

PERAN TOCILIZUMAB PADA KASUS BERAT COVID-19: ARTICLE REVIEW

Melissa Trixiana¹, Erwin Christian Susanto², dan Truely Panca Sitorus³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

²Fakultas Kedokteran, Universitas Pelita Harapan, Tangerang, Indonesia

³Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

Coronavirus disease 2019 atau yang dikenal dengan COVID-19 adalah penyakit infeksi saluran pernapasan akut yang disebabkan oleh coronavirus jenis baru yang dinamakan SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*). Sejak Maret 2020 WHO menetapkan COVID-19 sebagai pandemi dengan peningkatan kasus kematian oleh karena terjadinya badai sitokin yang diperantarai mekanisme peningkatan Interleukin-6 (IL-6). Tujuan penyusunan *review* ini untuk mengetahui peranan tocilizumab yang merupakan inhibitor reseptor IL-6 dalam penanganan badai sitokin pada COVID-19. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah *narrative descriptive* pada setiap jurnal yang didapatkan. IL-6 memiliki peranan penting dalam berbagai gangguan inflamasi dan autoimun serta dapat terjadi badai sitokin pada COVID-19 yang salah satunya menyebabkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Inhibitor reseptor IL-6 (tocilizumab) dipercaya memiliki peran secara terapeutik karena dapat mengurangi inflamasi yang terjadi pada penderita COVID-19 yang mengalami badai sitokin. Pemberian tocilizumab dari beberapa penelitian memperlihatkan prognosis yang baik pada pasien yang mengalami badai sitokin dimana terdapat penurunan angka kejadian pemakaian ventilasi mekanik dan kematian namun penelitian lebih lanjut masih diperlukan.

Kata Kunci: Tocilizumab, badai sitokin, COVID-19

PERAN TOCILIZUMAB PADA KASUS BERAT COVID-19: ARTICLE REVIEW



Melissa Trixiana¹, Erwin Christian Susanto², Truely Panca Sitorus³

¹Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

²Universitas Pelita Harapan, Tangerang, Indonesia

³Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Indonesia

Pendahuluan

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit infeksi saluran pernapasan akut yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*).¹ Petanda inflamasi yang berperan penting dalam menentukan tingkat keparahan kasus COVID-19 di antaranya *C-reactive protein* (CRP), ferritin, dan Interleukin-6 (IL-6).² Beberapa penelitian mengemukakan bahwa IL-6 merupakan sitokin yang memiliki peran yang paling penting dalam reaksi inflamasi dan respons imun pada badai sitokin akibat COVID-19. Hal ini menjadi dasar penggunaan Tocilizumab yang merupakan *humanized monoclonal antibody* sebagai inhibitor dari reseptor interleukin-6 dalam penanganan kasus berat pada pasien COVID-19 yang berpotensi terjadi badai sitokin sehingga diharapkan dapat mencegah terjadinya mortalitas.^{3,4} Atas dasar teori tersebut, kami tertarik untuk menelaah penelitian yang berhubungan dengan terapi Tocilizumab pada pasien COVID-19.

Metode

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah *narrative descriptive* pada setiap jurnal yang didapat dari PubMed dan Google Scholar dengan kata kunci "Tocilizumab". Kriteria inklusi pada setiap jurnal yang didapat adalah:

- Jurnal yang membandingkan terapi Tocilizumab pada COVID-19.
- Jurnal dengan tahun publikasi 2020.

Sedangkan untuk kriteria eksklusi adalah jurnal yang tidak membahas peranan terapi tocilizumab pada COVID-19.



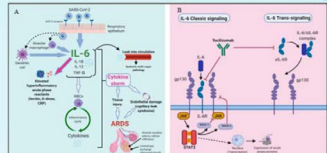
Gambar 1. Alur diagram pemilihan jurnal.

Diskusi

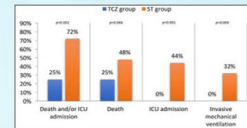
IL-6 memiliki peranan penting dalam berbagai gangguan inflamasi dan autoimun, diyakini peningkatan kadar IL-6 secara berlebihan pada infeksi serta kerusakan jaringan dapat memicu sindrom pelapasan sitokin (badai sitokin). Aktivasi IL-6 diduga sebagai penyebab progresivitas pneumonia COVID-19 menjadi ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) dan reaksi hiperinflamasi. Seperti yang dikemukakan oleh Farooqi dkk dalam sebuah laporan kasus, terjadi peningkatan kadar IL-6 pada hari ke-2 perawatan.⁴ Penelitian oleh Luo dkk memperlihatkan pada pasien dengan badai sitokin didapatkan kadar IL-6 dengan rata-rata 1110,5 pg/ml.⁵ Selain itu studi kohort pada 201 pasien COVID-19 di Wuhan oleh Wu dkk dinyatakan bahwa terdapat korelasi statistik yang signifikan antara IL-6 dan mortalitas. Berdasarkan hal tersebut, dinyatakan bahwa IL-6 berperan sebagai penanda prognosis untuk COVID-19.⁴

Inhibitor reseptor IL-6 (Tocilizumab) dipercaya memiliki peran secara terapeutik karena dapat menghambat transduksi sinyal dan ekspresi gen pada *IL-6 signal transduction pathway* yang secara hipotesis menghasilkan proinflamasi.⁴ Berdasarkan data yang kami rangkum dari beberapa penelitian, dosis pemberian Tocilizumab bervariasi dan dapat diberikan secara intravena dengan dosis 4-8 mg/kg berat badan (maksimal 800 mg terbagi dalam dua dosis tiap 12 jam) maupun secara subkutan dengan dosis 162 mg diberikan dua kali dalam interval 12 jam dan dapat diulang kembali setelah 24-72 jam.¹⁻³ Dalam penelitian yang dilakukan oleh Luo dkk indikasi pemberian Tocilizumab adalah pada pasien COVID-19 yang memiliki kadar IL-6 di atas 7 pg/ml, dengan manifestasi klinis yang bervariasi antara sakit sedang hingga kondisi kritis.⁴

Berdasarkan hasil yang didapatkan pada beberapa penelitian (Guaraldi G dkk dan Klopfenstein dkk) menyimpulkan bahwa dengan pemberian Tocilizumab menurunkan angka pemakaian ventilator mekanik dan kematian.^{2,5}



Gambar 2.A. Mekanisme IL-6 pada Badai Sitokin COVID-19. B. Mekanisme Kerja Tocilizumab.⁴



Gambar 3. Perbandingan kelompok yang mendapatkan Tocilizumab dan kelompok kontrol.²

Pada beberapa pasien yang mengalami kegagalan terapi Tocilizumab didapatkan infeksi sekunder yang memperburuk kondisi klinis pasien, selain itu pemberian glukokortikoid dosis tinggi setelah pemberian terapi Tocilizumab juga turut memperburuk komplikasi infeksi sekunder tersebut.^{3,5,6}

Kesimpulan

Pada COVID-19 yang mengalami badai sitokin memperlihatkan terjadi peningkatan beberapa parameter profilamasi terutama IL-6. Peningkatan IL-6 diyakini dapat memperburuk keadaan pasien COVID-19 salah satunya terjadi ARDS. Secara garis besar pada kelompok yang diberikan Tocilizumab tetap diberikan obat standar seperti pada kelompok kontrol. Pemberian Tocilizumab dari beberapa penelitian memperlihatkan prognosis yang baik pada keadaan badai sitokin yaitu menurunkan angka kejadian pneumonia ventilasi mekanik dan kematian. Tetapi diperlukan penelitian lebih lanjut disebabkan pada beberapa pasien yang mendapatkan Tocilizumab prognosis tetap memburuk sampai kematian.

Daftar Pustaka

1. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). 2020.
2. Klopfenstein T, dkk. *Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients*. Elsevier. 2020.
3. Luo P, dkk. *Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience*. Journal Of Medical Virology Wiley. 2020.
4. Farooqi F, dkk. *Treatment of Severe COVID-19 with Tocilizumab Mitigates Cytokine Storm and Averts Mechanical Ventilation during Acute Respiratory Distress: A Case Report and Literature Review*. Tropical Medicine and Infectious Disease. 2020.
5. Guaraldi G, dkk. *Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study*. Lancet Rheumatol. 2020; 2: e474-84.
6. Mastroianni A, dkk. *Subcutaneous tocilizumab treatment in patients with severe COVID-19-related cytokine release syndrome: An observational cohort study*. EClinicalMedicine. 2020.
7. Gokhale V, dkk. *Tocilizumab improves survival in patients with persistent hypoxia in severe COVID-19 pneumonia*. EClinicalMedicine. 2020.
8. Britez GJ, Ruiz P dan Soler X. *Tocilizumab plus glucocorticoids in severe and critically COVID-19 patients: A single center experience*. Medicina Clinica. 2020.

Correspondency : Melissa Trixiana, mel_infinity@gmail.com dan Webinar Series: Therapy dan supportive care