

# TOCILIZUMAB SEBAGAI TERAPI ANTIBODI MONOKLONAL PADA PASIEN COVID-19 DENGAN SINDROM GANGGUAN PERNAPASAN AKUT

Muhammad Thifan Satyagraha<sup>1</sup>, Graceanne Sheridan<sup>2</sup>, Vito Etenio Ade Laryan<sup>3</sup>, Gibran Chandra Syarif Hidayatullah<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Program Studi S1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang

## ABSTRAK

### Korespondensi:

Muhammad Thifan Satyagraha

### Email Korespondensi:

thifansatya@student.undip.ac.id

### Riwayat Artikel

Diterima: 15 – 08 – 2021

Selesai revisi: 02– 11 – 2021

### DOI :

10.53366/jimki.v9i3.488

**Pendahuluan:** Sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) merupakan penyebab utama kematian pasien *coronavirus disease 2019* (COVID-19) yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU). Salah satu pemicunya adalah badai sitokin yang ditandai dengan peningkatan sitokin proinflamasi seperti interleukin 6 (IL-6). Hal ini mengindikasikan bahwa penghambat IL-6 berupa antibodi monoklonal diperlukan untuk mengatasi hal tersebut.

**Metode:** Artikel ini merupakan tinjauan pustaka dengan menggunakan mesin pencari *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Nature*, *Proquest*, dan *SpringerLink* dengan kata kunci berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

**Hasil:** 224 artikel ditemukan dan disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Sebanyak 45 artikel memenuhi kriteria inklusi dan 4 artikel dari total tersebut dipilih karena termasuk dalam artikel riset dan/atau uji klinis.

**Pembahasan:** COVID-19 dengan ARDS ditegakkan bila seseorang yang telah terkonfirmasi COVID-19 dengan *polymerase chain reaction* (PCR) spesifik memenuhi kriteria modifikasi Kigali 2016. Sindrom gangguan pernapasan akut dapat memburuk secara cepat menjadi gagal napas dan menyebabkan kegagalan multiorgan sehingga memerlukan penanganan di ICU. Tocilizumab merupakan antibodi monoklonal yang berperan sebagai immunosupresor yang memblokir reseptor IL-6 sehingga dapat mencegah terjadinya badai sitokin sebagai penyebab terjadinya ARDS, meningkatkan status klinis, dan menurunkan angka kematian pada pasien COVID-19.

**Simpulan:** Tocilizumab dapat meningkatkan status klinis dan mengurangi angka kematian pasien COVID-19 derajat berat atau kritis dengan ARDS serta pemberiannya perlu kewaspadaan karena dapat berpotensi meningkatkan risiko penyakit infeksi.

**Kata Kunci:** Antibodi monoklonal, badai sitokin, COVID-19, sindrom gangguan pernapasan akut

# TOCILIZUMAB AS MONOCLONAL ANTIBODY THERAPY IN COVID-19 PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

## ABSTRACT

**Background:** Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is the main cause of death for coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients who are treated in the intensive care unit (ICU). It caused by cytokine storm which is characterized by an increase in proinflammatory cytokines such as interleukin 6 (IL-6). This indicates that IL-6 inhibitors of monoclonal antibodies are needed to overcome this problem.

**Methods:** This article is a literature review using the search engines Pubmed, ScienceDirect, Nature, Proquest, and SpringerLink with the keywords based on inclusion criteria and exclusion criteria.

**Results:** 224 articles were found and filtered based on the inclusion and exclusion criteria. A total of 45 articles met the inclusion and 4 articles of which were selected because they were included in research articles and/or clinical trials.

**Discussion:** COVID-19 with ARDS is diagnosed when a person who has confirmed COVID-19 by specific polymerase chain reaction (PCR) meets the modified Kigali criteria 2016. ARDS can rapidly progress to respiratory failure and lead to multiorgan failure requiring treatment in the ICU. Tocilizumab is a monoclonal antibody that acts as an immunosuppressor that blocks the IL-6 receptor so that it can prevent cytokine storms as the cause of ARDS, improve clinical status, and reduce mortality in COVID-19 patients.

**Conclusion:** Tocilizumab can improve clinical status and reduce mortality in severe or critical COVID-19 patients with ARDS and its administration requires caution because it can potentially increase the risk of infectious diseases.

**Keywords:** Acute respiratory distress syndrome, COVID-19, cytokine storm, monoclonal antibody

## 1. PENDAHULUAN

Pandemi *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) telah menyebar ke seluruh negara di dunia sehingga menimbulkan banyak insidensi kematian. Sindrom gangguan pernapas akut merupakan penyebab utama kematian pasien COVID-19 yang dirawat di *intensive care unit* (ICU).<sup>[1,2]</sup> Sebuah studi dari 24 pasien melaporkan bahwa 50% pasien meninggal dalam 14 hari<sup>[3]</sup>, sedangkan mortalitas dalam laporan lain berkisar antara 28% hingga 78%.<sup>[4,5]</sup> Angka kematian meningkat pada pasien yang mengalami peradangan sistemik.<sup>[1,2]</sup>

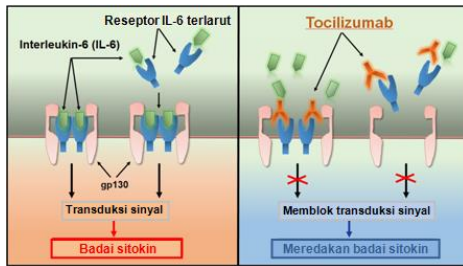
Penanda peradangan seperti *C-reactive-protein* (CRP), ferritin, dan interleukin 6 (IL-6) secara signifikan dikaitkan dengan mortalitas.<sup>[2,6]</sup> Selain itu, kegagalan fungsi multiorgan pada pasien COVID-19 dengan sindrom gangguan

pernapasan akut dapat disebabkan oleh badai sitokin.<sup>[7]</sup> Sebagian besar hiperinflamasi pasca infeksi virus pada minggu kedua merepresentasikan tingkat keparahan penyakit.<sup>[8]</sup>

Beberapa kasus COVID-19 derajat berat menunjukkan bukti laboratorium peradangan sistemik yang mirip dengan *cytokine release syndrome* (CRS).<sup>[9]</sup> CRS ditandai dengan peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-6.<sup>[9,10]</sup> Oleh karena itu, upaya guna memblokir reseptor IL-6 dapat mengurangi respons inflamasi.<sup>[9]</sup>

Tocilizumab merupakan salah satu antibodi monoklonal yang berfungsi memblokir reseptor IL-6 dan telah terbukti keamanan dan efektivitasnya dalam terapi rheumatoid arthritis serta belum ada laporan mengenai efek samping dari penggunaan obat tersebut.<sup>[11,12]</sup>

Mekanisme kerja tocilizumab dapat dilihat pada gambar 1<sup>[12]</sup>.



**Gambar 1.** Mekanisme Kerja Tocilizumab Meredakan Badai Sitokin dengan Memblok Reseptor IL-6

Jumlah pasien dengan COVID-19 dengan sindrom gangguan pernapasan akut dapat melebihi kapasitas maksimum ICU di daerah tertentu, sebagaimana di Italia dan Indonesia. Hal ini disebabkan oleh kurangnya jumlah tempat tidur yang tersedia di ICU. Selain itu, banyak pasien telah menerima perawatan suportif maksimum, termasuk ventilasi non-invasif di bangsal medis sehingga pasien lainnya harus menunggu akses ke ICU dan membutuhkan pendekatan terapi lebih lanjut. Dengan demikian, perawatan diperlukan untuk mengurangi kematian dan mencegah masuknya pasien ke ICU.<sup>[13]</sup>

Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengidentifikasi pengaruh pemberian terapi antibodi monoklonal yang berfokus pada penghambat reseptor

IL-6 yaitu tocilizumab pada pasien COVID-19 dengan sindrom gangguan pernapasan akut.

**2. METODE**

Artikel ini merupakan tinjauan pustaka dengan menggunakan mesin pencari berupa *Pubmed*, *Sciencedirect*, *Proquest*, dan *SpringerLink* dengan kata kunci: *acute respiratory distress syndrome*, COVID-19, *cytokine storm*, *monoclonal antibody* berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi yang digunakan adalah sumber literatur yang difokus pada terapi antibodi monoklonal terhadap pasien COVID-19 dengan sindrom gangguan pernapasan akut dan diterbitkan antara tahun 2011-2020, serta artikel berupa artikel riset dan/atau uji klinis. Kriteria eksklusinya adalah artikel yang membahas antibodi monoklonal selain IL-6.

**3. HASIL**

Berdasarkan tinjauan pustaka, 224 artikel ditemukan dan disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Sebanyak 45 artikel memenuhi kriteria inklusi dan sisanya tidak digunakan karena memenuhi kriteria eksklusi. Dari 45 artikel, 4 artikel dipilih karena termasuk dalam artikel riset dan/atau uji klinis. Penjelasan dari artikel tersebut terangkum dalam tabel 1.

**Tabel 1** Hasil Pencarian Terapi Tocilizumab

Penulis	Tahun	Tujuan	Desain Penelitian	Hasil	Kesimpulan
T Klopfenstein et al <sup>[14]</sup>	2020	Membandingkan hasil terapi antara pasien yang diobati dengan TCZ <sup>1</sup> dan yang tidak diobati dengan TCZ <sup>1</sup> terhadap angka kematian pasien COVID-19 <sup>2</sup> .	Retrospective case-control study	Angka kematian pasien pneumonia karena COVID-19 <sup>2</sup> yang tidak diobati TCZ <sup>1</sup> lebih tinggi daripada yang diobati TCZ <sup>1</sup> (72% vs 25%, p=0,002). Setelah 7 hari, hasil pemberian TCZ <sup>1</sup> pada 51 pasien mengalami penurunan suhu tubuh dan kadar CRP <sup>3</sup> serta peningkatan signifikan jumlah limfosit (p<0,001).	TCZ <sup>1</sup> dapat mengurangi angka kematian pasien COVID-19 <sup>2</sup>
Morena et al <sup>[15]</sup>	2020	Menganalisis pengaruh pemberian TCZ <sup>1</sup> pada 51 pasien COVID-19	Open-label prospective study	Setelah 7 hari, hasil pemberian TCZ <sup>1</sup> pada 51 pasien mengalami penurunan suhu tubuh dan kadar CRP <sup>3</sup> serta peningkatan signifikan jumlah limfosit (p<0,001).	TCZ <sup>1</sup> dapat memberikan efek antipiretik dan antiinflamasi, namun pasien COVID-19 yang kritis berisiko mengalami infeksi sekunder.
Xu et al <sup>[11]</sup>	2020	Menganalisis efikasi TCZ <sup>1</sup>	Studi	Dari 20 pasien yang	TCZ <sup>1</sup> dapat memperbaiki

<sup>1</sup> Tocilizumab

<sup>2</sup> *Coronavirus Disease 2019*

<sup>3</sup> *C Reactive Protein*

		pada pasien COVID-19 <sup>2</sup> berat.	Retrospektif	diberi TCZ <sup>1</sup> , kadar limfosit darah perifer kembali normal pada hari ke-5 setelah pengobatan dan tidak ditemukan adanya efek samping serta semua pasien dipulangkan pada hari ke-15.	status klinis secara cepat pada pasien COVID-19 <sup>2</sup> yang berat dan menjadi pengobatan yang efektif guna mengurangi angka kematian.
Toniati et al <sup>[16]</sup>	2020	Menganalisis efek terapi TCZ <sup>1</sup> terhadap 100 pasien COVID-19 <sup>2</sup> di Brescia, Italia.	<i>Single Center Study</i>	Dari 42 pasien yang diberi TCZ <sup>1</sup> di ICU <sup>4</sup> , 74% pasien mengalami perbaikan status klinis dan sisanya meninggal.	Pemberian TCZ <sup>1</sup> pada pasien COVID-19 <sup>2</sup> derajat berat dapat memperbaiki status klinis secara signifikan dan cepat.

---

<sup>4</sup> *Intensive Care Unit*

## 4. PEMBAHASAN

### 4.1. Sindrom Gangguan Pernapasan Akut pada Pasien COVID-19

Mayoritas pasien COVID-19 bermanifestasi sebagai demam, batuk, myalgia dan/atau kelelahan saat onset gejala. Sekitar 25% pasien akan timbul komplikasi berupa sindrom gangguan pernapasan akut. Hal ini dapat memburuk secara cepat menjadi gagal napas dan dan menyebabkan kegagalan multiorgan sehingga memerlukan penanganan di ICU.<sup>[17,18]</sup>

Diagnosis pasien COVID-19 dengan sindrom gangguan pernapasan akut ditegakan bila seseorang yang telah terkonfirmasi COVID-19 dengan *polymerase chain reaction* (PCR) spesifik memenuhi kriteria modifikasi Kigali 2016 (tabel 2).<sup>[19]</sup> Kondisi ini jarang terdiagnosis ketika di ICU.<sup>[20]</sup> Gejala ini muncul pada 42% pasien COVID-19 dan antara 61% - 81% dari pasien, membutuhkan perawatan ICU.<sup>[21]</sup> Kondisi ini dapat diprediksi selama beberapa hari. Waktu rata – rata untuk intubasi 8,5 hari setelah onset gejala pada pasien di Singapura.<sup>[22]</sup> Hal ini mirip dengan laporan sebelumnya yang menyatakan bahwa sindrom gangguan pernapasan akut muncul pada hari ke 8 – 9 setelah onset gejala.<sup>[18,22]</sup>

**Tabel 2** Modifikasi Kriteria Diagnostik Sindrom Gangguan Pernapasan Akut<sup>[19]</sup>

	Kriteria
<b>Onset</b>	Terjadi dalam waktu 1 minggu setelah onset gejala
<b>Oksigenasi</b>	SpO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> ≤ 315
<b>Kebutuhan PEEP<sup>5</sup></b>	Tidak membutuhkan PEEP <sup>5</sup> , konsisten dengan definisi AECC <sup>6</sup>
<b>Gambaran radiologis</b>	Opasitas bilateral tidak sepenuhnya disebabkan oleh efusi, kolaps lobar/paru, atau nodul dengan radiografi dada atau USG
<b>Penyebab edema</b>	Gagal napas tidak sepenuhnya disebabkan oleh gagal jantung atau kelebihan cairan (perlu penilaian objektif, seperti ekokardiografi, untuk menyingkirkan edema hidrostatik jika tidak ada faktor risiko)

<sup>5</sup> Positive end expiratory pressure

<sup>6</sup>American European Consensus Conference

Tingkat pernapasan dan saturasi oksigen adalah dua parameter penting untuk menilai kondisi klinis pasien dan memungkinkan dalam mendeteksi dini sindrom gangguan pernapasan akut. Seorang pasien yang memenuhi salah satu dari kondisi berikut ini mungkin memiliki penyakit parah dan memerlukan evaluasi lebih lanjut. Kondisi tersebut meliputi laju pernapasan ≥ 30 napas / menit, pO<sub>2</sub> ≤ 92%, dan tekanan parsial oksigen (PaO<sub>2</sub>) ≤ 300 mmHg. Beberapa tes darah juga dapat membantu. Di Singapura, tercatat bahwa peningkatan CRP dan jumlah neutrofil darah disertai dengan limfopenia lebih umum terjadi pada pasien yang membutuhkan ventilasi mekanik invasif guna mengatasi sindrom gangguan pernapasan akut pada pasien COVID-19.<sup>[22-24]</sup>

Berbagai bukti menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 menyebabkan respons peradangan di saluran pernapasan bawah dan cedera paru-paru.<sup>[24-26]</sup> Kumpulan partikel virus menyerang mukosa pernapasan terlebih dahulu dan menginfeksi sel-sel lainnya sehingga memicu respons imun tubuh.<sup>[27]</sup> Hal ini menyebabkan respons inflamasi sistemik atau badai sitokin terjadi. Badai sitokin bersifat mematikan dan tidak terkendali di dalam tubuh yang dihasilkan dari pelepasan sejumlah besar sitokin proinflamasi (IFN-α, IFN-γ, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF-α, tgfβ, dll.) dan kemokin (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, dll.) dari sel-sel efektor imun pada infeksi SARS-CoV-2, yang mungkin dikaitkan dengan kondisi kritis pasien COVID-19.<sup>[28]</sup>

### 4.2. Terapi Antibodi Monoklonal

Antibodi monoklonal berpotensi sebagai terapi pencegahan dan pengobatan suatu infeksi.<sup>[29]</sup> Manfaat obat ini telah ditunjukkan dalam percobaan dengan sampel hewan untuk antibodi monoklonal SARS-CoV dan MERS-CoV. Mayoritas orang yang baru pulih dari infeksi SARS-CoV-2 akan menghasilkan respons imun seluler dan humoral terhadap virus tersebut. Beberapa peneliti telah mengumpulkan plasma konvalesen dan mengukur titer netralisasi SARS-CoV-

2.<sup>[30]</sup> Joyner *et al.*<sup>[31]</sup> memberikan 1-2 unit plasma konvalesen kepada 5000 pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 yang parah ataupun yang mengancam jiwa. Para peneliti melaporkan kejadian kurang dari 1% mengalami efek samping parah dan insidensi kematian sebesar 14,9% disertai riwayat infeksi parah setelah 7 hari.<sup>[31,32]</sup>

Beberapa antibodi monoklonal siap memasuki uji klinis selama musim panas tahun 2020. Percobaan terapeutik akan mencakup pengobatan pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 dengan berbagai tingkat penyakit guna menghambat perkembangan penyakit. Sebagian besar antibodi monoklonal memiliki waktu paruh sekitar 3 minggu untuk IgG sehingga infus tunggal harus cukup. Yang perlu dipertimbangkan adalah efek dari keragaman virus sehingga penting untuk memantau munculnya mutasi virus yang resisten di bawah tekanan selektif dari pengobatan antibodi monoklonal. Oleh karena itu, antibodi monoklonal telah dipilih untuk menargetkan *viral spike* dan beberapa produk akan berupa kombinasi 2 antibodi monoklonal yang menargetkan situs berbeda pada *spike protein*.<sup>[32]</sup>

#### 4.3. Pemberian Tocilizumab terhadap Pasien COVID-19 dengan sindrom gangguan pernapasan akut

Tocilizumab merupakan antibodi monoklonal yang berperan sebagai immunosupresor yang memblokir reseptor IL-6. Obat ini dilisensikan di Amerika Serikat dan Eropa untuk reseptor antigen *chimeric antigen T-cell* yang diinduksi sindrom pelepasan sitokin. Obat ini efektif dalam menekan sindrom badai sitokin yang terkait dengan COVID-19 yang parah<sup>[33,34]</sup>.

Xu *et al.*<sup>[11]</sup> melaporkan serangkaian kasus 21 pasien COVID-19 yang parah menerima tocilizumab bersamaan dengan lopinavir dan metilprednisolon. Para peneliti mengamati resolusi demam pada hari berikutnya dan peningkatan saturasi oksigen. Penanda inflamasi dan pencitraan *computerized tomography* (CT) dada juga menunjukkan

perbaikan dalam waktu seminggu pada sebagian besar pasien.

Roumier *et al.*<sup>[35]</sup>, dalam penelitian mereka terhadap 30 pasien COVID-19 dengan tingkat yang parah hingga kritis di Perancis yang menerima tocilizumab, mencatat bahwa tocilizumab secara signifikan mengurangi kebutuhan ventilasi mekanik jika dibandingkan dengan pasien kontrol [*weighted odds ratio* (OR)= 0,42; 95% *Confidence Interval* (CI) = 0,20-0,89; *Probability* (P) = 0,025] dan mengurangi risiko pasien untuk masuk ICU pada mereka yang dirawat di luar ICU (OR = 0,17; 95% CI: 0,06-0,48; P = 0,001).

Toniati *et al.*<sup>[16]</sup> meneliti 100 pasien COVID-19 yang diobati dengan TCZ. Mayoritas pasien adalah lanjut usia dan jenis kelaminnya adalah laki-laki, serta memiliki penyakit penyerta (hipertensi 46%, obesitas 31%, diabetes 17%, dan penyakit kardiovaskular 16%). Pada 24-72 jam setelah pemberian TCZ, 58 pasien menunjukkan perbaikan klinis yang cepat, 37 pasien lebih stabil dibandingkan dengan kondisi sebelum pemberian TCZ, dan 5 pasien memburuk. Pada saat pemberian TCZ, semua pasien menunjukkan limfopenia (di bawah  $1 \times 10^3$  sel/ $\mu$ L) dan peningkatan penanda inflamasi seperti CRP, fibrinogen, feritin, dan IL-6. Sepuluh hari kemudian, jumlah limfosit meningkat, terutama pada pasien yang membaik. Kadar CRP, fibrinogen dan feritin menurun menuju kisaran normal, sedangkan kadar D-Dimer dan IL-6 meningkat baik pada pasien yang membaik maupun yang memburuk.

Tocilizumab dapat mengurangi angka kematian pasien pneumonia berat karena infeksi SARS-CoV-2.<sup>[14]</sup> Hal ini dibuktikan dengan studi retrospektif yang membandingkan hasil terapi antara pasien pneumonia berat yang diobati tocilizumab dengan yang tidak diberi obat tersebut. Hasilnya menunjukkan bahwa angka kematian pasien pneumonia yang tidak diberi tocilizumab lebih tinggi dibandingkan dengan yang diberi tocilizumab (72% dibandingkan 25%, P = 0,002). Selain itu, obat ini dapat memperbaiki status klinis secara cepat pada pasien COVID-19 berat dengan

manifestasi klinis berupa sindrom gangguan pernapasan akut.<sup>[11,16]</sup> Namun, Morena *et al*<sup>[15]</sup> mencatat dalam studinya mendapatkan bahwa pasien yang sakit kritis berisiko tinggi terkena infeksi lain akibat penggunaan obat tocilizumab. Meskipun begitu, tocilizumab berefek cepat dalam mengatasi demam dan mengurangi penanda inflamasi.<sup>[16,36]</sup>

Dari tinjauan sistematis dan meta-analisis *Randomized Controlled Trial* (RCT) yang dilakukan pada pasien dengan rheumatoid arthritis, tocilizumab berkaitan dengan peningkatan risiko efek samping infeksi pernapasan.<sup>[37]</sup> Hal tersebut menjadikan tocilizumab dimasukan dalam daftar kotak hitam *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai peringatan risiko terjadinya infeksi serius seperti Tuberkulosis (TB), infeksi bakteri, jamur, dan virus.<sup>[38,39]</sup>

Pasien yang menerima tocilizumab dapat menimbulkan infeksi TB aktif.<sup>[40]</sup> Namun, hal itu diamati di negara-negara dengan risiko TB tinggi, seperti Thailand, Spanyol, Afrika Selatan, Peru, Singapura, Brasil, Meksiko, dan tak terkecuali di Indonesia. Data pada sejumlah besar pasien yang diberi tocilizumab menunjukkan risiko reaktivasi TB yang sangat rendah atau tidak ada. Kasus sporadis yang dilaporkan dari praktik klinis harian terjadi di negara-negara yang berisiko TB tinggi sehingga meningkatkan risiko infeksi TB primer daripada reaktivasi infeksi laten TB.<sup>[41]</sup>

Hanya 2 pedoman yang merekomendasikan tocilizumab dalam algoritma manajemen COVID-19. Pedoman *National Health Commission* (NHC) merekomendasikan penggunaan tocilizumab pada COVID-19 derajat berat pada paru-paru bilateral yang luas dan peningkatan IL-6.<sup>[42]</sup> Pedoman *The Italian Society of Infectious and Tropical Diseases* (SIMIT) menyarankan pemberian tocilizumab pada pasien COVID-19 kritis dengan sindrom gangguan pernapasan akut.<sup>[43]</sup> Namun, bukti saat ini tidak cukup untuk mendukung penggunaan tocilizumab di luar uji klinis.

## 5. KESIMPULAN

Tocilizumab berperan sebagai terapi antibodi monoklonal yang dapat digunakan untuk memperbaiki status klinis dan mengurangi angka kematian pasien COVID-19 derajat berat atau kritis dengan sindrom gangguan pernapasan akut serta pemberiannya perlu kewaspadaan karena dapat berpotensi meningkatkan risiko penyakit infeksi.

Penelitian lebih lanjut diperlukan guna mencegah atau mengatasi badai sitokin yang dapat menimbulkan sindrom gangguan pernapasan akut sehingga diharapkan dapat mengurangi angka kematian serta risiko masuk ICU pada pasien COVID-19 derajat berat di Indonesia.

### **Conflict of Interest**

Penulis tidak memiliki konflik, kerja sama, atau hubungan terhadap pihak manapun baik komersial maupun non-komersial seperti afiliasi, keyakinan, dan sebagainya terkait materi yang dibahas dari artikel ini.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet] 2020 [cited 2020 Jun 23];395(10229):1054–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/>
2. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [Internet]. *Intensive Care Med*.2020 [cited 2020 Jun 23];46(5):846–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-05991-x>
3. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med* [Internet] 2020 [cited 2020

- Jun 23];382(21):2012–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/N EJMoA2004500>
4. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients with COVID-19 in Washington State [Internet]. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020 [cited 2020 Jun 23];323(16):1612–4. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763485>
  5. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet] 2020 [cited 2020 Jun 23];323(16):1574–81. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764365>
  6. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1021–8.
  7. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *J Infect* 2020;80(6):607–13.
  8. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* [Internet] 2020;39(5):405–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32362390>
  9. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55(5):105954.
  10. Wang Z, Han W. Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T cell therapy. *Biomark Res* 2018;6:4.
  11. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117(20):10970–5.
  12. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J. Transl. Med.* 2020;18(1):164.
  13. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? [Internet]. *Lancet* 2020 [cited 2020 Jun 23];395(10231):1225–8. Available from: [/pmc/articles/PMC7102589/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32362390)
  14. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc J-C, Badie J, Royer P-Y, et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Médecine Mal Infect* [Internet] 2020; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20301293>
  15. Morena V, Milazzo L, Oreni L, Bestetti G, Fossali T, Bassoli C, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *Eur J Intern Med* [Internet] 2020;76:36–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32448770>
  16. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun. Rev.* 2020;19(7):102568.
  17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet] 2020 [cited



- 2020 Jun 23];395(10223):497–506. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620301835/fulltext>
18. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061–9.
  19. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, Mueller A, Banner-Goodspeed VM, Officer L, et al. Hospital Incidence and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome Using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(1):52–9.
  20. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016;315(8):788–800.
  21. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;
  22. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust* [Internet] 2020 [cited 2020 Jun 28];213(2):n/a-n/a. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32572965>
  23. Younan P, Iampietro M, Nishida A, Ramanathan P, Santos RI, Dutta M, et al. Ebola virus binding to Tim-1 on T lymphocytes induces a cytokine storm. *MBio* 2017;8(5).
  24. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507–13.
  25. Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed Pharmacother* [Internet] 2020;127:110195. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220303875>
  26. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv* [Internet] 2020;2020.02.06.20020974. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/02/09/2020.02.06.20020974.abstract>
  27. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev* 2012;76(1):16–32.
  28. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395.
  29. Sapphire EO, Schendel SL, Gunn BM, Milligan JC, Alter G. Antibody-mediated protection against Ebola virus. *Nat Immunol* 2018;19(11):1169–78.
  30. Liu STH, Lin H-M, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *medRxiv* [Internet] 2020;2020.05.20.20102236. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/05/22/2020.05.20.20102236.abstract>
  31. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, Senefeld J, Bruno K, Klassen S, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *medRxiv Prepr. Serv. Heal. Sci.*2020;

32. Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID-19. *JAMA* [Internet] 2020; Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10245>
33. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* (London, England) 2020;395(10229):1033–4.
34. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 2020;34(2).
35. Roumier M, Paule R, Groh M, Valle A, Ackermann F. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. *medRxiv* [Internet] 2020;2020.04.20.20061861. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/22/2020.04.20.20061861.abstract>
36. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* [Internet] 2020;579(7798):265–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
37. Geng Z, Yu Y, Hu S, Dong L, Ye C. Tocilizumab and the risk of respiratory adverse events in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37(2):318–23.
38. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* [Internet] 2017;77(17):1865–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29094311>
39. Alten R. Tocilizumab: a novel humanized anti-interleukin 6 receptor antibody for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet] 2011;3(3):133–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22870473>
40. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2011;13(5):R141.
41. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Petrone L, Ippolito G, Goletti D. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics. *Mediators Inflamm* [Internet] 2017;2017:8909834. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28659665>
42. Wang S-X, Wang Y, Lu Y-B, Li J-Y, Song Y-J, Nyamangerelt M, et al. Diagnosis and treatment of novel coronavirus pneumonia based on the theory of traditional Chinese medicine. *J Integr Med* [Internet] 2020;S2095-4964(20)30037-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446813>
43. Lombardy Section Italian Society Infectious And Tropical Diseases -. *Vademecum for the treatment of people with COVID-19*. Edition 2.0, 13 March 2020. *Le Infez Med* 2020;28(2):143–52.