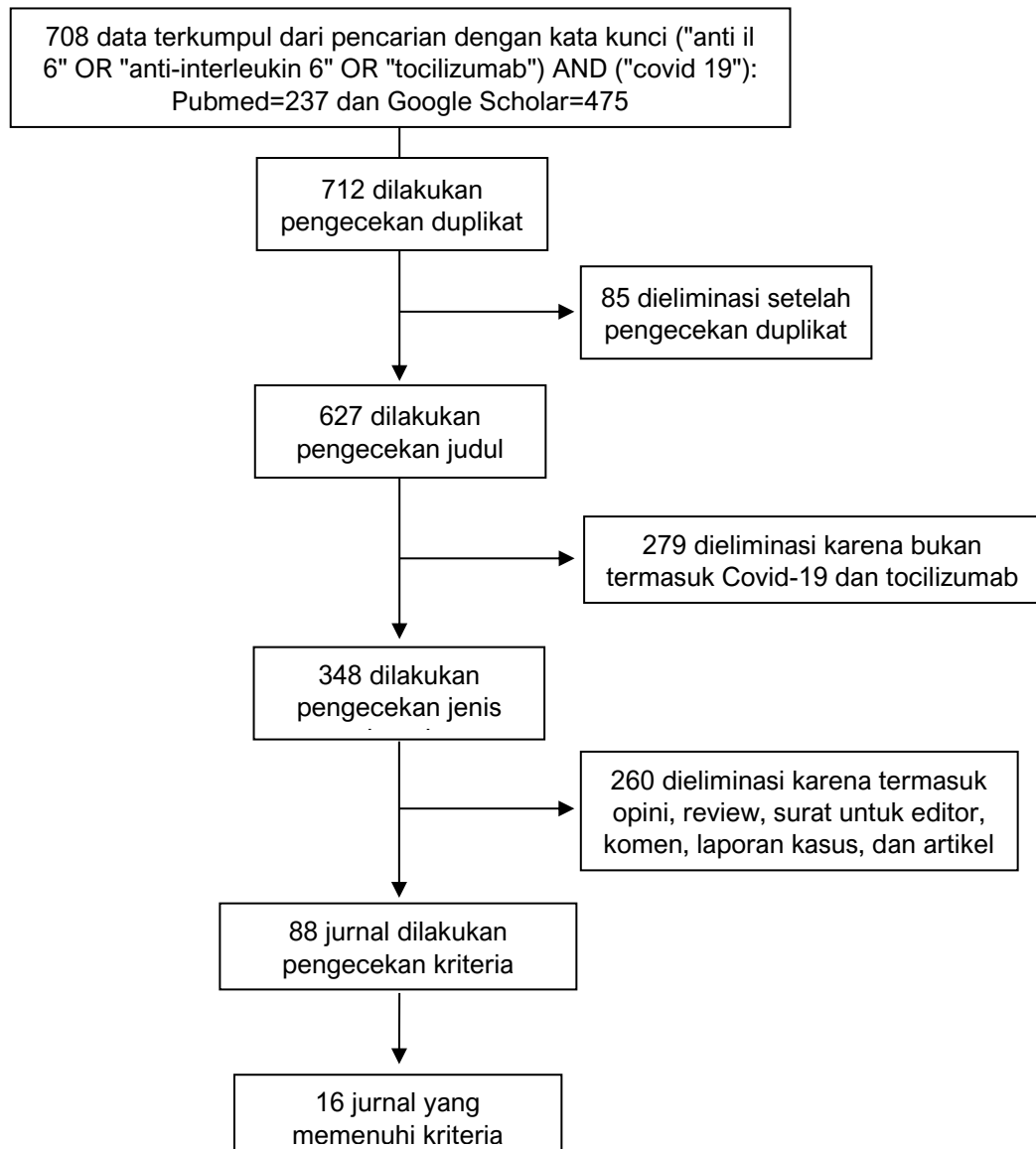
Pasien yang telah mengalami ARDS maka paru-parunya bermanifestasi mengalami pembengkakan karena meningkatnya darah yang masuk ke pembuluh darah paru. ARDS ini juga menunjukkan bahwa pada tubuh telah terjadi respon imun yang tidak teratur sehingga melepaskan banyak sitokin proinflamasi. Kejadian ini dikenal juga dengan istilah badai sitokin, saat di mana sel inflamasi malah menyebabkan kerusakan pada sel manusia sendiri yang berujung kepada gagal organ tertentu. Berdasarkan penelitian, selama proses infeksi berlangsung pada pasien terlihat bahwa sitokin pro inflamasi yang mengalami peningkatan ialah IL-1B, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1A, dan TNF α (Krause, 2020).

Banyak manajemen terapi Covid-19 yang telah dan sedang diteliti, salah satunya ialah penggunaan anti proinflamasi yaitu anti IL-6 yang merupakan antibodi monoklonal. Berdasarkan hasil penelitian, interleukin 6 mengalami peningkatan pada pasien kritis dibanding dengan pasien yang tidak (Chen *et al.*, 2020). IL-6 berlebihan ini diduga memiliki kaitan dengan memburuknya pasien yang terinfeksi Covid-19 maka pasien diberikan terapi yang menargetkan penghambatan sistem imun. Sejauh ini, anti IL-6 yang umum digunakan dalam terapi penanganan Covid-19 yang parah ialah tocilizumab (Gubernatorova *et al.*, 2020). Tocilizumab merupakan obat anti interleukin 6 yang pertama kali digunakan secara luas untuk mengatasi penyakit yang berkaitan dengan penyakit inflamasi maupun autoimun. Obat ini akan mengikat reseptor IL-6 yang larut dan menghambat terjadinya transduksi IL-6 (Khiali *et al.*, 2020). Berbagai jurnal penelitian tentang penggunaan tocilizumab untuk penanganan pasien Covid-19 telah dipublikasikan. Oleh karena itu, *literature review* ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dan keamanan tocilizumab pada pasien penderita Covid-19 dari berbagai penelitian yang telah dipublikasikan tersebut.

METODE PENELITIAN

Review hasil penggunaan tocilizumab pada pasien yang terinfeksi SARS-Cov-2 ini dilakukan dengan melakukan pencarian jurnal. Adapun kata kunci yang digunakan adalah "Anti Interleukin 6", "Tocilizumab", dan "Covid-19" yang dilakukan pada 16 Juni-12 Juli 2021. Pencarian dilakukan di portal Pubmed dan Google Scholar, jurnal yang diambil adalah jurnal

yang berbahasa Inggris karena tidak ditemukan jurnal yang berbahasa Indonesia. Jurnal yang diambil merupakan jurnal penelitian yang diunggah pada tahun 2021. Kriteria inklusi dalam *literature review* ini yaitu jurnal yang terdapat penggunaan tocilizumab untuk pasien Covid-19, jurnal yang berbentuk penelitian baik retrospektif maupun prospektif, dan terdapat setidaknya satu data laboratorium yang berkaitan dengan indikasi infeksi coronavirus seperti IL-6, feritin, CRP, d-dimer, limfosit. Kriteria eksklusi meliputi jurnal yang tidak dapat diakses secara keseluruhan.



Gambar 1. Metode penyisihan jurnal

HASIL DAN PEMBAHASAN

Terdapat 16 jurnal penelitian yang diperoleh setelah proses eliminasi sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Jurnal-jurnal tersebut memaparkan hasil laboratorium dan efek samping para pasien yang diberikan tocilizumab serta terdapat pula persentase mortalitas

para pasien. Beberapa jurnal menunjukkan perbandingan penggunaan tocilizumab dengan terapi lainnya.

Efektivitas Tocilizumab dalam Parameter Laboratorium

Tocilizumab diberikan kepada pasien yang baru memasuki tingkat keparahan berat, umumnya terjadi ≥ 7 hari setelah pasien di rawat inap. Pada tingkat ini, jumlah virus pasien mencapai puncak dan tidak akan terjadi penambahan lagi. Covid-19 berat ditandai dengan skor SOFA (*Sequential Organ Failure Assesment*) < 3 , skor CURB-65 > 2 , atau saturasi oksigen $< 93\%$, atau laju pernapasan > 30 per menit, atau foto toraks terdapat infiltrat mutilobus bilateral dengan salah satu penanda biologis di antaranya d-dimer $\geq 0,7 \mu\text{g/L}$, IL-6 $\geq 40 \text{ pg/mL}$, limfosit $< 800 \times 10^9/\text{L}$, ferritin $\geq 700 \mu\text{g/L}$, fibrinogen $> 700 \text{ mg/dL}$ dan CRP $> 25 \text{ mg/L}$ (Burhan *et al.*, 2020).

Jurnal penelitian yang diulas memiliki kriteria yaitu adanya hasil parameter laboratorium pada awal penelitian dan beberapa hari setelahnya. Parameter laboratorium yang diambil untuk dicek dalam tulisan ini adalah salah satu penanda biologis seperti CRP, ferritin, IL-6, d-dimer, dan limfosit. Terdapat 16 jurnal (tabel 1) sesuai kriteria yang menunjukkan efektivitas dari penggunaan tocilizumab, seluruh jurnal tersebut menunjukkan penurunan yang cukup signifikan pada parameter laboratorium. Tocilizumab yang diberikan setelah pemberian terapi standar menunjukkan penurunan angka CRP, feritin, d-dimer, LDH, limfosit, dan IL-6 dibandingkan sebelum pemberian (Amin *et al.*, 2021; Bhandari *et al.*, 2021; Birlutiu *et al.*, 2021; Burlacu *et al.*, 2021; Chachar *et al.*, 2021; Chamorro-de-Vega *et al.*, 2021; Corominas *et al.*, 2021; Diaz, 2021; Li *et al.*, 2021; Masci *et al.*, 2021; McKenzie *et al.*, 2021; Mussini *et al.*, 2021; Sarhan *et al.*, 2021; Soin *et al.*, 2021).

Beberapa jurnal menunjukkan kenaikan nilai d-dimer setelah pemberian tocilizumab meski parameter laboratorium lain turun (Diaz, 2021; Eşkazan *et al.*, 2021; Hernández-Mora *et al.*, 2021; Masci *et al.*, 2021; Mussini *et al.*, 2021). D-dimer merupakan parameter yang umum digunakan pada kelainan trombosis, dapat naik seiring beranjaknya usia dan ketika terjadinya kehamilan. D-dimer juga diasosiasikan dengan keparahan pneumonia dan berkaitan dengan inflamasi, namun parameter ini hanya terbatas pada prediksi terjadinya trombosis. Banyak kasus yang menunjukkan nilai parameter CRP turun namun d-dimer naik, hal ini dapat diatasi dengan pemberian terapi anti koagulan (Yu *et al.*, 2020).

Kenaikan parameter IL-6 ditemui pada empat jurnal (Birlutiu *et al.*, 2021; Hernández-Mora *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021; Mussini *et al.*, 2021) yang telah disaring, hal ini cenderung terjadi karena tocilizumab mengikat reseptor IL-6R. Proses tersebut menyebabkan klirens IL-6 yang dimediasi oleh IL-6 terhambat kemudian menyebabkan serum IL-6 terakumulasi. Kenaikan parameter IL-6 hanya bersifat sementara, setelahnya akan turun secara bertahap (Li *et al.*, 2021). Penurunan IL-6 merupakan hasil penghambatan aktivitas inflamasi oleh tocilizumab sehingga keadaan pasien menjadi stabil atau terjadi peningkatan klinis (Luo *et al.*, 2020).

Efektivitas Tocilizumab dibanding Terapi Lainnya

Berbagai penelitian telah dilakukan salah satunya membandingkan hasil dari tocilizumab dengan obat lain untuk melihat perbandingan keefektifan di antara keduanya. Salah satu penelitian retrospektif dari jurnal yang di-review menggunakan 54 pasien sebagai subjek, 27 pada kelompok terapi standar dan 27 pada terapi standar dengan tocilizumab. Hasil menunjukkan penurunan parameter laboratorium pada kelompok tocilizumab lebih rendah

dibandingkan dengan kelompok yang diberikan terapi standar saja. Sebanyak 5 (18,5%) pasien pada perlakuan tocilizumab dan 6 (22,2%) pasien pada perlakuan terapi standar meninggal di akhir penelitian. Hasil tersebut menunjukkan tidak begitu ada perbedaan pada mortalitas dari dua kelompok (Burlacu *et al.*, 2021).

Hasil pada jurnal Soin *et. al* (2021) menunjukkan hasil serupa, sebanyak 15 (17%) pasien dari kelompok terapi standar dan 13 (14%) pasien dari kelompok tocilizumab meninggal. Adapun total pasien yang diikuti dalam penelitian ini sebanyak 179 pasien yang terbagi pada kelompok perlakuan standar 88 pasien dan tocilizumab 91 pasien. Hasil laboratorium pasien juga mengalami penurunan pada masing-masing kelompok perlakuan (Soin *et al.*, 2021). Terdapat jurnal lain yang membandingkan pemberian tocilizumab dengan terapi lainnya yaitu kortikosteroid. Pada penelitian ini total pasien yang dijadikan subjek sebanyak 95 pasien yang terbagi menjadi 33 pasien pada kelompok tocilizumab dan 60 pasien pada kelompok kortikosteroid. Pada akhir penelitian, 6 (6,5%) pasien dari kelompok tocilizumab dan 4 (4,3%) pasien dari kelompok kortikosteroid meninggal. Hasil parameter laboratorium menunjukkan terjadi penurunan, baik pada kelompok tocilizumab maupun kortikosteroid (Chachar *et al.*, 2021).

Penelitian Masci *et al.* dengan 57 pasien yang terbagi pada kelompok standar 27 pasien dan kelompok tocilizumab 30 pasien menunjukkan hasil akhir yang berbeda. Pada kelompok perlakuan standar sebanyak 5 (18,5%) pasien dan 2 (6,7%) pasien dari kelompok tocilizumab meninggal. Parameter laboratorium pada kelompok perlakuan standar mengalami kenaikan berbeda pada kelompok tocilizumab yang terjadi penurunan. Hal tersebut dikarenakan jumlah pasien pada kelompok standar mengalami keparahan meningkat dari 6 menjadi 14 pasien. Pada kelompok tocilizumab, 21 pasien yang termasuk dalam golongan Covid-19 berat menjadi 5 pasien di akhir penelitian (Masci *et al.*, 2021).

Keamanan Tocilizumab

Obat tidak selalu aman, setiap obat memiliki efek samping atau kejadian yang tak diinginkan yang keringanan dan keparahannya berbeda-beda. Pemantauan keamanan suatu obat dapat digunakan untuk menghindari atau mengobati maupun mencegah efek samping tersebut. Pengawasan juga bisa menjadi pertimbangan untuk penggunaan obat tersebut dalam penanganan penyakit ke depannya. Terdapat empat jurnal yang menuliskan keamanan dari tocilizumab, lima jurnal tidak menunjukkan adanya kejadian yang tak diinginkan, dan tiga jurnal lainnya tidak menuliskan tentang keamanan tocilizumab.

Sebuah penelitian retrospektif dengan 162 pasien yang diberi tocilizumab pada akhir penelitian menunjukkan sebanyak 54 pasien (33,3%) meninggal, 70 (43,2%) pasien mengalami infeksi nosokomial namun peneliti tidak menulis jelas kejadian infeksi tersebut terjadi tepat setelah pemberian tocilizumab atau tidak. Infeksi bakteri sering ditemui pada pasien yang menggunakan ventilator mekanik, penelitian ini menunjukkan 33% pasien mengalami pneumonia bakteri yang berkaitan dengan ventilator atau infeksi aliran darah primer. Pada periode yang sama pasien yang termasuk dalam penelitian dan menderita infeksi nosokomial di ICU lebih banyak (63%) dibandingkan pasien lain yang tidak diberi tocilizumab (39%) (Chamorro-de-Vega *et al.*, 2021).

Tocilizumab diketahui dapat menyebabkan cedera hati karena adanya kenaikan hepatik transaminase. Hal ini ditemui pada salah satu jurnal yang menunjukkan dari 112 pasien, sebanyak 30 (26,8%) pasien mengalami kenaikan ALT dan AST, sebanyak 3 (2,7%)

pasien mengalami infeksi karena tocilizumab, dan 1 (0,9%) pasien dengan infeksi nosokomial. Meski demikian kenaikan enzim-enzim hepatic ini tidak mempengaruhi peningkatan klinis dari pasien. Tocilizumab harus dipertimbangkan kembali jika akan diberikan pada pasien yang memiliki penyakit hati atau kelainan hati. Tocilizumab juga dapat menyebabkan gagal hati apalagi jika dikombinasikan dengan obat hepatotoksik lainnya seperti metotreksat (Diaz, 2021).

Penelitian Hernandez *et al.* menunjukkan 11 (5,9%) pasien mengalami efek samping serius yang berkaitan dengan pemberian tocilizumab yang meliputi kenaikan enzim hepatic sebanyak lima kasus atau kenaikan bilirubin 3 kasus, kenaikan kreatin sebanyak tiga kasus, hiperkalemia satu kasus. Atau sakit kepala sebanyak satu kasus. Setelah pemberian tocilizumab pasien mengalami infeksi sekunder sebanyak 13 kasus di antaranya infeksi jamur sebanyak sembilan kasus dan infeksi bakteri sebanyak enam kasus (Moreno-García *et al.*, 2021). Pada penelitian dengan 87 pasien ditemukan terdapat tiga pasien yang mengalami infeksi bakteri setelah pemberian tocilizumab (Eşkazan *et al.*, 2021). Pasien yang diterapi dengan tocilizumab diketahui memang memiliki risiko infeksi sekunder yang serius seperti infeksi bakteri, kulit, dan jaringan lunak (Kimmig *et al.*, 2020).

Tabel 1. Review Jurnal

Penulis (Tahun)	Judul	Desain	Sampel (pasien)	Hasil Laboratorium	Keadaan Akhir Pasien
Amin et. al. (2021)	<i>The Effect of tocilizumab on inflammatory Markers in Survivors and non-Survivors of Severe COVID-19</i>	Cross sectional	54	Baseline CRP (mg/L) (n=46) 187, D-Dimer (ugl/mL) (n=25) 12,5 Setelah CRP (mg/L) 10,2, D-Dimer (ugl/mL) 10,3	Sebanyak 25 (46,3%) pasien meninggal di akhir penelitian.
Bhandari, S. et. al. (2021)	<i>Tocilizumab, An Effective Therapy for Severely and Critically Ill Covid-19 Patients</i>	Observasi Retrospective	30	Baseline (D0) Suhu 100,6 F, IL-6 206,7 Setelah (D7) Suhu 97,6 F, IL-6 84,5	2 (6,67%) pasien meninggal pada hari terakhir penelitian. menurunkan kebutuhan oksigen pasien dari 100% menjadi 21,43%
Birlutui et. al. (2021)	<i>Off-label Tocilizumab and Adjuvant Iron Chelator Effectiveness In a Group of Severe COVID-19 Pneumonia Patients: A Single Center Experience</i>	Retrospektif	25	Baseline CRP (mg/L) 159,75, IL-6 (pg/mL) 1069,33 Setelah CRP (mg/L) 64,48, IL-6 (pg/mL) 1201,22	Di akhir penelitian 5 dari 25 pasien meninggal.
Burlacu, R. et. al. (2021)	<i>No Evidence of Tocilizumab Treatment Efficacy For Severe to Critical SARS-CoV2 Infected Patients</i>	Retrospektif	54 TCZ: 27 SoC: 27	Baseline (D1) TCZ CRP (mg/L) 181, Ferritin (ng/mL) 1852, Limfosit (/mm ³) 860 SoC CRP (mg/L) 162, Ferritin (ng/mL) 1386, Limfosit (/mm ³) 870 Setelah (D7) TCZ CRP (mg/L) 10,7, Ferritin (ng/mL) 927, Limfosit (/mm ³) 1550 SoC CRP (mg/L) 52, Ferritin (ng/mL) 1184,5, Limfosit (/mm ³) 1450	Pasien meninggal pada hari terakhir (>14 hari) sebanyak 5 (18,5%) pasien pada perlakuan TCZ dan SoC 6 (22,2%). Pasien yang tidak lagi menggunakan oksigen bantuan 10 (37%) : 9 (33%) kelompok perlakuan TCZ : SoC

Penulis (Tahun)	Judul	Desain	Sampel (pasien)	Hasil Laboratorium	Keadaan Akhir Pasien
Chachar et. al. (2021)	<i>"Tocilizumab-An Option for Patients With COVID-19 Associated Cytokine Release Syndrome: A Single Center Experience", A Retrospective Study-Original Article</i>	Retrospektif Kohort	95 TCZ : 33 Kortikosteroi d : 60	Baseline TCZ CRP (mg/L) 200, Ferritin (ng/mL) 1525, D-Dimer (mcg/mL) 2,1 Kortikosteroid CRP (mg/L) 202, Ferritin (ng/mL) 2000, D-Dimer (mcg/mL) 2,0 Setelah TCZ CRP (mg/L) 145, Ferritin (ng/mL) 1000, D-Dimer (mcg/mL) 1,0 Kortikosteroid CRP (mg/L) 139, Ferritin (ng/mL) 1000, D-Dimer (mcg/mL) 1,0	6 (6,5%) pasien dari kelompok TCZ dan 4 (4,3%) pasien dari kelompok Steroid meninggal di akhir penelitian. Kebutuhan akan oksigen juga berkurang di kedua kelompok yang semula sama-sama 18 pasien menjadi 8 pasien di akhir penelitian.
Chamorro de Vega et. al. (2021)	<i>Clinical Course of Severe Patients With COVID-19 Treated With Tocilizumab: Report from a Cohort Study in Spain</i>	Retrospektif	162	Baseline (D1) CRP (mg/L) 166, Ferritin (mcg/L) 1343,5, IL-6 (pg/mL) 98,5 Setelah (D14) CRP (mg/dL) 0,4, Ferritin (mcg/L) 917, IL-6 (pg/mL) 64	Pasien meninggal di akhir penelitian 54 pasien (33,3%). 70 (43,2%) pasien mengalami infeksi nosocomial meski tidak ditulis jelas apakah infeksi terjadi tepat setelah pemberian TCZ.
Corominas et. al. (2021)	<i>Effectiveness and Safety of Intravenous Tocilizumab to Treat COVID-19-Associated Hyperinflammatory Syndrome: Covizumab-6 Observational Cohort</i>	Retrospektif observasi	104	Baseline CRP (mg/L) 198,4, Ferritin (ng/mL) 3372,3, D-Dimer (ug/mL) 2828,2 Setelah CRP (mg/L) 8,0, Ferritin (ng/mL) 931,1, D-Dimer (ug/mL) 2746,7	Di akhir penelitian 6 (5,8%) pasien meninggal, tidak ada permasalahan dalam keamanan penggunaan TCZ.

Penulis (Tahun)	Judul	Desain	Sampel (pasien)	Hasil Laboratorium	Keadaan Akhir Pasien
Diaz (2021)	<i>Does Timing Matter on Tocilizumab Administration? Clinical, Analytical and Radiological Outcomes in COVID-19</i>	Retrospektif observasi	112	Baseline (D0) CRP (mg/L) 1712, LDH (U/L) 364, D-Dimer (ug/mL) 1150 Setelah (D6) CRP (mg/L) 42, LDH (U/L) 281, D-Dimer (ug/mL) 3720	4 (3,7%) pasien meninggal dunia setelah hari ke-enam penelitian. 30 (26,8%) pasien mengalami kenaikan ALT dan AST, 3 (2,7%) pasien mengalami infeksi karena tocilizumab, dan 1 (0,9%) infeksi karena rumah sakit
Eskazan et. al. (2021)	<i>Tocilizumab in COVID-19: The Cerrahpas,a-PREDICT Score</i>	Retrospektif	87	Baseline (D0) CRP (mg/L) 154, Ferritin (ng/mL) 801, D-Dimer (mg/L) 1,3 Setelah (D7) CRP (mg/L) 4,9, Ferritin (ng/mL) 644, D-Dimer (mg/L) 2,4	Di akhir penelitian 14 (16,1%) pasien meninggal dalam 28 hari. 3 pasien mengalami infeksi bakteri sekunder setelah pemberian tocilizumab.
Hernandez-Mora et. al. (2021)	<i>Compassionate Use of tocilizumab in Severe SARS-CoV2 Pneumonia</i>	Retrospektif	186	Baseline (D0) CRP (mg/L) 89, Ferritin (ug/mL) 1211, D-Dimer (mg/L) 821, IL-6 (pg/mL) 42 Setelah (D7) CRP (mg/L) 14, Ferritin (ug/mL) 1139, D-Dimer (mg/L) 1197, IL-6 (pg/mL) 149	36 (19,4%) pasien meninggal di akhir penelitian. 11 (5,9%) pasien mengalami efek samping serius, seperti kenaikan enzim hepatic, bilirubin, kreatinin, dan hiperkalemia. 13 (6,9%) mengalami infeksi akut setelah pemberian TCZ
Li et. al. (2021)	<i>Administration Timing and Efficacy of Tocilizumab in Patients With COVID-19 and Elevated IL-6</i>	Retrospektif	58 TCZ: 39 SoC: 19	Baseline Pasien membaik (n: 27) CRP (mg/L) 24,4, D-Dimer (mg/L) 2,7, IL-6 (pg/mL) 53,2 Pasien meninggal (n: 12) CRP (mg/L) 54,7, D-Dimer (mg/L) 3,51, IL-6 (pg/mL) 140,4 Setelah Pasien membaik (n: 27) CRP (mg/L) 1,42, D-Dimer (mg/L) 1,2, IL-6 (pg/mL) 110,2 Pasien meninggal (n: 12) CRP (mg/L) 20,67, D-Dimer (mg/L) 10,17, IL-6 (pg/mL) 1216	12 pasien meninggal di akhir penelitian, tidak ada efek samping dalam penelitian ini.

Penulis (Tahun)	Judul	Desain	Sampel (pasien)	Hasil Laboratorium	Keadaan Akhir Pasien
Masci <i>et. al.</i> (2021)	Tocilizumab Effects in COVID-19 Pneumonia: Role of CT Texture Analysis in Quantitative Assessment of Response to Therapy	Retrospektif	57 TCZ: 30 SoC: 27	Baseline TCZ CRP (mg/L) 100, D-dimer (ng/mL) 2083, Limfosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$) 0.84 SoC CRP (mg/L) 66, D-dimer (ng/mL) 1725, Limfosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$) 0,9 Setelah TCZ CRP (mg/L) 5,8, D-dimer (ng/mL) 1175, Limfosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$) 1,42 SoC CRP (mg/L) 73, D-dimer (ng/mL) 1964, Limfosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$) 0,96	2 (6,7%) pasien meninggal dari kelompok TCZ dan 5 (18,5) pasien meninggal dari kelompok SoC.
McKenzie <i>et. al.</i> (2021)	<i>Tocilizumab for the Critically Ill with Severe COVID-19: A Community Hospital Case Series</i>	Retrospektif kasus	16	Baseline (D0) CRP (mmol/L) 219,6, Ferritin (ng/mL) 1352, LDH (U/L) 529,9 Setelah (D6) CRP (mmol/L) 13,2, Ferritin (ng/mL) 871, LDH (U/L) 518,4	7 (44%) pasien meninggal dan tidak ada infeksi yang ditemukan dalam penelitian ini
Mussini <i>et. al.</i> (2021)	<i>Development and Validation of a Prediction Model for Tocilizumab Failure in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection</i>	Kohort retrospektif	266	Baseline (D0) CRP (mg/dL) 105, D-Dimer (mg/dL) 1302, IL-6 (pg/mL) 318,2 Setelah (D9) CRP (mg/dL) 21, D-Dimer (mg/dL) 2453, IL-6 (pg/mL) 713,6	Setelah 28 hari <i>follow up</i> , 26 (10%) pasien meninggal.

Penulis (Tahun)	Judul	Desain	Sampel (pasien)	Hasil Laboratorium	Kedaaan Akhir Pasien
Sarhan <i>et. al.</i> (2021)	<i>Therapeutic Efficacy, Mechanical Ventilation, Length of Hospital Stay, and Mortality Rate in Severe COVID-19 Patients Treated With Tocilizumab</i>	Prospektif	25	Baseline CRP (mg/L) 966, Ferritin (ng/mL) 487, D-Dimer (ug/mL) 0,43, Il-6 (pg/mL) 57 Setelah CRP (mg/L) 290, Ferritin (ng/mL) 386, D-Dimer (ug/L) 0,3, Il-6 (pg/mL) 4,9	Di akhir penelitian 5 pasien meninggal. Dari yang sebelumnya 11 pasien memerlukan ventilator mekanik menjadi 8 orang di akhir penelitian.
Soin <i>et. al.</i> (2021)	<i>Tocilizumab Plus Standard Care Versus Standard Care in Patients in India with Moderate to Severe COVID-19-Associated Cytokine Release Syndrome (COVINTOC): An Openlabel, Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 3 Trial</i>	Retrospektif	179 TCZ: 91 SoC: 88	Baseline (D1) TCZ CRP (mg/L) 110,7, Ferritin (ng/L) 920,6, Il-6 (pg/mL) 115,5 SoC CRP (mg/L) 88,1, Ferritin (ng/L) 692,7, Il-6 (pg/mL) 85,2 Setelah (D7) TCZ CRP (mg/L) 53, Ferritin (ng/L) 54, Il-6 (pg/mL) 57 SoC CRP (mg/L) 52, Ferritin (ng/L) 52, Il-6 (pg/mL) 57	Selama penelitian berlangsung 13 (14%) pasien dari kelompok TCZ dan 15 (17%) dari kelompok SoC meninggal. 33 (36%) pasien dari kelompok TCZ dan 22 (25%) pasien dari kelompok SoC mengalami kejadian yang tidak diharapkan (<i>Adverse event</i>).

Keterangan:

TCZ: Tcilizumab, SoC: Standard of Care atau terapi standar Covid-19 yang sesuai dengan ketentuan WHO atau masing-masing rumah sakit.

KESIMPULAN

Hasil penelitian yang terhimpun dalam review ini menunjukkan bahwa tocilizumab mampu mengembalikan keadaan klinis dari pasien, serta mampu menurunkan angka penanda biologis pasien yang menderita Covid-19. Meski demikian ketika tocilizumab dibandingkan dengan terapi standar atau obat lain tidak menunjukkan adanya perbedaan signifikan dalam angka mortalitas. Kejadian yang tak diinginkan dari tocilizumab juga perlu dipertimbangkan karena dapat menyebabkan penurunan enzim hepatic dan infeksi yang serius. Infeksi sekunder serius ini juga diketahui menjadi salah satu penyebab kematian pada pasien penderita Covid-19.

DAFTAR PUSTAKA

- Amin, S., Rahim, F., Bahadur, S., Noor, M., Mahmood, A. and Gul, H., 2021. The Effect of Tocilizumab on Inflammatory Markers in Survivors and Non-survivors of Severe COVID-19., *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*, 30 (1), S7–S10. Terdapat di: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33650415/>.
- Bhandari, S., Rankawat, G. and Singh, A., 2021. [Riset] Tocilizumab: An Effective Therapy for Severely and Critically Ill COVID-19 Patients, *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 25 (3), 260. Terdapat di: </pmc/articles/PMC7991771/> [Diakses pada July 22, 2021].
- Birlutiu, V., Birlutiu, R.M. and Chicea, L., 2021. Off-label Tocilizumab and Adjuvant Iron Chelator Effectiveness in a Group of Severe COVID-19 Pneumonia Patients: A Single Center Experience, *Medicine*, 100 (18), e25832. Terdapat di: </pmc/articles/PMC8104262/> [Diakses pada July 21, 2021].
- Burhan, E., Susanto, A., Nasution, S.A., Ginanjar, E., Wicaksono, P.C., Susilo, A., Firdaus, I., Santoso, A., Arifa, J.D., Kamsul, A.S., Lolong, W.N.G., Damayanti, T., Heru, W.W., Isbaniah, F., Handayani, D., Sugiri, J.R., dkk., 2020. *Protokol Tatalaksana Covid-19*, Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Burlacu, R., London, J., Fleury, A., Sené, T., Diallo, A., Meyssonier, V., Zeller, V., Galland, J., Huscenot, T., Rubenstein, E., Trouiller, P., Amathieu, R., Kutter, J., Blondeel, D., Lejour, G., Mouly, S., *et al.*, 2021. No Evidence of Tocilizumab Treatment Efficacy for Severe to Critical SARS-CoV2 Infected Patients: Results from a Retrospective Controlled Multicenter Study, *Medicine*, 100 (21), e26023. Terdapat di: </pmc/articles/PMC8154429/> [Diakses pada July 21, 2021].
- Chachar, A.Z.K., Khan, K.A., Iqbal, J., Shahid, A.H., Asif, M., Fatima, S.A., Khan, A.A. and Younis, B. Bin, 2021. Tocilizumab-an Option for Patients with COVID-19 Associated Cytokine Release Syndrome: A Single Center Experience, a Retrospective Study-Original Article, *Annals of Medicine and Surgery*, 63, 102165. Terdapat di: </pmc/articles/PMC7869677/> [Diakses pada July 22, 2021].
- Chamorro-de-Vega, E., Rodriguez-Gonzalez, C.-G., Manrique-Rodríguez, S., Lobato-Matilla, E., García-Moreno, F., Olmedo, M., Correa-Rocha, R., Valerio, M., Aldámiz-Echevarria, T., Machado, M., Sancho-Gonzalez, M., Carlos Lopez-Bernaldo-de-Quirós, J., Ruiz-Briones, P., Romero-Jiménez, R., Sarobe-González, C., Gimenez-Manzorro, A., *et al.*, 2021. *Clinical Course of Severe Patients with COVID-19 Treated with Tocilizumab: Report from a Cohort Study in Spain Clinical Course of Severe Patients with COVID-19 Treated with Tocilizumab*, Terdapat di : <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ierj20Citingarticles:1Viewcitingarticles> [Diakses pada July 1, 2021].
- Chen, X., Zhao, B., Qu, Y., Chen, Y., Xiong, J., Feng, Y., Men, D., Huang, Q., Liu, Y., Yang, B., Ding, J. and Li, F., 2020. Detectable Serum SARS-CoV-2 Viral Load (RNAemia) is Closely Correlated with Drastically Elevated Interleukin 6 (IL-6) Level in Critically Ill COVID-19 Patients, *Infectious Diseases Society of America*, 13–15.

- Corominas, H., Castellví, I., Pomar, V., Antonijoan, R., Mur, I., Matas, L., Gich, I., Benito, N., Laiz, A., Castillo, D., Villamarin, L., Filella, D., Millán, A.M., Quijada, M.Á., Puig, M., Casademont, J. and Domingo, P., 2021. Effectiveness and Safety of Intravenous Tocilizumab to Treat COVID-19-Associated Hyperinflammatory Syndrome: Covizumab-6 Observational Cohort, *Clinical Immunology* (Orlando, Fla.), 223, 108631. Terapat di: [/pmc/articles/PMC7658611/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33937333/) [Diakses pada July 18, 2021].
- Diaz, M., 2021. Does Timing Matter on Tocilizumab Administration? Clinical, Analytical and Radiological Outcomes in COVID-19, *Eur J Hosp Pharm*, 0, 1–6.
- Eşkazan, A.E., Balkan, İ.İ., Demirbaş, K.C., Ar, M.C., Karaali, R., Sekibağ, Y., Mulamahmutoğlu, S., Dumanlı, G.Y., Çakmak, F., Yurttaş, N.Ö., Kurt, F., Kurt, S.A., Kuşkucu, M., Ürkmez, S., Börekçi, Ş., Saribal, D., *et al.*, 2021. Tocilizumab in COVID-19: The Cerrahpaşa-PREDICT score, *Journal of Infection and Chemotherapy*, Terapat di: [/pmc/articles/PMC8114762/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33937333/) [Diakses pada July 22, 2021].
- Gubernatorova, E.O., Gorshkova, E.A., Polinova, A.I. and Drutskaya, M.S., 2020. IL-6: Relevance for Immunopathology of SARS-CoV-2., *Elsevier*, 53, 13–24.
- Hernández-Mora, M.G., Úbeda, A.C., Prieto-Pérez, L., Álvarez, F.V., Álvarez, B.Á., Nieto, M.J.R., Acosta, I.C., Ormaechea, I.F., Al-Hayani, A.W.M., Carballosa, P., Martínez, S.C., Ezzine, F., González, M.C., Naya, A., Heras, M.L.D. Las, Guzmán, M.J.R., *et al.*, 2021. Compassionate Use of Tocilizumab in Severe SARS-CoV2 Pneumonia, *International Journal of Infectious Diseases*, 102, 303. Terapat di: [/pmc/articles/PMC7585732/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33937333/) [Diakses pada July 14, 2021].
- Khiali, S., Khani, E. and Entezari-Maleki, T., 2020. A Comprehensive Review on Tocilizumab in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome, *Journal of Clinical Pharmacology*.
- Kimmig, L.M., Wu, D., Gold, M., Pettit, N.N., Pitrak, D., Mueller, J., Husain, A.N., Mutlu, E.A. and Mutlu, G.M., 2020. IL-6 Inhibition in Critically Ill COVID-19 Patients Is Associated With Increased Secondary Infections, *Frontiers in Medicine*, 689.
- Krause, B., 2020. *Cytokine Storm and RAAS Dysregulation Predispose CVD Patients to Severe COVID-19*, University of Groningen.
- Li, P., Lu, Z., Li, Q., Wang, Z., Guo, Y., Cai, C., Wang, S., Liu, P., Su, X., Huang, Y., Dong, Y., Qiu, W., Ling, Y., Yarmus, L., Luo, F., Zeng, L., *et al.*, 2021. Administration Timing and Efficacy of Tocilizumab in Patients With COVID-19 and Elevated IL-6., *Frontiers in molecular biosciences*, 8, 651662. Terapat di: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33937333/>.
- Luo, P., Liu, Y., Qiu, L., Liu, X., Liu, D. and Li, J., 2020. Tocilizumab Treatment in COVID-19: A Single Center Experience, *Journal of Medical Virology*, 92 (7), 814–818.
- Masci, G.M., Lafrate, F., Ciccarelli, F., Pambianchi, G., Panebianco, V., Pasculli, P., Ciardi, M.R., Mastroianni, C.M., Ricci, P., Catalano, C. and Francone, M., 2021. Tocilizumab Effects in COVID-19 Pneumonia: Role of CT Texture Analysis in Quantitative Assessment of Response to Therapy, *La Radiologia Medica*, 1.1, Terapat di: [/pmc/articles/PMC8178666/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33937333/) [Diakses pada July 22, 2021].
- McKenzie, M.G., Lee, Y., Mathew, J., Anderson, M., Vo, A.T., Akinyele, S. and Narayanan, M., 2021. *Tocilizumab for The Critically ill With Severe COVID-19: A Community Hospital Case Series*, <https://doi.org/10.1177/08971900211002353> Terapat di: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/08971900211002353?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed [Diakses pada July 22, 2021].

- Moreno-García, E., Rico, V., Albiach, L., Agüero, D., Ambrosioni, J., Bodro, M., Cardozo, C., Chumbita, M., Mora, L.D., García-Pouton, N., Garcia-Vidal, C., González-Cordón, A., Hernández-Meneses, M., Inciarte, A., Laguno, M., Leal, L., *et al.*, 2021. Tocilizumab Reduces The Risk of ICU Admission and Mortality in Patients with SARS-CoV-2 Infection, *Revista Española de Quimioterapia*, 34 (3), 238. Terdapat di: [/pmc/articles/PMC8179941/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34817994/) [Diakses pada July 22, 2021].
- Mussini, C., Cozzi-Lepri, A., Menozzi, M., Meschiari, M., Franceschini, E., Milic, J., Brugioni, L., Pietrangelo, A., Girardis, M., Cossarizza, A., Tonelli, R., Clini, E., Massari, M., Bartoletti, M., Ferrari, A., Cattelan, A.M., *et al.*, 2021. Development and Validation of a Prediction Model for Tocilizumab Failure in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 infection, *PloS one*, 16 (2), e0247275. Terdapat di: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0247275>.
- Sarhan, R.M., Madney, Y.M., Warda, A.E.A. and Boshra, M.S., 2021. [Riset] Therapeutic efficacy, Mechanical Ventilation, Length of Hospital Stay, and Mortality Rate in Severe COVID-19 Patients Treated with Tocilizumab, *International Journal of Clinical Practice*, 75 (6), 14079. Terdapat di: [/pmc/articles/PMC7995153/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34817994/) [Diakses pada July 22, 2021].
- Soin, A., Kumar, K., and Choudhary, N., 2021. *Tocilizumab plus Standard Care Versus Standard Care in Patients in India with Moderate to Severe COVID-19-associated Cytokine Release Syndrome (COVINTOC)*, Elsevier, Terdapat di: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260021000813> [Diakses pada June 16, 2021].
- Yu, B., Li X., Chen, J., Ouyang, M., Zhang, H., Zhao, X., Tang, L., Luo, Q., Xu, M., Yang, L., Huang, G., Liu, X. and Tang, J., 2020. Evaluation of Variation in D-dimer Levels among COVID-19 and Bacterial Pneumonia: a Retrospective Analysis, *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50 (3), 1. Terdapat di: [/pmc/articles/PMC7286212/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34817994/) [Diakses pada October 5, 2021].