

**KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN  
PENGUNAAN TOCILIZUMAB PADA PASIEN  
COVID-19**



**MARESA HANANIEL KEHIE**

**2443018007**

**PROGRAM STUDI S1**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

**2022**

**KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN  
PENGUNAAN TOCILIZUMAB PADA PASIEN COVID-19**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh gelar Sarjana  
Farmasi Program Studi Strata 1 di Fakultas Farmasi Universitas Katolik  
Widya Mandala

**OLEH :**

**MARESA HANANIEL KEHIE**

**2443018007**

Telah disetujui pada tanggal 15 Juni 2022 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing 1,



apt. Ulvi Nur Rista , S.Farm., M.Farm.Klin  
SIPA. 503.446/22664/I/SIPA/436.7.2/2020

Pembimbing 2,



apt. Ida Ayu A.P.M.Farm  
NIK. 241.18.1017

Mengetahui,  
Ketua Penguji



apt. Drs. Didik Hasmono, MS.  
NIK 195809111986011001

**LEMBAR PERSETUJUAN  
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi atau karya ilmiah saya, dengan judul: **Kajian Pustaka Efektivitas Dan Keamanan Penggunaan Tocilizumab Pada Pasien COVID-19** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan semestinya.

Surabaya, 08 Mei 2022



Maresa Hananiel Kehie  
2443018007

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar hasil karya saya. Apabila dikemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang telah saya peroleh.

Surabaya, 08 Mei 2022



Maresa Hananiel Kehie  
2443018007

## ABSTRAK

### KAJIAN PUSTAKA EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN PENGUNAAN TOCILIZUMAB PADA PASIEN COVID-19

MARESA HANANIEL KEHIE  
2443018007

*Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit pneumonia langka pertama kali ditemukan di Wuhan, China disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Tocilizumab yang memiliki sifat antagonis terhadap reseptor Interleukin-6 (IL-6) direkomendasikan oleh *World Health Organization* (WHO) untuk pasien COVID-19 pada derajat *severe - critical*. Tujuan penelitian ini untuk mengkaji artikel terkait efektivitas dan keamanan penggunaan Tocilizumab pada pasien COVID-19, menggunakan metode non-eksperimental dengan pendekatan kajian literatur naratif, menggunakan database Pubmed dan *Trip Database*, kombinasi kata kunci dan strategi *pearl grow*. Didapatkan 9 artikel dengan desain penelitian *Cohort*, *Randomized Controlled Trial* (RCT), dan *Case control*. Kriteria subjek penelitian adalah pasien terkonfirmasi *Polymerase Chain Reaction* (PCR) terinfeksi virus SARS-CoV-2 derajat sedang - berat. Parameter yang diamati adalah data laboratorium (IL-6, *C-Reactive Protein* (CRP), Ferritin, D-Dimer), kebutuhan ventilator, tingkat mortalitas, perbaikan klinis pasien berdasarkan *Six Ordinal Scale*. Hasil yang didapat, terjadi penurunan kadar IL-6, CRP, D-dimer, dan Ferritin namun tidak dapat disimpulkan penurunannya signifikan atau tidak karena tidak dibandingkan dengan kelompok kontrol, tetapi dengan Tocilizumab menurunkan tingkat mortalitas dan kebutuhan ventilator, perbaikan klinis pasien dengan *Six ordinal scale* tidak signifikan, infeksi sekunder terjadi di kedua kelompok eksperien pada artikel terpilih dan fungsi hati menunjukkan adanya kenaikan serum ALT dan AST. Tidak dapat disimpulkan efektivitas Tocilizumab dalam menurunkan kadar CRP, D-dimer, Ferritin dan IL-6. Namun, Tocilizumab cukup efektif dalam mengurangi tingkat mortalitas dan jumlah kebutuhan ventilator pasien. Pada parameter keamanan, didapatkan hasil bahwa Tocilizumab cukup aman sebagai terapi pasien COVID-19 namun memerlukan perhatian khusus terhadap adanya infeksi sekunder dan perlu dilakukan pemantauan fungsi hati pasien.

**Kata Kunci:** covid-19, tocilizumab, mortalitas, kebutuhan ventilator, infeksi sekunder

## ***ABSTRACT***

### **LITERATURE REVIEW OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF TOCILIZUMAB USE IN COVID-19 PATIENTS**

**MARESA HANANIEL KEHIE  
2443018007**

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) is an rare infectious pneumonia disease once found in Wuhan, China caused by virus called Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Tocilizumab is a monoclonal antibody Interleukin-6 (IL-6) antagonist receptor recommended by World Health Organization (WHO) for COVID-19 patients in severe-critical severity. This study aim to review the literature regarding the effectiveness and safety of the tocilizumab in COVID-19 patients. It is a non-experimental research with traditional narrative approach, literatures are collected using database Pubmed and Trip Database with combination of keywords and pearl grow strategy. Using nine literatures with Cohort, Randomized Controlled Trial, and case control as the methods, the criteria for the subject in each article were, those confirmed by Polymerase Chain Reaction (PCR) infected with SARS-CoV-2 in severe – critical stage. Parameters studied were laboratory data (IL-6, C-Reactive Protein (CRP), Ferritin, D-Dimer), ventilation needs, mortality rate, and clinical improvement based on Six Ordinal Scale. The results showed that there were a decrease in laboratory data level, but this finding cannot be generalized because the results are not compared to the decrease in laboratory data of control group, there is a reduced in mortality rate and ventilation needs, no significant result in clinical improvement using Six Ordinal Scale, secondary infection occurred in both groups of articles, and liver function showed an increased in ALT and AST level. This study is still not able to explain the effectiveness of Tocilizumab in order to decrease CRP, D-Dimer, Ferritin and IL-6 level. However, Tocilizumab is quite effective in terms of decrease mortality rate and the needs of patient ventilation. For safety parameters, Tocilizumab is safe for COVID-19 patients but the common side effects also liver function needs to be monitored closely.

**Keywords:** covid-19, tocilizumab, mortality, ventilation needs, secondary infection

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yesus karena atas kasih dan karunia-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul “**Kajian Pustaka Efektivitas Dan Keamanan Penggunaan Tocilizumab Pada Pasien Covid-19**”. Skripsi ini ditulis dengan tujuan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Pada kesempatan ini saya selaku penulis ingin menyampaikan rasa syukur dan terima kasih saya kepada berbagai pihak yang turut serta membantu, membimbing, memberi petunjuk, saran-saran, serta nasihat yang sungguh berharga. Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada :

1. Tuhan Yesus Kristus atas berkat dan cinta kasih-Nya kepada penulis mulai dari awal hingga menyelesaikan skripsi ini.
2. Kedua orang tua saya Izaak Londa Jonson Kehie dan Widji Astuti yang telah berjuang disamping penulis dalam perjalanan penulis selama kuliah, memberi motivasi, kekuatan dukungan moral dan material bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini dan dapat menyelesaikan pendidikan Strata-1 di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya
3. Kakak penulis, Anderias Ardiansah Kehie dan Kakak ipar penulis, Nesia Dea Pradella yang juga memberi *support* saya selama kuliah dan proses menyelesaikan skripsi, serta Kakek Nenek penulis Sumardi dan Miatun yang selalu mendoakan penulis.
4. apt. Ulvi Nur Rista, S. Farm, M.Farm-Klin. Selaku dosen pembimbing 1 dan apt. Ida Ayu Andri P, S.Farm., M.Farm. selaku dosen pembimbing 2 penulis yang telah meluangkan waktu untuk

5. memberi nasihat, saran, ilmu, motivasi, serta tuntunan untuk menyelesaikan skripsi ini.
6. apt. Drs. Didik Hasmono, MS. selaku dosen penguji satu dan apt. Galuh Nawang Prawestri, M.Farm-Klin selaku dosen penguji dua yang telah memberikan banyak masukan serta saran perbaikan kepada penulis dalam penyelesaian skripsi ini.
7. apt. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
8. apt. Sumi Wijaya, Ph.D. selaku Dekan dan apt. Diga Albrian Setiadi, S.Farm., M.Farm. selaku Ketua Program Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
9. apt. Prof. Dr. Tutuk Budiati. Ms. Sebagai Penasehat Akademik penulis yang telah membimbing saya selama masa perkuliahan.
10. Hendrik Dirantau Rajo yang selalu hadir dan ada untuk penulis, memberi support, semangat, serta dukungan dalam doa pada penulis untuk menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini.
11. Sahabat penulis Bella Mamuaya, Carolina Adventia, Elisabeth Dewi, Luisa de Marillac dan Yohana Immanuela yang ada untuk penulis dan memberi *support* untuk menyelesaikan skripsi ini.
12. Teman – teman seperjuangan penulis Jocelin Athalia, Dinda Listya, Johannes Handy, Sela Eveline, Inasyu Shella, dan teman – teman lain atas kerjasama, dukungan, dan semangat yang diberikan satu sama lain selama masa perkuliahan dan menyelesaikan skripsi.
13. *‘Those who sow with tears, will reap with song of joys’  
Psalms 126 : 5*

Semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas semua kebaikan yang telah diberikan. Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam



penulisan naskah skripsi ini. Akhir kata penulis mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan.

Surabaya, 05 Juli 2022

Penulis

# DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i> .....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR SINGKATAN .....	xi
BAB 1. PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	7
1.3 Tujuan Penelitian .....	8
1.4 Manfaat Penelitian .....	8
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA .....	9
2.1 Tinjauan tentang COVID-19 .....	9
2.2.1 Definisi.....	9
2.2.2 Patofisiologi .....	10
2.2.3 Manifestasi Klinis.....	12
2.2 Tinjauan tentang Tocilizumab.....	14
2.2.1 Tinjauan Umum Tocilizumab .....	14
2.2.2 Mekanisme kerja .....	16
2.3.1 Indikasi.....	17
2.2.4 Kontraindikasi .....	17
2.2.5 Farmakokinetika.....	17
2.2.6 Dosis .....	18
2.2.7 Efek Samping Obat.....	19

	<b>Halaman</b>
2.2.8 Monitoring .....	19
2.3 Tinjauan Tentang Kajian Literatur .....	20
2.4 Tinjauan <i>Searching Strategy</i> .....	22
2.5 Kerangka Konseptual.....	25
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>27</b>
3.1 Jenis Penelitian .....	27
3.3 Pencarian Literatur Terpilih .....	27
3.3 Kriteria Inklusi Artikel Terpilih .....	28
3.4 Proses Pemilihan Artikel Terpilih .....	29
3.5 Definisi Operasional Penelitian.....	29
3.6 Ekstraksi Data.....	32
3.7 Analisa Data .....	32
3.8 Alur Pelaksanaan Penelitian.....	33
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>34</b>
4.1 Hasil Penelitian.....	34
4.1.1 <i>Gambaran Umum Proses Pencarian Artikel Terpilih.....</i>	<i>34</i>
4.1.2 <i>Karakteristik Artikel Terpilih.....</i>	<i>35</i>
4.1.3 <i>Kajian Pustaka Efektivitas Penggunaan Tocilizumab Pada Pasien COVID-19 .....</i>	<i>36</i>
4.1.4 <i>Kajian Pustaka Keamanan Penggunaan Tocilizumab Pada Pasien COVID-19 .....</i>	<i>36</i>
4.1.5 <i>Hasil Parameter Efektivitas Berdasarkan Data Laboratorium .....</i>	<i>64</i>
4.1.6 <i>Hasil Efektivitas Berdasarkan Parameter Kebutuhan Ventilator .....</i>	<i>66</i>
4.1.7 <i>Hasil Parameter Efektivitas Berdasarkan Tingkat Mortalitas .....</i>	<i>67</i>

	<b>Halaman</b>
4.1.8 Hasil Parameter Efektivitas Berdasarkan Six Ordinal Scale .....	69
4.1.9 Hasil Parameter Keamanan Berdasarkan Kejadian Infeksi Sekunder .....	70
4.1.10 Hasil Parameter Keamanan Berdasarkan Fungsi Liver .....	72
4.2 Pembahasan .....	73
<b>BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>84</b>
5.1 Kesimpulan.....	84
5.2 Saran .....	85
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>86</b>

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 2.1	Klasifikasi Tingkat Keparahan ..... 13
Tabel 3.1	Kombinasi Kata Kunci Pencarian Artikel ..... 28
Tabel 4.1	Karakteristik Artikel Terpilih..... 37
Tabel 4.2	Artikel Terkait Efektivitas Tocilizumab Berdasarkan Parameter Data Laboratorium ..... 45
Tabel 4.3	Artikel Terkait Efektivitas Tocilizumab Berdasarkan Parameter Kebutuhan Penggunaan Ventilator ..... 50
Tabel 4.4	Artikel Terkait Efektivitas Tocilizumab Berdasarkan Parameter Tingkat Mortalitas..... 52
Tabel 4.5	Artikel Terkait Efektivitas Tocilizumab Berdasarkan Parameter Six Ordinal Scale ..... 57
Tabel 4.6	Artikel Terkait Keamanan Tocilizumab Berdasarkan Parameter Kejadian Infeksi Sekunder ..... 59
Tabel 4.7	Artikel Terkait Keamanan Tocilizumab Berdasarkan Parameter Fungsi Liver..... 62

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2.1 Siklus Hidup SARS-CoV-2 (Sanders, 2020).....	11
Gambar 2.2 Mekanisme Tocilizumab pada Reseptor IL-6.....	16
Gambar 2.3 Kerangka Konseptual .....	25
Gambar 2.4 Lanjutan kerangka konseptual .....	26
Gambar 3.1 Alur Penelitian .....	33
Gambar 4.1 Alur Proses Skrining Literatur .....	35

## DAFTAR SINGKATAN

ARDS	<i>Accute Respiratory Distress Syndrome</i>
CAR	<i>Chimeric Antigen Receptor</i>
CDC	<i>Central of Disease Center and Prevention</i>
CFR	<i>Case Fatality Rate</i>
COVID-19	<i>Corona Virus Disease 19</i>
FDA	<i>Food and Drug Admission</i>
IDSA	<i>Infectious Disease Society of America</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IL-6R	<i>Interleukin-6 receptor</i>
MERS-COV	<i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
PDPI	<i>Perhimpunan Dokter Paru Indonesia</i>
SARS-CoV-1	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1</i>
SARS-COV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SOC	<i>Standard of Care</i>
TMPRSS2	<i>Transmembrane Serine Protease Type 2</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>