



**EFIKASI ANTI IL-6 *RECEPTOR MONOCLONAL ANTIBODY* SEBAGAI
TERAPI ADJUVAN PASIEN COVID-19 DENGAN *CYTOKINE RELEASE*
SYNDROME: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIK**

SKRIPSI

SHOFIYAH HASYA

1810211049

UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA

FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA

2022



**EFIKASI ANTI IL-6 *RECEPTOR MONOCLONAL ANTIBODY* SEBAGAI
TERAPI ADJUVAN PASIEN COVID-19 DENGAN *CYTOKINE RELEASE*
SYNDROME: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIK**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
Sarjana Kedokteran**

SHOFIYAH HASYA

1810211049

UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA

FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA

2022

PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Shofiyah Hasya

NIM : 1810211049

Tanggal : 14 Januari 2022

Bilamana di kemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan saya ini, maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Jakarta, 14 Januari 2022

Yang menyatakan,

A handwritten signature in black ink is written over a 2000 Rupiah postage stamp. The stamp features a portrait of a man and the text '2000', 'REPUBLIK INDONESIA', and 'POS'. The signature is written in a cursive style.

Shofiyah Hasya

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Shofiyah Hasya

NIM : 1810211049

Fakultas : Kedokteran

Program Studi : Kedokteran Program Sarjana

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta Hak Bebas Royalti Non-eksklusif (*Non-exclusive Royalti Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“Efikasi *Anti Il-6 Receptor Monoclonal Antibody* sebagai Terapi Adjuvan Pasien Covid-19 dengan *Cytokine Release Syndrome*: Sebuah Tinjauan Sistematis”.

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti ini Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*) meawat, dan mempublikasikan skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di: Jakarta

Pada Tanggal: 14 Januari 2022

Yang menyatakan,



Shofiyah Hasya

PENGESAHAN

Skripsi diajukan oleh:

Nama : Shofiyah Hasya

NIM : 1810211049

Program Studi : Kedokteran Program Sarjana

Judul Skripsi : Efikasi *Anti Il-6 Receptor Monoclonal Antibody* sebagai Terapi Adjuvan Pasien Covid-19 dengan *Cytokine Release Syndrome*: Sebuah Tinjauan Sistematis

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Tim Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.

Dr. Yudhi Nugraha, S.Si.

M.Biomed

Ketua Penguji

Dr.med. Dr.Sc. dr. Yanto

Sandy Tjang, Sp.BTKV(K),

MBA, MPH, MSc, PhD,

FACS, FACC, FETCS, FICS

Pembimbing 1

dr. Riezky Valentina

Astari, Sp.S

Pembimbing 2



Dr. dr. H. Taufiq Pasiak, M.Kes, M.Pd.I

Dekan Fakultas Kedokteran

dr. Mila Citrawati, M.Biomed

Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal Ujian : 14 Januari 2022

EFIKASI ANTI IL-6 RECEPTOR MONOCLONAL ANTIBODY SEBAGAI TERAPI ADJUVAN PASIEN COVID-19 DENGAN CYTOKINE RELEASE SYNDROME: SEBUAH TINJAUAN SISTEMATIS

Shofiyah Hasya

ABSTRAK

Pendahuluan: *Cytokine release syndrome* (CRS) memainkan peran penting dalam onset dan progresi gangguan pernapasan akut ataupun kerusakan multi-organ pada pasien COVID-19 derajat berat. Beberapa studi menyebutkan interleukin 6 termasuk sitokin utama dalam terjadinya CRS. Penulis tertarik menilai anti IL-6 *receptor monoclonal antibody* seperti tocilizumab dan sarilumab yang berpotensi sebagai immunomodulator dalam terapi adjuvan pasien COVID-19. **Metode:** Penulis menelaah studi relevan dari PubMed, EBSCO MEDLINE, dan Google Scholar dengan desain *Randomized Controlled Trial* (RCT). Hasil utama ialah kebutuhan ventilasi mekanik invasif/*organ life-support* lainnya, dengan hasil sekunder berupa keamanan penggunaan obat. Kualitas setiap studi diuji dengan *Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials* (RoB 2). **Hasil:** Dari 16 studi RCT yang ditinjau dengan melibatkan 6.762 pasien, didapatkan hubungan antara Anti IL-6 *receptor monoclonal antibody* dengan kebutuhan VMI/*organ life support* lainnya (602/3641 [16.5%] di kelompok intervensi versus 777/3394 [23%] di kelompok kontrol, RR = 0.77; 95% CI [0.72, 1.21]; $P < 0.00001$; $I^2 = 20\%$). Tidak ditemukan efek samping serius terkait pengobatan. **Kesimpulan:** Anti IL-6 *receptor monoclonal antibody* (tocilizumab dan sarilumab) aman dan berpotensi memberikan perbaikan klinis bila berikan bersamaan dengan steroid pada pasien COVID-19 dengan CRS.

Kata kunci: COVID-19, *Cytokine Release Syndrome*, Antibodi Monoklonal, Interleukin 6 (IL-6)

EFFICACY OF ANTI IL-6 RECEPTOR MONOCLONAL ANTIBODY AS ADJUVANT THERAPY IN COVID-19 PATIENTS WITH CYTOKINE RELEASE SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW

Shofiyah Hasya

ABSTRACT

Introduction: Cytokine release syndrome (CRS) take an important role in the progression of acute respiratory distress syndrome or multi-organ damage in severe COVID-19 patients. Several studies stated interleukin 6 including the main cytokine in the occurrence of CRS. We are interested in assessing anti-IL-6 receptor monoclonal antibodies, such as tocilizumab and sarilumab, which have potential as immunomodulators in adjuvant therapy for COVID-19 patients. **Methods:** We reviewed relevant Randomized Controlled Trial (RCT) studies from PubMed, Google Scholar, and EBSCO MEDLINE up to December 2021. The primary outcome included the requirement for invasive mechanical ventilation/other organ life-support, with the secondary outcome was incidence of adverse events. The risk of bias of each study was assessed using the Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials (RoB 2). **Results:** Sixteen RCT studies met the eligibility criteria involving 6,762 patients. There was an association between anti IL-6 receptor monoclonal antibodies and the requirement for IVM/other organ life support (602/3641 [16.5%] in the intervention group vs 777/3394 [23%] in the control group, RR = 0.77; 95% CI [0.72, 1.21]; $P < 0.00001$; $I^2 = 20\%$). There were no serious adverse events associated with the treatment. **Conclusion:** Anti-IL-6 receptor monoclonal antibodies are potentially safe and reduce the requirement for intubation when given concomitantly with steroids in COVID-19 patients with CRS. However, further recommendations of anti-IL-6 receptor monoclonal antibodies for COVID-19 patients, particularly sarilumab, should continue to be corroborated by high-quality evidence from randomized controlled trials.

Keywords: COVID-19, Cytokine Release Syndrome, Monoclonal Antibody, Interleukin 6 (IL-6)

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat beserta karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan proposal skripsi yang berjudul “Efikasi *Anti Il-6 Receptor Monoclonal Antibody* sebagai Terapi Adjuvan Pasien COVID-19 dengan *Cytokine Release Syndrome*: Sebuah Tinjauan Sistematis”.

Penulis dalam menimba ilmu dan menyusun proposal ini sampai selesai tidak lepas dari bimbingan dan motivasi dari banyak pihak sehingga dalam kesempatan ini penulis dengan segala hormat mengucapkan terima kasih kepada:

1. Rektor Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, dan keahlian.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
3. Dr.med. Dr.Sc. dr. Yanto Sandy Tjang, Sp.BTKV(K), MBA, MPH, MSc, PhD, FACS, FACC, FETCS, FICS selaku pembimbing utama dan dr. Riezky Valentina Astari, Sp.S, selaku pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu dan pikirannya untuk membimbing penulis dalam menyelesaikan penyusunan skripsi ini.
4. dr. Citra Ayu Aprilia, M. Kes., dokter yang juga telah meluangkan waktu dan pikirannya untuk membimbing penulis. Semoga Allah SWT senantiasa selalu memberikan kesehatan kepada beliau dan keluarga.

5. Dr. Yudhi Nugraha, S.Si, M.Biomed selaku dosen penguji utama skripsi yang telah meluangkan waktu sebagai penguji dan memberikan saran serta kritik dalam penyusunan skripsi ini.
6. Kedua orang tua tercinta, Teteh Izza, Azri, dan keluarga penulis yang telah mendukung dan mendoakan agar penyusunan proposal ini terselesaikan dengan baik.
7. Sahabat terdekat penulis, Sapphira M., Mawar I., Virsha N., dan Wafiyaturrizqi N A, yang selalu memberikan bantuan serta doa sehingga penulis berhasil menyelesaikan skripsi.
8. Seluruh rekan sejawat FK UPNVJ 2018 atas kebersamaan setiap harinya selama perkuliahan.
9. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang turut andil memberikan doa dan dukungan dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis senantiasa menerima kritik dan saran yang dapat membangun penulis agar menjadi lebih baik. Terakhir, semoga Allah SWT senantiasa memberikan berkat dan rahmat yang melimpah bagi kita semua.

Jakarta, 14 Januari 2022



Shofiyah Hasya

DAFTAR ISI

PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	iii
PENGESAHAN	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR BAGAN.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Perumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
I.3.1 Tujuan Umum	3
I.3.2 Tujuan Khusus	3
I.3.3 Manfaat Teoritis	4
I.4 Manfaat Penelitian	4
I.4.1 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
II.1 Landasan Teori	5
II.1.1 <i>Coronavirus Disease</i> 2019 (COVID-19).....	5
II.1.2 <i>Cytokine Release Syndrome</i> (CRS).....	13
II.1.3 Terapi Antibodi Monoklonal (mAb).....	16

II.1.4 Anti IL-6 <i>Receptor Monoclonal Antibody</i>	19
II.2 Penelitian yang Terkait	23
II.3 Kerangka Teori	26
II.4 Kerangka Konsep	27
BAB III METODE PENELITIAN	28
III.1 Protokol dan Registrasi	28
III.2 Sumber Data	28
III.3 Strategi Pencarian Literatur	28
III.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	29
III.4.1 Kriteria Inklusi	29
III.4.2 Kriteria Eksklusi	29
III.5 Seleksi Studi	30
III.6 Penilaian Risiko Bias	31
III.7 Ekstraksi dan Sintesis Data	34
III.8 Alur Penelitian	35
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	36
IV.1 Hasil Penelitian	36
IV.1.1 Penilaian Kualitas Jurnal	36
IV.1.2 Karakteristik Studi	36
IV.1.3 Dosis Terapeutik	40
IV.1.4 Kebutuhan Ventilasi Mekanik Invasif/ <i>Organ Life-Support</i> Lainnya	49
IV.1.5 Keamanan Terapi	51
IV.2 Pembahasan	53
BAB V PENUTUP	57
V.1 Kesimpulan	57
V.2 Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN	67

DAFTAR TABEL

Tabel II-1 Penelitian yang Terkait	23
Tabel III-1 PICO	28
Tabel IV-1 Penilaian Kualitas Jurnal	38
Tabel IV-2 Karakteristik Studi.....	41
Tabel IV-3 Kebutuhan VMI/ <i>organ life-support</i> lainnya.....	49

DAFTAR BAGAN

Bagan II-1 Kerangka Teori	26
Bagan II-2 Kerangka Konsep	27
Bagan III-1 Seleksi Studi	30
Bagan III-2 Alur Penelitian	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar II-1 Struktur SARS-CoV-2 (Manirul Haque <i>et al.</i> , 2020)	6
Gambar II-2 Patogenesis SARS-CoV-2 di dalam Sel Host (Bergmann and Silverman, 2020).....	7
Gambar II-3 Karakteristik perkembangan COVID-19 (Bohn <i>et al.</i> , 2021)	12
Gambar II-4 Tatalaksana COVID-19 (Ministry of Health and Family Welfare India, 2021)	13
Gambar II-5 Manifestasi klinis sistemik COVID-19 (Yang <i>et al.</i> , 2021).....	16
Gambar II-6 Produksi antibodi monoklonal dengan teknologi hibridoma (Saeed <i>et al.</i> , 2017)	17
Gambar II-7 Penghambatan sel target SARS-cov-2 oleh antibodi monoklonal (Taylor <i>et al.</i> , 2021)	18
Gambar II-8 Mekanisme kerja anti IL-6 <i>receptor monoclonal antibody</i> (Chakraborty <i>et al.</i> , 2020)	20
Gambar II-9 Struktur molekul tocilizumab (Pelaia <i>et al.</i> , 2021)	21
Gambar III-1 <i>Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials</i> (RoB 2) (The Cochrane Collaboration, 2019)	34
Gambar IV-1 Persentase Penilaian Kualitas Jurnal	36
Gambar IV-2 <i>Forest Plot</i> untuk kebutuhan VMI/ <i>organ life support</i> lainnya.....	50
Gambar IV-3 <i>Funnel plot</i> untuk kebutuhan VMI/ <i>organ life support</i> lainnya	51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 PRISMA 2020 *Checklist*

Lampiran 2 Bukti Bebas Plagiarisme

Lampiran 3 Hasil Uji Turnitin

DAFTAR SINGKATAN

COVID-19: Coronavirus Disease 2019

SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*

mAbs antibody monoklonal

CRS: *Cytokine release syndrome*

CRP: *C-reactive protein*

IL-6: Interleukin 6

IL-6R α : Interleukin 6 *receptor*

sIL-6R α : *Soluble IL-6 receptor*

mIL-6R α : *Membrane-bound IL-6 receptor*

APC: *Antigen-presenting cells*

MHC: *Major histocompatibility complex*

ARDS: *Acute respiratory distress syndrome*

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor*

CAR-T: *Chimeric antigen receptor T-cell*

RCT: *Randomized controlled trial*

VMI: Ventilasi mekanik invasif

RRT: *Renal replacement therapy*