

**EFEKTIVITAS SARILUMAB SEBAGAI KANDIDAT  
OBAT COVID-19: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIK**

*EFFECTIVENESS OF SARILUMAB AS A COVID-19 DRUG  
CANDIDATE: A SYSTEMATIC REVIEW*

**SAKIYA SYAHRIR**

**P2500216030**



**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**EFEKTIVITAS SARILUMAB SEBAGAI KANDIDAT  
OBAT COVID-19: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIK**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi

Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

**SAKIYA SYAHRIR**

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**

**TESIS**

**EFEKTIVITAS SARILUMAB SEBAGAI KANDIDAT OBAT COVID-19:  
SEBUAH KAJIAN SISTEMATIK**

**Disusun dan diajukan oleh**

**SAKIYA SYAHRIR**

**Nomor Pokok P2500216030**

**telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
pada tanggal 12 November 2020  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat**

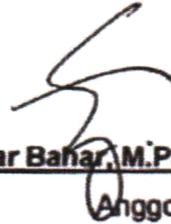
**Menyetujui**

**Komisi Penasihat,**



**Prof. Dr. rer nat. Marianti A. Manggau, Apt.**

**Ketua**



**Muh. Akbar Bahar, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.**

**Anggota**

**Dekan Fakultas Farmasi  
Universitas Hasanuddin**



**Prof. Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.**



**Ketua Program Studi  
Fakultas Farmasi**



**Muhammad Aswad., M.Si., Ph.D., Apt.**

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : SAKIYA SYAHRIR

Nomor Mahasiswa : P2500216030

Program studi : Farmasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, November 2020

Yang Menyatakan  
Serial  
SAKIYA SYAHRIR



## PRAKATA

*Alhamdulillah Rabbil'alamiin*, Segala puji ke hadirat Allahﷻ, karena atas rahmat dan ridha-Nya, penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai salah satu syarat memperoleh gelar magister di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Tak lupa pula shalawat dan taslim penulis haturkan kepada Rasulullah Muhammadﷺ, yang menjadi suri tauladan umat manusia hingga akhir zaman.

Banyak halangan, rintangan dan kendala yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini, namun Alhamdulillah dapat diselesaikan juga berkat bantuan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada ibu Prof. Dr. rer. nat. Marianti A. Manggau., M.Si., Apt dan Bapak Muh. Akbar Bahar, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt., selaku Komisi Penasihat yang telah banyak memberi masukan, arahan dan bimbingan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini. Terima kasih kepada anggota Komisi Penguji Ibu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt., Ibu Yulia Yusrini Djabir, M.Si., MBM.Sc, Ph.D., Apt. dan Bapak Firzan Nainu, M.Biomed.Sc., Ph.D., Apt. yang telah memberi masukan dalam penyusunan tesis ini. Terima kasih kepada Dekan, Wakil Dekan, Ketua Prodi Magister Farmasi dan staf Dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar.

Terima kasih juga penulis sampaikan kepada kedua orang tua tersayang (ayahanda Sudirman J.Rahimakumullah dan ibunda Elsyse K),

suami terkasih (Yasser) , adek-adekku serta ipar-iparku yang baik serta seluruh keluarga penulis yang memberikan dukungan dalam bentuk doa dan semangat selama penulis menjadi mahasiswi magister di Fakultas Farmasi ini. Terima kasih penulis sampaikan kepada rekan-rekan program studi S2 Farmasi Klinik Angkatan 2016 diantaranya Nurdaya, M.Si., Apt, Indah,M.Si., Apt, Yolandari, M.Si., Apt, Puji Kurniawati,S.Si., M.Si., dan para pejuang tesis (Dini, Uya, Fia, Icha), saudari-saudariku di Apotek Wahdah serta seluruh pihak yang membantu dan mendukung dalam menyelesaikan tesis ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu.

Semoga Allah *subhanahu wa ta'ala* memberikan balasan atas kebaikan yang telah Bapak/Ibu/Saudara/Saudari berikan dan semoga tesis ini bermanfaat untuk ilmu pengetahuan khususnya pada bidang Farmasi.

Makassar, November 2020

SAKIYA SYAHRIR

## ABSTRAK

**SAKIYA SYAHRIR.** *EFEKTIVITAS SARILUMAB SEBAGAI KANDIDAT OBAT COVID-19: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIK* (dibimbing oleh Marianti A. Manggau dan Muh. Akbar Bahar)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dan keamanan penggunaan Sarilumab pada pasien COVID-19 berdasarkan kajian sistematis dari berbagai artikel penelitian yang telah dipublikasikan.

Kajian sistematis ini disusun berdasarkan *guideline* PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Studi yang diterbitkan setelah Desember 2019 dari database Pubmed dan Embase ditelusuri secara sistematis. Kombinasi kata kunci seperti "COVID-19", "COVID-2019", "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2", "2019-nCoV", "SARS-CoV-2" yang dikombinasikan dengan sebuah *boolean operator* "AND" "Sarilumab" digunakan untuk mencari artikel.

Dari hasil penelusuran dan skrining artikel, diperoleh dua artikel yang memenuhi syarat kriteria inklusi yaitu satu artikel berupa laporan kasus dan satu artikel berupa seri kasus yang menunjukkan potensi sarilumab dalam pengobatan COVID-19. Pada artikel yang berupa seri kasus, dosis yang digunakan 400 mg secara intra vena bersama dengan hidroklorokuin 400 mg, azitromisin 500 mg, darunavir 800 mg, cobicistat 150 mg, dan enoxaparin 100 U/Kg. Sementara pada artikel laporan kasus, dosis sarilumab yang digunakan adalah 200 mg secara intra vena bersama dengan obat-obatan lain seperti darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide, hidroklorokuin, dan azitromisin. Namun, kombinasi hidroklorokuin dan azitromisin akhirnya dihentikan karena timbul perpanjangan interval QT dan adanya gejala bradikardia dengan *atrioventricular block*. Pada artikel seri kasus, jumlah pasien yang terlibat sebanyak 8 orang yaitu 6 laki-laki dan 2 wanita dengan kondisi akhir tujuh pasien keluar lebih cepat dari perawatan di rumah sakit (dalam waktu 14 hari) karena telah memperlihatkan hasil negatif pada tes molekuler dan satu pasien yang berusia 83 tahun meninggal pada hari ke-13 di rumah sakit. Pada laporan kasus, pasiennya hanya 1 orang laki-laki dengan kondisi akhir pasien sembuh (hasil tes *swab* negatif) dan kondisi klinik yang baik. Sebagai kesimpulan, sarilumab berpotensi memberikan perbaikan klinis terhadap pasien COVID-19. Akan tetapi, karena kedua artikel tersebut memiliki kualitas bukti ilmiah yang lemah maka belum bisa dijadikan dasar rujukan penggunaan sarilumab untuk pasien COVID-19 di klinik.

## ABSTRACT

**SAKIYA SYAHRIR. EFFECTIVENESS OF SARILUMAB AS A COVID-19 DRUG CANDIDATE: A SYSTEMATIC REVIEW** (supervised *Marianti A.Manggau dan Muh. Akbar Bahar*).

This study aimed to determine the effectiveness of sarilumab as a drug candidate for COVID-19 treatment by systematically reviewing all published articles on this topic

This systematic review was prepared based on the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guideline. Studies published after December 2019 from the Pubmed and Embase databases were systematically retrieved. Keywords such as "COVID-19", "COVID-2019", "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2", "2019-nCoV", "SARS-CoV-2" combined with a boolean operator "AND" "Sarilumab" were used to search for articles.

We obtained two eligible articles i.e. a case-report and a case-series. In the case-series article, the dose of sarilumad was 400 mg administered intravenously in combination with hydroxychloroquine 400 mg, azithromycin 500 mg, darunavir 800 mg, cobicistat 150 mg, and enoxaparin 100 U / Kg. Meanwhile in the case report article, the dose of sarilumab was 200 mg intravenously and co-administered with darunavir/cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide, hydroxychloroquine, and azithromycin. However, the combination of hydroxychloroquine and azithromycin was eventually discontinued due to prolonged QT interval and symptoms of bradycardia with atrioventricular block. In the case series article, the number of patients involved was 8 people (6 men and 2 women) with the final condition: 7 patients were discharged within 14 days with negative results on molecular tests and one patient (83 year old) died on day 13th in the hospital. In the case report, there was only one male patient who were recovered with good clinical condition. In conclusion, sarilumad seemed to be effectively treating patients with COVID-19. Yet, since both articles are classified as weak evidence in terms of validity, they still could not be used as references in applying the use of sarilumab in treating COVID-19 patients in clinical practice.

## DAFTAR ISI

PRAKATA	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. COVID-19	7
1. Defenisi	7
2. Etiologi	7
3. Simptom	10
4. Penularan	12
5. Penatalaksanaan Terapi	13
B. Sarilumab	14
C. Kajian Sistematis	18
D. Kerangka Teori	20

E. Kerangka Konsep	21
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Rancangan Penelitian	23
B. Waktu dan Lokasi Penelitian	23
C. Subjek Penelitian	24
D. Prosedur Penelitian	24
E. Alur Penelitian	29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil	30
B. Pembahasan	54
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan	58
B. Saran	58
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	64

## DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Perbedaan Systematic Review dan Traditional Review	19
2. Rumus mendapatkan nilai Kappa	26
3. Hasil penelusuran pustaka pada database Pubmed dan Embase	30
4. Karakteristik tiap studi terpilih dan hasil yang mereka laporkan	39
5. Daftar studi klinik Sarilumab yang masih sedang berlangsung	44

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Kemungkinan Mekanisme Infeksi SARS-COV-2.	9
2. Mekanisme Kerja Sarilumab dalam mengurangi keparahan COVID-19	17
3. <i>Flow Chart</i> Hasil Kajian Sistematis	37

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Tabel hasil telaah kritis artikel 1	64
2. Tabel hasil telaah kritis artikel 2	65
3. Perhitungan Persetujuan Kajian Sistematis	66

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Pada akhir tahun 2019, dunia dikejutkan dengan munculnya penyakit COVID-19 akibat serangan virus corona baru, yang kemudian dikenal sebagai 2019-nCoV atau SARSCoV-2. Penyakit ini pertama kali dilaporkan terjadi di kota Wuhan, China, dengan ciri awal berupa gangguan pernafasan (pneumonia). Pada 7 Januari 2020, peneliti berhasil mengisolasi virus corona jenis baru ini dan melalui teknologi *real-time reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) serta sekuensing generasi mutakhir, mereka juga berhasil memperjelas karakteristik virus tersebut. Oleh karena jumlah pasien terkonfirmasi positif COVID-19 semakin meningkat tajam, maka pada tanggal 30 Januari 2020 *World Health Organization* (WHO) mendeklarasikan penyebaran cepat infeksi COVID-19 ini sebagai kondisi pandemi. (Jiang, Fang et al., 2020)

Laporan WHO terbaru pada tanggal 6 juni 2020 menyebutkan bahwa terdapat 6.663.304 kasus COVID-19 yang mencakup kenaikan kasus baru 118.526 dan 392.802 kasus kematian di seluruh dunia. Di Indonesia, pada tanggal 6 juni 2020 kasusnya mencakup 30.514 kasus positif dengan kasus kematian 1.801 orang dan telah tersebar di 420 kabupaten kota di 34 provinsi. (WHO, 2020)

Sejak awal munculnya wabah ini, telah banyak obat-obat yang diusulkan untuk menjadi obat terapi COVID-19. Termasuk berbagai anti virus, seperti interferon, lopinafir/ritonafir, chloroquine phosphate, penghambat reseptor IL-6, ribavirin dan arbidol. Tiap negara memiliki pedoman pengobatan COVID-19 masing-masing. WHO sendiri merekomendasikan penatalaksanaan gejala yaitu dengan memberikan terapi sesuai kebutuhan pasien (misalnya jika pasien demam maka diberikan antipiretik dan terapi oksigen untuk kondisi gangguan pernafasan). WHO juga menyarankan agar berhati-hati dengan pasien anak-anak, wanita hamil dan pasien yang disertai komorbiditas. Untuk kasus yang berat, rekomendasi WHO mengisyaratkan penggunaan antimikroba bersamaan ventilasi mekanis sesuai dengan kondisi pasien. (Tobaiqy, M. et al, 2020)

Pandemi COVID-19 diperkirakan berlangsung lebih lama sehingga dapat menimbulkan ancaman kasus kematian yang semakin banyak dan kerusakan ekonomi secara global, jika tidak dilakukan upaya-upaya untuk mengendalikan dan memperbaikinya. Sementara untuk pengembangan dan pengujian obat baru untuk terapi COVID-19 memerlukan waktu yang sangat lama sehingga dikhawatirkan korban yang berjatuhan akan sangat banyak. Oleh karena itu diperlukan strategi yang lain salah satunya dengan *Drug Repurposing*. (Senanayake, Suranga L, 2020)

*Drug Repurposing* adalah sebuah strategi penemuan obat dengan menggunakan obat-obatan yang sudah ada, yang telah diuji aman pada

manusia, untuk digunakan kembali dengan indikasi yang lain. Strategi ini dapat mengurangi waktu dan investasi finansial, lebih rendah risiko kegagalannya dan memanfaatkan rantai pasokan farmasi yang tersedia agar bisa lebih cepat penyalurannya kepada pasien yang membutuhkan. Kandidat obat (baik yang diselidiki ataupun sudah disetujui) untuk upaya *repurposing* telah memiliki data keamanan dan profil toksisitas, serta sudah berhasil melewati uji klinis tahap I atau tahap II. Salah satu golongan obat yang menjadi kandidat *drug repurposing* untuk terapi COVID-19 adalah penghambat interleukin-6 (*IL-6 Inhibitor*) misalnya Sarilumab yang mungkin bermanfaat untuk meredam sindrom "Badai Sitokin" agar pasien COVID-19 tidak bertambah parah kondisi peradangannya. (Senger, Mario, 2020)

Dengan mempertimbangkan potensi peranan penting penghambat IL-6 dalam merespon peradangan yang parah pada paru-paru pasien COVID-19, FDA menyetujui *repurposing* beberapa penghambat IL-6 digunakan dalam uji klinik, misalnya Tocilizumab, Siltuximab dan Sarilumab (Kato, S., & Kurzrock, 2020)

Sarilumab adalah antibodi monoklonal penghambat reseptor IL-6 yang telah digunakan untuk mengobati rheumatoid arthritis. Sebagai penghambat IL-6, sarilumab diprediksi bisa mengatasi keparahan penyakit COVID-19 yang ditunjang oleh peningkatan faktor proinflamasi [IL-6, IL-1, IL-2, IL-7, IL-10, granulocyte-colony stimulating factor, interferon- $\gamma$ -

inducible protein 10, monocyte chemoattractant protein 1, macrophage inflammatory protein-1 alpha, and TNF- $\alpha$ ]. (Jiancheng Zhang, et.al, 2020)

Peranan penghambat IL-6 dalam pengobatan COVID-19 didukung oleh data awal dari sebuah studi di China yang menggunakan antibodi reseptor IL-6 lain yaitu tocilizumab. Penelitian tersebut melaporkan bahwa 21 pasien terinfeksi COVID-19 mengalami penurunan demam yang cepat dan 75% pasien (15 dari 20) mengalami penurunan kebutuhan oksigen tambahan beberapa hari setelah menerima tocilizumab. Berdasarkan hasil ini, Cina baru-baru ini memperbarui pedoman pengobatan COVID-19 dan menyetujui penggunaan penghambat IL-6 untuk mengobati pasien COVID-19 yang parah atau kritis. (Sanofi, 2020)

Oleh karena itu, untuk mendukung penggunaan sarilumab sebagai alternatif obat COVID-19 perlu dilakukan pengumpulan dan pengkajian secara sistematis (*systematic review*) seluruh bukti ilmiah terkait efektivitas sarilumab terhadap COVID-19 yang telah diterbitkan. Kajian sistematis adalah suatu metode penelitian untuk melakukan identifikasi, evaluasi dan interpretasi terhadap semua hasil penelitian yang relevan terkait pertanyaan penelitian tertentu, topik tertentu atau fenomena yang menarik perhatian (Siswanto, 2010).

Keuntungan Kajian sistematis yang diharapkan ialah dapat memberikan kesimpulan secara akurat dan andal, dapat meningkatkan pemanfaatan hasil penelitian, dapat dengan mudah menyampaikan informasi yang diperlukan kepada penyedia layanan kesehatan, peneliti

dan pembuat kebijakan, serta hasil temuannya dapat dengan segera diimplementasikan. Sementara kerugiannya ialah kemungkinan data yang diperoleh bersifat heterogen, lokasi dan pemilihan artikel penelitian yang kurang sesuai, adanya data yang tidak tersedia di artikel penelitian, serta kemungkinan adanya duplikasi artikel penelitian (Gopalakrishnan,S dan Ganeshkumar,P., 2013).

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk melakukan kajian sistematik/*systematic review* untuk mengetahui potensi Sarilumab sebagai kandidat obat COVID-19.

## **B. Rumusan Masalah**

Bagaimanakah efektivitas dan keamanan penggunaan Sarilumab pada pasien COVID-19 berdasarkan kajian sistematik dari berbagai artikel penelitian yang telah dilakukan.

## **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas dan keamanan penggunaan Sarilumab pada pasien COVID-19 berdasarkan kajian sistematik dari berbagai artikel penelitian yang telah dilakukan.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan informasi pengetahuan tentang obat yang potensial efektif dan aman pada penderita COVID-19.

**BAB II**  
**TINJAUAN PUSTAKA**  
**A. COVID-19**

**1. Defenisi**

Corona Virus Disease (COVID-19) adalah nama penyakit menular yang diberikan oleh WHO pada tanggal 11 Februari 2020 dan ditemukan pertama kali di daerah Wuhan (China) yang disebabkan oleh virus SARS-COV2 yang dapat memberikan efek yang sangat fatal bagi kehidupan manusia. Sebelumnya yaitu pada akhir Desember 2019, ditemukan pasien dengan diagnosa pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya. Pasien-pasien ditenggarai mengkonsumsi makanan laut dan hewan liar di daerah pasar kota Wuhan (Provinsi Hubei, China). (Rothan, Hussin A, and Siddappa N Byrareddy, 2020)

**2. Etiologi**

Penyebab COVID-19 adalah SARS-COV2, merupakan jenis virus Corona yang memiliki total 39 spesies merupakan family Coronaviridae, subordo Cornidovirineae and ordo Nidovirales dan dari Genus Beta-coronavirus. SARS-CoV-2 merupakan keluarga terbesar dari virus RNA dan genomnya berkisar dari 27 hingga 32 kilobase (~ 125 nm atau 0,125  $\mu$ m). Ini adalah virus RNA beruntai tunggal yang memiliki genom

RNA positive-sense juga dikenal sebagai (+ ssRNA) dengan struktur topi 5' dan sebuah ekor 3'-poly. (Vellingiri, Balachandar, 2020)

Corona dalam bahasa latin berarti mahkota. Dinamakan demikian karena bentuknya yang bulat berkapsul, tidak bersegmen dan dikelilingi protein disekitarnya yang terlihat seperti mahkota. Virus corona tersusun dari RNA (Asam Ribonukleat) yang membawa materi genetik. Virus corona hidup di dalam sel tubuh makhluk hidup dengan cara menempelkan membran tubuhnya ke dinding sel inang lalu menyuntikkan RNA ke dalam sel inang dan bereplikasi di dalam nya. (Ibadurrahman, Muhammad Alief., 2020)

Setelah SARS-CoV-2 memasuki sel manusia, virion melepaskan RNA-nya di sitoplasma. Melalui proses eksositosis, proses terjemahan dan replikasi virion baru terjadi untuk kemudian dilepaskan dari sel. Dalam patologi COVID-19, telah dilaporkan adanya respons imun dalam beberapa kasus yang dapat meledak dan merusak. Badai sitokin, atau Pelepasan Sitokin Sindroma (CRS) dalam darah perifer diamati pada beberapa orang subjek selama minggu kedua infeksi COVID-19. Kira-kira 8 hari setelah awal gejala, badai sitokin akut dikaitkan dengan kondisi pasien yang membutuhkan perawatan ICU dan alat bantu ventilasi. Faktor inflamasi meningkat selama badai ini terjadi termasuk IL-6 (interleukin 6), IFN $\gamma$  (interferon  $\gamma$ ), TNF $\alpha$  (Tumor faktor nekrosis  $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-8, MCP-1 (kemokin CCL2 ligan 2), IP-10 (CXCL10) dalam darah tepi serta faktor antiinflamasi seperti IL-1RA

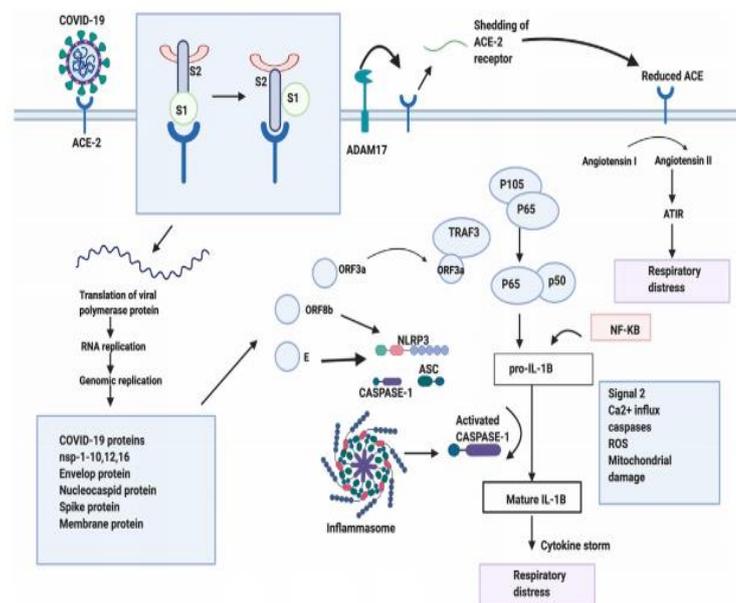
dan IL-10. Peningkatan IL-6 serum berkorelasi dengan gangguan pernapasan akut sindroma (ARDS) dan kegagalan banyak organ.

(Vellas.C., et all, 2020)

SARS-CoV-2 seperti beta-coronavirus lainnya mengalami beberapa langkah untuk masuk dan memengaruhi sel inang. SARS-CoV2 mengikat pada reseptor ACE2 yang terdapat dalam epitel pernapasan dan alveolus paru-paru (Vellingiri, Balachandar, 2020)

6

B. Vellingiri et al. / Science of the Total Environment 725 (2020) 138277



Gambar 1. Pada gambar tersebut memperlihatkan kemungkinan mekanisme infeksi SARS-COV-2. Penggambaran pengikatan SARS-COV-2 ke reseptornya ACE-2. Subunit S1 dan S2 kemudian dibelah diikuti oleh pelepasan ACE-2 oleh ADAM 17. Hal ini menghasilkan peningkatan jumlah Angiotensin II yang menyebabkan gangguan pernapasan. Setelah mengikat, virus bergabung dengan membran dan masuk sel, diikuti translasi, dan replikasi protein. ORF3a, ORF8b, protein E dan jalur NF-KB mengaktifkan jalur inflammasome melalui berbagai cara, memimpin untuk aktivasi sitokin. Ini menghasilkan badai sitokin, yang selanjutnya menyebabkan gangguan pernapasan.

### 3. Simptom

Gejala COVID-19 biasanya muncul setelah 5 hari, dengan periode inkubasi sekitar 14 hari. Gejala paling umum pada awal penyakit COVID-19 adalah demam, batuk, dan kelelahan, sementara gejala lainnya termasuk batuk berdahak, sakit kepala, hemoptisis, diare, dyspnoea, dan limfopenia. Dari penampakan CT Scan bagian dada biasanya memperlihatkan pneumonia. Ada juga yang mengalami RNAemia, sindrom gangguan pernapasan akut, cedera jantung akut, bahkan kematian. (Rothan, Hussin A, and Siddappa N Byrareddy, 2020)

Sangat sistemiknya pengaruh Sars-COV-2 adalah karena virus ini sangat mirip dengan virus SARS dan MERS yang dapat menghindari deteksi imun dan meredamnya. Meskipun mekanisme Sars-COV-2 mempengaruhi system immune, tapi mekanismenya sepenuhnya belum terlalu jelas. Selama proses infeksi, inang akan mencoba memunculkan reaksi kekebalan terhadap virus. Dalam hal ini CD4+ dan CD8+ memegang peranan yang signifikan untuk memerangi pathogen dan meningkatkan resiko autoimunitas dan inflamasi. Sel T CD4 + mempercepat produksi antibodi spesifik virus dengan mengaktifkan sel B yang bergantung pada sel T. Namun, Sel T CD8 + bersifat sitotoksik dan membunuh sel yang terinfeksi virus. Sel T CD8 + menyumbang sekitar 80% dari total sel-sel inflamasi dalam interstitium paru pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV dan memainkan peran penting dalam membersihkan

coronavirus dalam sel yang terinfeksi yang menginduksi kerusakan kekebalan tubuh. (Vellingiri, Balachandar, 2020)

Manifestasi klinis COVID-19 bervariasi mulai dari gejala mirip influenza ringan hingga sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), kegagalan multiorgan, dan akhirnya kematian. Karena saat ini tidak ada pengobatan yang efektif untuk infeksi SARS-CoV-2, penanganan terhadap pasien COVID-19 yang mengalami Pneumonia terbatas pada terapi oksigen invasif atau non-invasif dan untuk obat antiviral empiris. COVID-19 yang parah ditandai dengan peningkatan kadar proinflamasi plasma secara signifikan sitokin interleukin (IL) -1, IL-6, nekrosis tumor faktor  $\alpha$  dan faktor perangsang koloni makrofag granulosit (GM-CSF) yang menunjukkan bahwa hiperinflamasi mungkin merupakan pemicu utama ARDS terkait SARS-CoV-2 . Secara khusus, peningkatan kadar IL-6 serum dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk pada pasien dengan ancaman kematian hampir 20% pada 14 hari. IL-6 adalah sitokin dengan aktivitas pleiotropik yang terlibat dalam hematopoiesis fisiologis, respon imun terhadap patogen dan gangguan inflamasi yang sangat mirip dengan kondisi pasien COVID-19 yang parah, (Della-Torre, Emanuel et al, 2020)

Pada awal munculnya penyakit, manifestasi utama COVID19 adalah berupa kelelahan, demam, batuk kering, mialgia dan dispnea, dengan gejala yang lebih ringan, gejala umum hidung tersumbat, sakit kepala, pilek, sakit tenggorokan, muntah dan diare. Pasien yang parah sering mengalami dispnea dan / atau hipoksemia 1 minggu setelah onset,

setelah itu syok septik, ARDS, asidosis metabolik yang sulit ditangani, dan disfungsi koagulasi yang berkembang dengan cepat. Terkadang pasien yang parah dan kritis biasanya datang dengan demam rendah, kelelahan ringan dan tidak ada pneumonia. Kasus asimtomatik atau ringan ini juga bisa menyebabkan penyebaran virus SARS-CoV-2 di antara manusia. (Li, Heng et al, 2020).

#### **4. Penularan**

Virus Corona dapat masuk ke dalam tubuh melalui reseptor yang bernama angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) pada sel saluran napas atas, seperti hidung dan tenggorokan, saluran pernapasan, saluran pencernaan dan mata. Apabila daya tahan tubuh kita baik, virus ini akan hancur dan tidak dapat menyebar di dalam tubuh. (Ibadurrahman, Muhammad Alief, 2020).

Penularan dari orang ke orang terjadi terutama melalui kontak langsung atau melalui tetesan yang disebarkan oleh batuk atau bersin dari orang yang terinfeksi. Dalam sebuah penelitian kecil yang dilakukan pada perempuan pada trimester ketiga yang dipastikan terinfeksi pada coronavirus, tidak ada bukti bahwa ada transmisi dari ibu ke anak. Hal ini penting karena ibu hamil relative lebih rentan terhadap infeksi pernapasan dan radang paru-paru yang parah. (Rothan, Hussin A, and Siddappa N Byrareddy, 2020)

## **5. PENATALAKSANAAN TERAPI**

Terapi dan monitoring

### 1. Isolasi pada semua kasus

Sesuai dengan gejala klinis yang muncul, baik ringan maupun sedang.

### 2. Implementasi pencegahan dan pengendalian infeksi (PPI)

### 3. Serial foto toraks untuk menilai perkembangan penyakit

### 4. Suplementasi oksigen

### 5. Kenali kegagalan napas hipoksemia berat

### 6. Terapi cairan

### 7. Pemberian antibiotik empiric

### 8. Terapi simptomatik

Terapi simptomatik diberikan seperti antipiretik, obat batuk dan lainnya jika memang diperlukan.<sup>2</sup>

### 9. Pemberian kortikosteroid sistemik tidak rutin diberikan pada tatalaksana pneumonia viral atau ARDS selain ada indikasi lain.

### 10. Observasi ketat

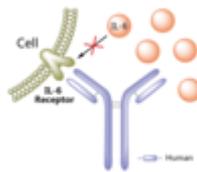
### 11. Pahami komorbid pasien. (PDPI, 2020)

## **Tatalaksana spesifik untuk COVID-19**

Saat ini belum ada penelitian atau bukti tatalaksana yang spesifik pada COVID-19. Belum ada tatalaksana antiviral untuk infeksi Coronavirus yang terbukti efektif. Tatalaksana yang belum teruji / terlisensi hanya boleh diberikan dalam situasi uji klinis yang disetujui oleh komite etik atau

melalui Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions Framework (MEURI), dengan pemantauan ketat. Selain itu, saat ini belum ada vaksin untuk mencegah pneumonia COVID-19 ini. (PDPI, 2020)

## B. SARILUMAB



Sarilumab adalah antibodi monoklonal imunoglobulin G1 kappa manusia rekombinan (IgG1k) yang secara spesifik mengikat reseptor sitokin interleukin-6 yang larut dan terikat membran (IL-6R $\alpha$ ), sehingga menghambat pensinyalan yang dimediasi IL-6 melalui reseptor ini. Sarilumab terikat membran dan larut dengan afinitas tinggi, sehingga memblokir pensinyalan cis dan trans yang dimediasi IL-6. (Genovese, Mark C et al, 2015, Burmester, Gerd R et al, 2017)

Indikasi sarilumab diberikan untuk pengobatan rheumatoid arthritis. (Piper, Brian J et al, 2019). Meskipun 81% pasien SARS-CoV-2 menampakkan gejala ringan, terdapat sekitar 14% yang mengalami pneumonia parah yang membutuhkan rawat inap dan 5% sisanya perlu dirawat di Unit Perawatan Intensif (ICU). Secara khusus, penghambatan langsung IL-6 (yaitu Siltuximab) atau blokade reseptornya (yaitu Tocilizumab atau Sarilumab) telah atau sedang saat ini diuji dalam represi

pro-inflamasi yang berlebihan akibat efek serangan SARS-CoV-2 yang menimbulkan pneumonia di paru-paru. Penggunaan Sarilumab secara intravena untuk pengobatan Pneumonia SARS-CoV-2 yang parah pertama kali dipilih dengan alasan analogi yang sama dengan Tocilizumab dalam pengobatan sindrom hiperinflamasi yang diinduksi Car-T yang membutuhkan efek awal yang cepat. (Gremese, Elisa et al, 2020)

Karena kurangnya data klinis, pedoman pengobatan COVID-19 National Institutes of Health (NIH) tidak memberikan rekomendasi untuk penggunaan atau menentang penggunaan penghambat reseptor IL-6, seperti sarilumab. Berdasarkan data awal dari studi tentang antibodi reseptor IL-6 lainnya, studi telah mulai mengevaluasi penggunaan sarilumab untuk COVID-19 dengan penggunaan dosis 200 mg digunakan untuk pasien rawat inap yang parah. Namun, dosis 400 mg masih dipelajari pada pasien rawat inap yang sedang kritis. Indikasi off label sarilumab adalah untuk pada terapi COVID-19. (Sarilumab drug Monograf, 2020)

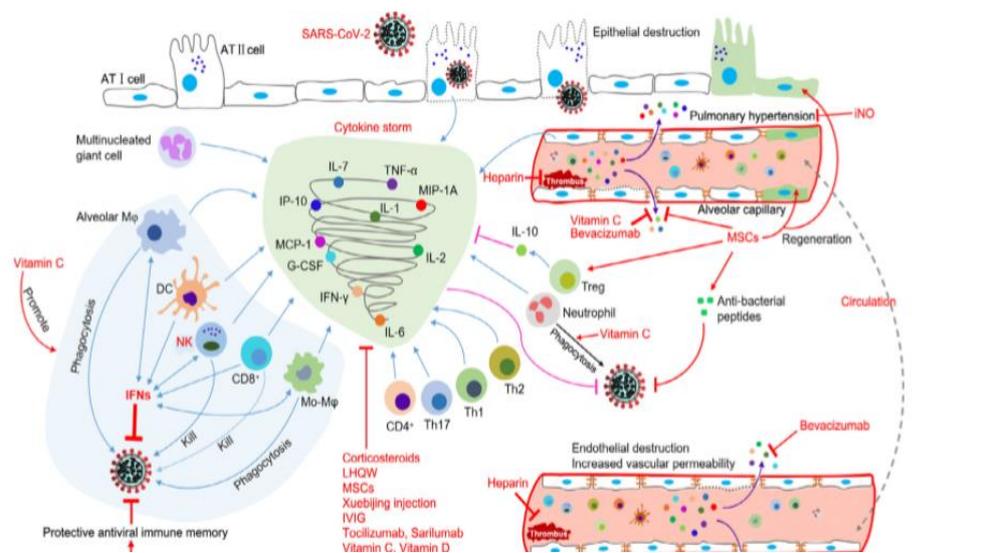
Sebanyak 185 obat diketahui berinteraksi dengan sarilumab. 40 interaksi obat utama, 138 interaksi obat sedang, dan 7 interaksi obat minor. Data manusia yang terbatas dengan obat ini pada wanita hamil tidak cukup untuk menginformasikan risiko terkait obat untuk cacat lahir utama dan keguguran. Antibodi monoklonal secara aktif diangkut melintasi plasenta selama trimester ketiga kehamilan dan dapat memengaruhi respons imun pada bayi yang terpapar dalam rahim. (Drugs Bank, 2020)

Sarilumab dikontraindikasikan pada kasus Infeksi berat yang sedang aktif, termasuk infeksi lokal. Sarilumab harus diberikan hati-hati pada pasien dengan infeksi kronis atau berulang, infeksi oportunistik, riwayat pajanan terhadap TB laten atau aktif, kondisi yang mendasari predisposisi infeksi, ulserasi divertikulitis atau gastrointestinal, yang secara signifikan mengganggu sistem kekebalan tubuh. Pasien yang tinggal di satu daerah atau bepergian ke daerah dengan TB endemik atau mikosis endemic harus hati-hati menggunakan Sarilumab. Obat ini juga kontraindikasi pada pasien dengan gangguan hati, hamil dan menyusui. Sarilumab juga berinteraksi dengan warfarin atau teofilin yaitu dapat mengubah konsentrasi serum substrat CYP3A4 dengan indeks terapi yang sempit. Sarilumab juga dapat mengurangi kemanjuran terapi kontrasepsi oral, dan statin (misalnya Atorvastatin, lovastatin, simvastatin). Penggunaan Sarilumab bersamaan dengan NSAID atau kortikosteroid dapat meningkatkan risiko perforasi gastrointestinal. (MIMS, 2020)

Sarilumab memiliki data farmakokinetik untuk penyerapannya mencapai 80% dalam hal ketersediaan hayati. Waktu untuk mencapai puncak konsentrasi plasma sekitar dua hingga empat hari. Distribusinya dapat melintasi plasenta. Sedangkan dalam proses ekskresinya mengalami eliminasi biphasic (paralel linear dan non-linear) dari sirkulasi. Eliminasinya bersifat linear parallel dengan paruh awal mencapai 8-10 hari. Sarilumab memiliki waktu paruh efektif 21 hari. Penyimpanan

Sarilumab harus berada di tempat yang terlindung cahaya dan suhunya diatur sekitar 2-8 ° C. (MIMS, 2020)

Pada tanggal 16 Maret 2020 Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi mengumumkan bahwa telah mulai melakukan uji klinis fase II/ III di AS untuk menilai efek terapeutik Sarilumab pada pasien dengan infeksi COVID-19 yang parah. (Jiancheng Zhang, et.al, 2020)



Gambar 2. Mekanisme Kerja Sarilumab dalam mengurangi keparahan COVID-19. Dari gambar tersebut terlihat terjadinya serangan virus SARS-CoV-2 sehingga badai sitokin mungkin terjadi dimana tubuh inang memproses pertahanan immune terhadap virus. “Badai sitokin” mungkin dimulai dengan proses sekresi sitokin yang meradang dan masuk ke dalam jaringan paru-paru dan pembuluh darah paru dari sel epitel alveolar yang terinfeksi virus, sel endotel vaskular paru, makrofag alveolar, sel raksasa berinti, dan sel imun infiltrasi lainnya, yang sebagian besar berfungsi untuk membatasi replikasi dan penyebaran virus dan untuk menginduksi respon imun hilir melalui sirkulasi darah. Setelah rekrutmen dan aktivasi oleh sitokin primer, sel imun sistemik (neutrofil, DC, Mo-Mφ, sel NK, sel T CD4 +, sel T CD8 +, sel Th1, sel Th2, dan sel Th17, dll.) selanjutnya mensekresi sitokin proinflamasi dan mempromosikan penurunan proses inflamasi untuk menghilangkan virus dan sel yang terinfeksi virus. Kortikosteroid, LHQW, Xuebijing, IVIG, tocilizumab, **sarilumab**, baricitinib, vitamin D, CQ, dan HCQ juga dapat mengurangi peradangan. (Jiancheng Zhanga, 2020)

### **C. Kajian Sistematis**

Kajian sistematis dapat didefinisikan sebagai cara untuk mengumpulkan dan mensintesa penelitian-penelitian sebelumnya. Dengan mengintegrasikan banyak temuan dan perspektif penelitian, kajian sistematis dapat memberikan jawaban yang lebih memuaskan dibandingkan penelitian tunggal. Selain itu kajian sistematis juga dapat menunjukkan bukti pada tingkat Meta dan daerah penelitian yang lebih luas. (Snyder, Hannah, 2019).

Kajian sistematis akan sangat bermanfaat untuk melakukan sintesis dari berbagai hasil penelitian yang relevan, sehingga fakta yang disajikan kepada penentu kebijakan menjadi lebih komprehensif dan berimbang (Siswanto, 2010).

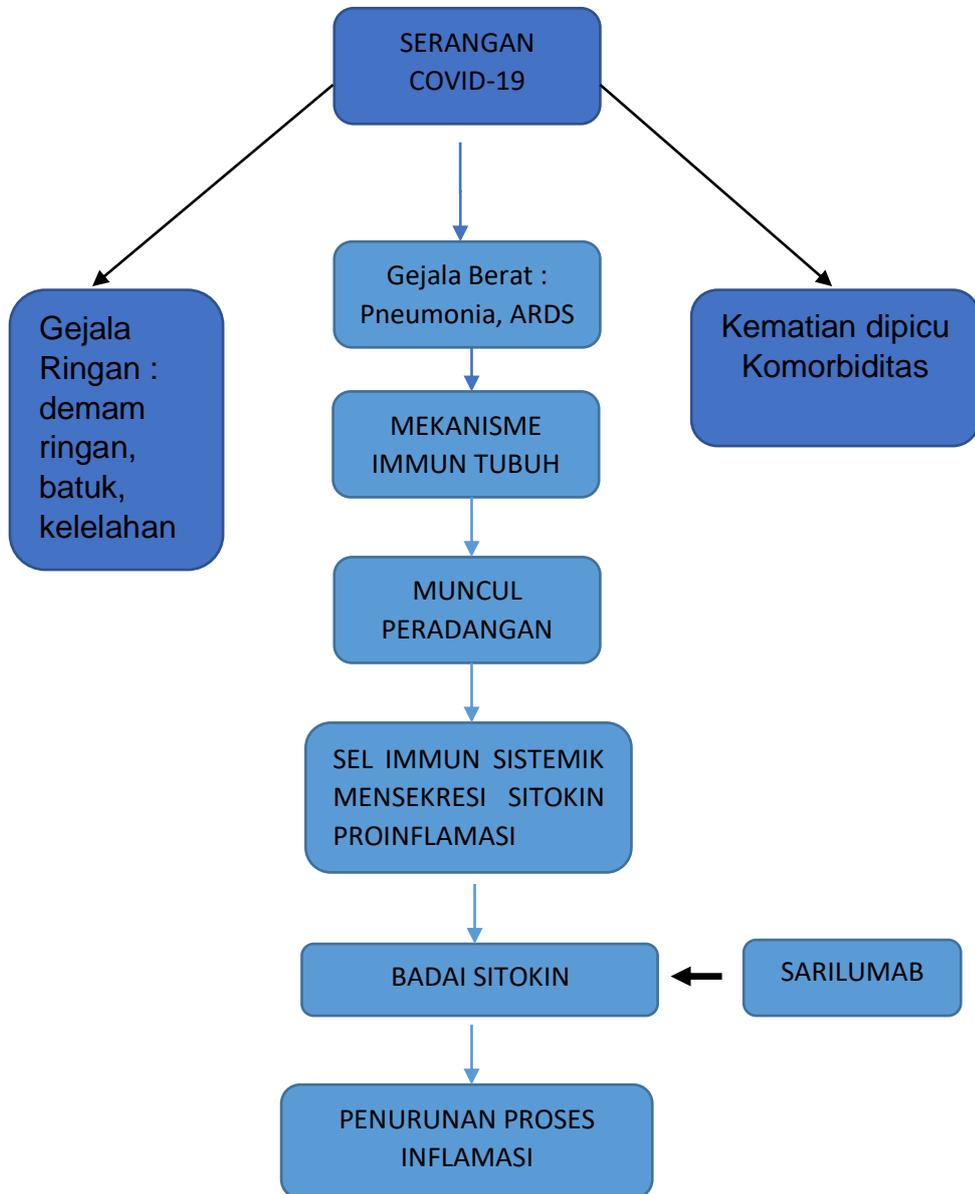
Pada prinsipnya kajian sistematis adalah metode penelitian yang merangkum hasil-hasil penelitian primer untuk menyajikan fakta yang lebih komprehensif dan berimbang. Kajian sistematis dapat dibedakan atas 2 (dua) jenis yaitu: Tinjauan yang tidak sistematis (*traditional review*) dan Tinjauan yang sistematis (*Systematic Review*). (Siswanto, 2010)

Perbedaan mendasar dari keduanya dapat dilihat pada tabel 1 dibawah ini:

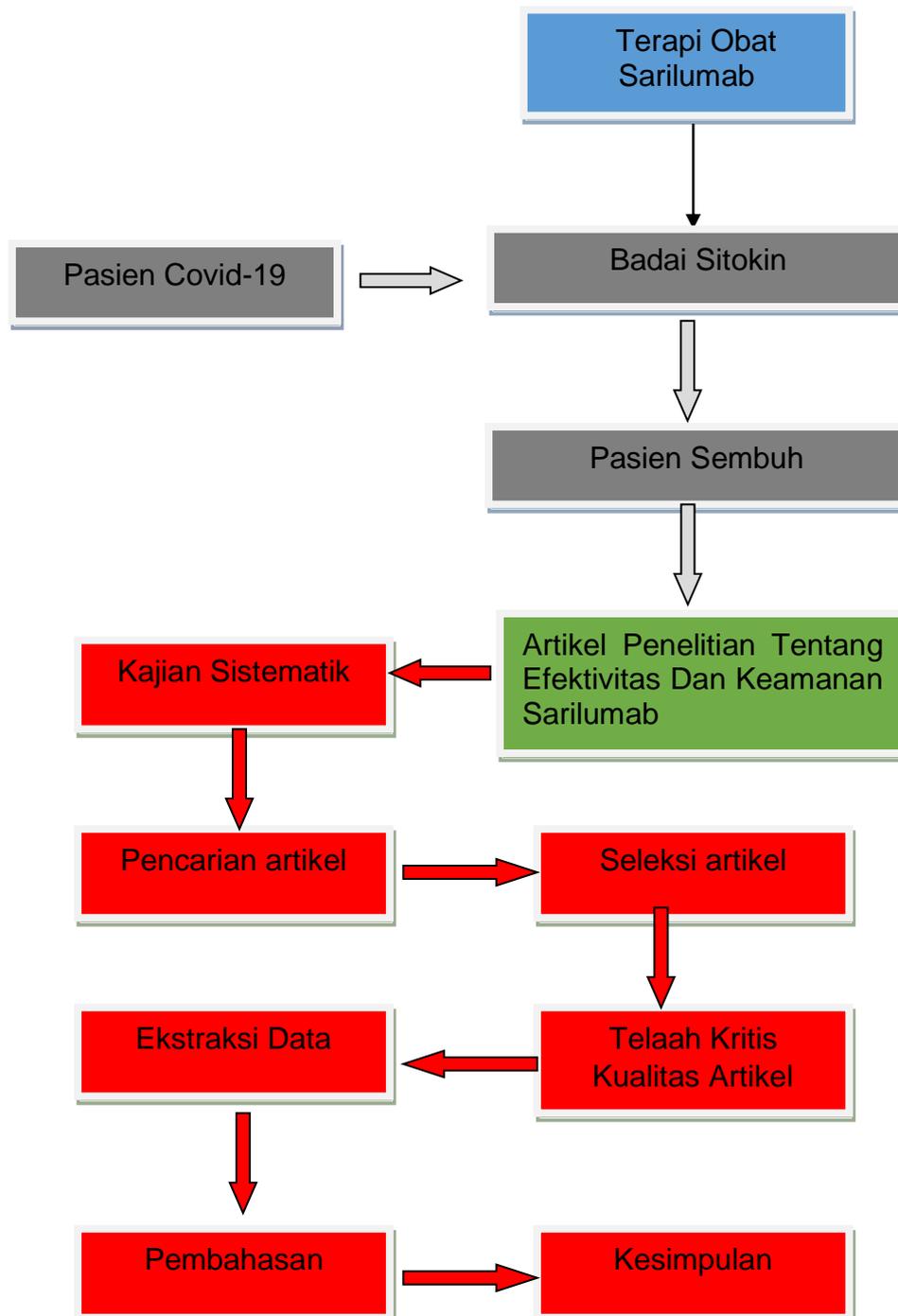
Tabel 1. Perbedaan *Systematic Review* dan *Traditional Review*

<b>No.</b>	<b><i>Systematic Review</i></b>	<b><i>Traditional Review</i></b>
1.	Menggunakan pendekatan metodologi ilmiah untuk merangkum hasil penelitian.	Tidak menggunakan pendekatan metodologi ilmiah (tergantung keinginan sendiri)
2.	Melibatkan tim penulis	Dikerjakan oleh seseorang peneliti (penulis), biasanya oleh seorang ahli
3.	Menggunakan protokol penelitian	Tidak menggunakan protokol penelitian
4.	Pencarian hasil penelitian dan artikel dikerjakan secara sistematis	Pencarian bukti-bukti dan artikel tidak dikerjakan secara sistematis
5.	Ada kriteria yang jelas untuk artikel yang ingin dimasukkan	Tidak ada kriteria yang jelas untuk artikel yang akan dimasukkan
6.	Meminimalisir bias	Mengandung bias
7.	Bisa direplikasi	Tidak bisa direplikasi
8.	Sintesis hasil: Bisa dengan meta-analisis atau naratif (meta-sintesis)	sintesis secara naratif.

#### D. Kerangka Teori



## F. Kerangka Konsep



**Keterangan :**



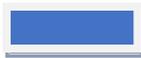
Variabel antara



Variabel tergantung



Variabel kendali



Variabel bebas



Hubungan variable antara



Hubungan variabel kendali



Hubungan variabel bebas