

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi menular di saluran pernafasan yang disebabkan oleh *coronavirus* varian terbaru dengan gejala ringan hingga berat. Kasus pertama COVID-19 dilaporkan pertama kali oleh Rumah Sakit di daerah Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok. Sejak dari pertama dilaporkan adanya penyakit pneumonia dengan etiologi yang masih tidak diketahui, prevalensi penderita COVID-19 terus meningkat diseluruh negara di Dunia. Pada 30 Januari 2020, *World Health Organization* (WHO) menetapkan kejadian tersebut sebagai *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) (Kemenkes, 2020). WHO memberi nama *coronavirus* jenis terbaru tersebut sebagai *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV-2) yang menjadi patogen utama infeksi COVID-19. *Coronavirus* merupakan mikroorganisme virus dari keluarga *coronaviridae* yang menyebabkan permasalahan kesehatan khususnya pada saluran pernapasan dengan gejala ringan hingga berat. Hingga saat ini telah teridentifikasi tiga jenis *coronavirus* yang diketahui dapat menimbulkan gangguan pernapasan berat yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-1* (SARS-CoV-1), *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), dan *Severe Acute Respiratory Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Saat ini jumlah kasus baru pasien terkonfirmasi COVID-19 masih bermunculan dan menjadi permasalahan kesehatan di seluruh Dunia. Pandemi COVID-19 yang dialami oleh seluruh Negara di Dunia disebabkan karena transmisi virus SARS-CoV-2 dapat terjadi secara mudah dan cepat. (PDPI, 2022)

Penularan COVID-19 dapat terjadi melalui kontak langsung dengan penderita melalui *droplet* yang dikeluarkan penderita pada saat batuk atau bersin, serta tangan yang menyentuh mulut, hidung, dan mata setelah menyentuh benda yang terkontaminasi virus tersebut (WHO, 2021). Menurut *World Health Organization* (WHO), hingga 20 Oktober 2021, terdapat 241.411.380 kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan jumlah kematian sebesar 4.912.112 kasus di seluruh Dunia. Indonesia merupakan salah satu negara dengan prevalensi kasus COVID-19 yang tinggi. Menurut laporan WHO, di Indonesia pada 20 Oktober 2021 terdapat 4.234.201 kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan jumlah kematian sebesar 143.077 dengan *case fatality rate* sebesar 3,77% (WHO, 2021). Hampir seluruh Negara melaporkan tingginya *case fatality rate* (CFR) akibat COVID-19. Berdasarkan beratnya gejala yang dialami oleh pasien, COVID-19 dapat diklasifikasikan menjadi 5 gejala yaitu tanpa gejala, gejala ringan (*Mild*), gejala sedang (*Moderate*), gejala berat / pneumonia berat (*Severe*), dan gejala kritis (*critical*). (WHO, 2021). Pada klasifikasi tanpa gejala, pasien dalam kondisi paling ringan hingga tidak ditemukannya gejala. Klasifikasi gejala ringan (*Mild*) saat pasien menjalani pemeriksaan, akan didapatkan hasil pasien memiliki gejala namun tidak ada bukti pneumonis virus tanpa hipoksia, gejala yang mungkin muncul pada klasifikasi ini adalah demam, batuk, *fatigue*, anoreksia, napas pendek, atau hilang pengecapan (*ageusia*). Pada kasus dengan gejala sedang (*moderate*) muncul tanda klinis pneumonia berat termasuk $SpO_2 \geq 93\%$ pada udara ruangan. Pasien pada gejala berat hingga kritis memiliki tanda klinis yang hampir sama dengan gejala sedang (*moderate*) ditambah satu atau lebih gejala lain seperti frekuensi napas > 30 kali/menit, distress pernapasan berat, atau $SpO_2 < 93\%$ pada udara ruangan. Gejala paling berat muncul pada derajat keparahan kritis (*critical*) dengan tanda klinis *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis, dan syok

sepsis. (PDPI, 2020). Dari kelima derajat keparahan, umumnya kriteria dengan laporan angka mortalitas terbesar berada pada tingkatan gejala berat hingga kritis. Gejala yang dialami oleh pasien COVID-19 dengan gejala berat hingga kritis dapat berupa : gejala pneumonia, distres pernapasan berat, penurunan saturasi oksigen ($\text{SaO}_2 \leq 93\%$), dan pada gejala kritis terjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) maupun sepsis hingga syok sepsis (PDPI, 2020). Sesuai dengan pedoman yang PDPI edisi 3 tahun 2020 tiap tingkatan keparahan memiliki tatalaksana yang berbeda begitu pula dengan regimen terapi. Perburukan kondisi pneumonia yang dialami oleh pasien COVID-19 dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme salah satunya peningkatan sitokin proinflamasi yang dapat memicu terjadinya badai sitokin.

Badai sitokin umum terjadi pada pasien COVID-19 dengan gejala berat hingga kritis dan dikarakterisasikan sebagai ekspresi berlebihan dari beberapa sitokin proinflamasi, kemokin, dan *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- α). Fenomena tersebut merupakan suatu respon dari sistem kekebalan tubuh yang berlebihan akibat adanya paparan infeksi. Kadar sitokin pro inflamatori yang tinggi umum dijumpai pada pasien COVID-19 dengan gejala berat dan dapat menyebabkan inflamasi paru-paru, kerusakan paru-paru, dan disfungsi organ. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kadar sitokin proinflamasi, salah satunya interleukin-6 (IL-6), meningkat dengan drastis pada pasien COVID-19. Setelah adanya paparan virus, tubuh kita secara otomatis akan meningkatkan transkripsi dan translasi IL-6 (sitokin pro-inflamasi) yang dapat memicu beberapa kondisi seperti: hiperaktivitas sel limfosit T, induksi diferensiasi limfosit B, dan produksi antibodi. Badai sitokin pada pasien COVID-19 yang dipicu oleh peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, ARDS, disfungsi endothelium, dan disfungsi organ (Rosas *et al.*,

2021). Kadar Interleukin-6 (IL-6) berkorelasi dengan tingkat keparahan gejala COVID-19. Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa IL-6 berkontribusi terhadap regulasi sistem imun dan munculnya ARDS. Salah satu terapi yang berpotensi untuk menyembuhkan pasien COVID-19 gejala berat hingga kritis adalah inhibitor IL-6 salah satunya Tocilizumab (Mendez *et al.*, 2021).

Pedoman tatalaksana terapi terbaru yang dikeluarkan oleh WHO, *Central of Disease Center and Prevention* (CDC), dan Persatuan Dokter Paru Indonesia (PDPI) menyebutkan bahwa tocilizumab mungkin dapat memberikan keuntungan bagi pasien COVID-19 yang mengalami badai sitokin. Tocilizumab merupakan antibodi monoklonal yang bersifat antagonis terhadap reseptor IL-6 dan sudah banyak digunakan untuk mengobati beberapa penyakit inflamasi (Rosas *et al.*, 2021). Awalnya Tocilizumab memiliki indikasi untuk mengobati pasien yang memiliki *Rheumathoid arthritis* (RA) (Katzung, 2018). RA sendiri merupakan penyakit autoimun yang menyebabkan tubuh memproduksi respon imun yang berlebihan sehingga terjadi inflamasi pada persendian yang juga dipengaruhi oleh Interleukin (IL) (Gruber *et al.*, 2020). Persamaan antara kejadian respon imun berlebih yang hampir sama dengan COVID-19 dan kejadian badai sitokin dilaporkan pada pasien dengan terapi *Chimeric antigen receptor* (CAR) *T-cell*, dimana pasien tersebut akan mendapatkan terapi Tocilizumab (Kimming, 2020). Ikatan antara IL-6 dengan reseptornya dapat menghasilkan transduksi sinyal untuk memulai proses inflamasi. Reseptor IL-6 (IL-6R) memiliki dua bentuk yaitu *membrane bound* IL-6R (mIL-6R) dan *soluble* IL-6R (sIL-6R). Tocilizumab merupakan antibodi monoklonal penghambat IL-6 yang dapat secara spesifik berikatan dengan mIL-6R dan sIL-6R. Mekanisme kerja dari Tocilizumab membuatnya menjadi kandidat ideal untuk pengobatan COVID-19 gejala berat hingga kritis. *Infectious Disease*

Society of America (IDSA) (2020), merekomendasikan penggunaan Tocilizumab bersama atau tanpa *Standard of Care* steroid untuk pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan gejala berat hingga kritis (IDSA, 2021). Rekomendasi serupa juga tercantum dalam pedoman tatalaksana COVID-19 terbaru yang dikeluarkan oleh WHO. FDA menerbitkan ijin *Emergency Use Authorization* (EUA) untuk Actemra (Tocilizumab) sebagai terapi pasien COVID-19 dengan dosis 8-12mg/kgBB *single dose* (dosis maksimum 800mg). Apabila belum ada perbaikan klinis dosis kedua dapat ditambahkan setelah 8 jam dosis pertama diberikan (Rosas *et al.*, 2021). Penelitian terkait efektivitas Tocilizumab untuk pasien COVID-19 masih terus berjalan hingga saat ini dengan hasil penelitian yang beraneka ragam.

Penelitian yang dilaksanakan oleh Russo *et al.* (2021) dengan desain penelitian *Cohort Retrospective* menggunakan 412 subjek terkonfirmasi COVID-19 dengan tingkat keparahan ringan hingga berat. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa Tocilizumab dengan atau tanpa kortikosteroid dapat menurunkan angka mortalitas dan penggunaan ventilator. Hasil yang berbeda didapatkan dari penelitian dengan desain *randomized, double-blind, control trial* yang dilaksanakan oleh Stone *et al.* (2020) di Inggris. Sebanyak 243 subjek terkonfirmasi COVID-19 dengan tingkat keparahan ringan hingga kritis digunakan dalam penelitian ini dan didapatkan hasil bahwa *hazard ratio* untuk intubasi dan kematian di kelompok Tocilizumab dibandingkan kelompok plasebo adalah 0,83 (95% CI, 0,38 – 1,81, *p*: 0,64). Hasil tersebut menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan dari Tocilizumab untuk mencegah intubasi dan menurunkan angka kematian. Penelitian terkait dosis ulangan Tocilizumab menunjukkan bahwa terdapat perbedaan antara efektivitas *single dose* dan *multiple dose*. Sulaiman *et al.* (2021), melakukan penelitian dengan menggunakan 298 subjek COVID-19 pada pasien dengan tingkat keparahan kritis dengan desain

penelitian *Cohort Retrospective*. Tujuan dari penelitian tersebut adalah membandingkan efektivitas Tocilizumab bila diberikan *single* versus *multiple dose*. Hasilnya didapatkan bahwa *multiple dose* Tocilizumab tidak signifikan lebih baik dalam menurunkan angka mortalitas (*Hazard Ratio* 0,79; 95% CI 0,43 – 1,45, p: 0,44). Selain efektivitas yang tidak signifikan, pada kelompok yang mendapatkan regimen dosis Tocilizumab secara berulang memiliki peluang 3,81x lebih tinggi untuk mengalami pneumonia (*Odds ratio* 3,81; 95% CI 1,79 – 8,12; p: 0,0005). Sehingga penting untuk mengetahui regimen dosis yang optimal dari Tocilizumab untuk mendapatkan efektivitas optimal dan efek samping minimal. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Viviane V. Veiga *et al.* (2021) dengan desain penelitian *Randomized Controlled Trial* (RCT) yang melibatkan 129 subjek yang terkonfirmasi COVID-19 pada tingkat keparahan akut hingga kritis didapatkan hasil bahwa Tocilizumab tidak lebih unggul dalam meningkatkan hasil klinis dan mungkin meningkatkan kematian, 18 pasien dari 65 pasien yang menerima Tocilizumab dan 13 pasien dari 64 pasien yang menerima *Standard of Care* mendapat ventilator atau mengalami kematian (*odds ratio* 1,54; 95% *confidence interval* 0,66 – 3,66; p: 0,32). Heterogenitas dari hasil penelitian terkait efektivitas Tocilizumab pada pasien COVID-19 dapat disebabkan beberapa hal seperti: perbedaan status keparahan subjek pasien COVID-19 yang digunakan, perbedaan dosis ulangan, dan perbedaan waktu pemberian (*early infection / early inflammation / late inflammation*).

Hasil penelitian terkait efektivitas dan keamanan Tocilizumab yang masih heterogen membuat kajian literatur sangat penting untuk dilakukan guna mendapatkan gambaran yang komprehensif mengenai efektivitas dan keamanan Tocilizumab untuk pasien COVID-19. Kajian literatur dilakukan bertujuan untuk mengkaji efektivitas Tocilizumab pada pasien COVID-19 dengan melihat parameter: angka mortalitas, jumlah kebutuhan ventilator,

WHO *Clinical Progression scale*, dan kadar IL-6; sedangkan untuk mengkaji profil keamanan akan melihat parameter: jumlah kejadian infeksi sekunder setelah penggunaan Tocilizumab dan fungsi hati yang dilaporkan pada tiap penelitian. Pengkajian efektivitas dan keamanan tersebut akan mempertimbangkan kriteria derajat COVID-19 subjek yang digunakan, regimen dosis Tocilizumab, dan waktu inisiasi Tocilizumab (*early* dan *late inflammation*). Hasil dari kajian literatur ini dapat digunakan untuk rekomendasi kepada klinisi dalam persepsian Tocilizumab untuk pasien COVID-19.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka didapatkan rumusan masalah dalam kajian literatur ini adalah:

1. Bagaimana perbandingan efektivitas penggunaan Tocilizumab pada pasien COVID-19 derajat sedang hingga kritis berdasarkan parameter data laboratorium (Ferritin, CRP, d-dimer, dan IL-6)?
2. Bagaimana perbandingan efektivitas penggunaan Tocilizumab secara *single* dan *multiple dose* pada pasien COVID-19 derajat sedang hingga kritis berdasarkan parameter kebutuhan penggunaan ventilator?
3. Bagaimana perbandingan efektivitas penggunaan Tocilizumab pada pasien COVID-19 derajat sedang hingga kritis berdasarkan parameter *six ordinal scale*?
4. Bagaimana perbandingan profil keamanan penggunaan Tocilizumab secara *single* dan *multiple dose* pada pasien COVID-19 derajat sedang hingga kritis dengan parameter jumlah kejadian infeksi sekunder?
5. Bagaimana perbandingan profil keamanan penggunaan Tocilizumab dengan parameter fungsi hati?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah :

1. Untuk mengkaji efektivitas Tocilizumab dengan menggunakan parameter hasil data laboratorium (C-reactive protein (CRP), D-Dimmer, kadar IL-6, dan Kadar Ferritin), angka mortalitas, frekuensi penggunaan ventilator, dan perbaikan klinis pasien (*six ordinal scale*).
2. Mengkaji profil keamanan Tocilizumab dengan parameter jumlah kejadian infeksi sekunder setelah penggunaan Tocilizumab serta fungsi hati yang dilaporkan pada tiap penelitian.

1.4 Manfaat Penelitian

Bagi Peneliti :

Sebagai data bagi peneliti lain dan acuan awal untuk mengetahui efektivitas dan keamanan penggunaan Tocilizumab pada pasien COVID-19, dan diharapkan peneliti dapat memahami efektivitas dan keamanan penggunaan Tocilizumab sebagai terapi pada pasien COVID-19.

Bagi Tenaga Kesehatan :

1. Sebagai informasi dan pertimbangan klinisi dalam pengambilan keputusan mengenai pemilihan terapi pada pasien COVID-19.
2. Sebagai data bagi peneliti lain dan acuan awal untuk mengetahui efektivitas dan keamanan penggunaan Tocilizumab pada pasien COVID-19

Bagi Pembaca

1. Dapat memberikan informasi kepada pembaca mengenai efektivitas dan kemanan penggunaan Tocilizumab pada pasien COVID-19.