

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Pada akhir tahun 2019, 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) ditemukan pertama kali di Wuhan, Provinsi Hubei, China. Seperti yang diketahui, dalam beberapa tahun terakhir, banyak jenis virus corona telah muncul dari *reservoir* hewan menjadi manusia dan menyebabkan berbagai penyakit baru (Cui, Li and Shi, 2019). Novel betacoronavirus atau 2019-nCoV pun kemudian diidentifikasi sebagai *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) dan WHO menetapkan *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) sebagai pandemi global pada tanggal 11 April 2020 atas pertimbangan tingkat penyebaran dan keparahan yang begitu mengkhawatirkan. Jumlah kasus terus meningkat pesat pada tahun 2021, dan kematian sekarang hampir 2,6 juta jiwa (World Health Organization, 2021).

SARS-CoV-2 dapat bereplikasi dengan masa inkubasi dalam rentang waktu 2 – 14 hari (Mission, 2020). Gejala umum utama pada awal penyakit adalah demam, batuk kering, dispnea, dan mialgia serta dapat diikuti dengan gejala lain seperti produksi dahak, pusing, dan diare (Guan *et al.*, 2020). Meskipun patofisiologi COVID-19 masih belum dipastikan secara jelas, bagaimanapun pasien dapat datang dengan berbagai tingkat keparahan klinis yang dapat berkembang menjadi gangguan pernapasan atau bahkan kematian (Cao *et al.*, 2020).

Cytokine release syndrome (CRS) memainkan peran penting dalam onset dan progresi gangguan pernapasan akut ataupun kerusakan multi-organ pada pasien COVID-19 derajat berat ataupun kritis (COVID-19 Treatment Guidelines Panel., 2020). CRS adalah respon hiperinflamasi sistemik yang meningkatkan sitokin proinflamasi spektrum luas, antara lain interleukin 6 (IL-6), IL-2, ferritin, dan *c-reactive protein* (CRP). IL-6 adalah salah satu sitokin utama yang sebagian besar

Shofiyah Hasya, 2022

EFIKASI ANTI IL-6 RECEPTOR MONOCLONAL ANTIBODY SEBAGAI TERAPI ADJUVAN PADA PASIEN COVID-19 DENGAN CYTOKINE RELEASE SYNDROME: Sebuah Tinjauan Sistematis

UPN Veteran Jakarta, Fakultas Kedokteran, Program Studi Kedokteran Program Sarjana
[www.upnvj.ac.id – www.library.upnvj.ac.id – www.repository.upnvj.ac.id]

disekresikan oleh makrofag yang disebabkan oleh proses inflamasi (Meanwatthana and Majam, 2021). Dengan demikian, pada kondisi tertentu mengatasi respons imun sama pentingnya dengan mengatasi replikasi virus untuk mencegah pasien COVID-19 memiliki prognosis yang buruk.

Pada dasarnya, strategi farmakoterapi saat ini berpusat pada tiga bidang utama: agen untuk mencegah replikasi virus, imunomodulator untuk melemahkan diseregulasi respon imun pada kondisi yang parah, dan anti hiperkoagulasi yang bisa menurunkan komplikasi trombotik. Agen imunomodulator terbagi menjadi immunosupresan dan immunostimulan. Immunostimulator sering diberikan untuk meningkatkan kekebalan tubuh terhadap penyakit menular. Akan tetapi pada pasien COVID-19 yang parah dikaitkan dengan hiperinflamasi dan gangguan pensinyalan sitokin, sehingga justru dibutuhkan imunomodulator yang secara signifikan dapat menekan inflamasi tersebut.

The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's (the Panel's) merekomendasikan penggunaan anti IL-6 *receptor*, antara lain ialah tocilizumab dan sarilumab yang dikombinasikan dengan dexamethasone pada pasien rawat inap dengan dekompensasi pernapasan cepat karena COVID-19. Anti IL-6 *receptor monoclonal antibody* mampu memblokir reseptor IL-6 dan mengelola *chimeric antigen receptor (CAR) T-cell-induced CRS*. Beberapa uji klinis telah dimulai pada pasien COVID-19 di AS, China, dan Eropa. Salah satunya hasil dari CORIMUNO-TOCI (NCT04331808), *open-labeled*, fase II, uji klinis acak, menunjukkan bahwa jumlah pasien pada kelompok intervensi mencapai hasil kebutuhan ventilasi atau kematian pada hari ke 14 secara signifikan yang lebih rendah dibandingkan kelompok perawatan standar + plasebo (Rizk *et al.*, 2020).

Meskipun begitu, peran penghambatan IL-6 pada pasien COVID-19 masih terdapat kontroversi karena beberapa uji klinis tocilizumab dan sarilumab (Stone *et al.*, 2020; Talaschian *et al.*, 2021) menunjukkan hasil yang heterogen dengan manfaat yang minim. Oleh karena itu, butuh penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efikasi obat tersebut agar dapat dimanfaatkan untuk penanganan pasien COVID-19 yang lebih efisien. Tinjauan sistematis dianggap sebagai

Shofiyah Hasya, 2022

EFIKASI ANTI IL-6 RECEPTOR MONOCLONAL ANTIBODY SEBAGAI TERAPI ADJUVAN PADA PASIEN COVID-19 DENGAN CYTOKINE RELEASE SYNDROME: Sebuah Tinjauan Sistematis

UPN Veteran Jakarta, Fakultas Kedokteran, Program Studi Kedokteran Program Sarjana

[www.upnvj.ac.id – www.library.upnvj.ac.id – www.repository.upnvj.ac.id]

metodologi penelitian yang sesuai untuk mengevaluasi hasil penelitian terdahulu yang relevan. Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk menganalisis terkait efikasi anti IL-6 *receptor monoclonal antibody* sebagai terapi adjuvan pada pasien COVID-19 dengan *cytokine release syndrome* (CRS).

I.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian di atas, dapat dirumuskan masalah dalam bentuk kalimat pertanyaan sebagai berikut, bagaimanakah efikasi anti IL-6 *receptor monoclonal antibody* sebagai terapi adjuvan pada pasien COVID-19 dengan CRS?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efikasi anti IL-6 *receptor monoclonal antibody* sebagai terapi adjuvan pada pasien COVID-19 dengan CRS.

I.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui efikasi anti IL-6 *receptor monoclonal antibody* terhadap kebutuhan ventilasi mekanik invasive/*organ life support* lainnya pada pasien COVID-19 dengan CRS.
- b. Mengetahui dosis terapeutik anti IL-6 *receptor monoclonal antibody* yang digunakan pada pasien COVID-19 dengan CRS.
- c. Mengetahui keamanan anti IL-6 *receptor monoclonal antibody* yang digunakan pada pasien COVID-19 dengan CRS.
- d. Membandingkan anti IL-6 *receptor monoclonal antibody* (yaitu tocilizumab dan sarilumab) yang digunakan pada pasien COVID-19 dengan CRS.

I.4 Manfaat Penelitian

I.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil literatur ini diharapkan dapat memberikan tambahan pengetahuan mengenai pengembangan terapi potensial COVID-19, khususnya obat anti IL-6 *receptor monoclonal antibody* sebagai agen imunomodulator.

I.4.2 Manfaat Praktis

a. Bagi Tenaga Medis dan Pelayanan Kesehatan

Memberikan pertimbangan dalam penggunaan anti IL-6 *receptor monoclonal antibody* untuk menyelesaikan masalah praktis dalam penanganan pasien COVID-19 yang lebih efisien.

b. Bagi Institusi Pendidikan

Menambah daftar kepustakaan institusi pendidikan khususnya di departemen farmakologi.

c. Bagi Peneliti Selanjutnya

Memberikan data pendukung mengenai terapi potensial COVID 19 bagi peneliti selanjutnya terkait pengembangan teori ataupun konsep baru.