

Efektivitas Terapi Tocilizumab Terhadap Mortalitas Pasien COVID-19 Derajat Berat di Rumah Sakit “X” Surabaya: Studi Observasional

Effectiveness of Tocilizumab Therapy on Mortality Severe COVID-19 Patients at "X" Hospital Surabaya: Observational Study

Vania Denise Djunaidy^{a)}, Ida Ayu Andri Parwitha^{a)}, Intan Sari Yati Dinilah^{a)}, Galuh Nawang Prawesti^{a)}, Nika Lestyningtyas^{b)}

^{a)} Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Indonesia

^{b)} Instalasi Farmasi Rumah Sakit Gotong Royong Surabaya, Indonesia

Article info:

Received Date : 14/02/2024

Revised Date : 16/04/2024

Accepted Date : 17/04/2024

Keywords:

Tocilizumab
COVID-19 Derajat Berat
Mortalitas
Efektivitas

Corresponding Authors*:

Vania Denise Djunaidy

Fakultas Farmasi

Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

Jl. Raya Kalisari Selatan No. 1, Surabaya

e-mail: vania.denise@ukwms.ac.id

Abstrak

Tocilizumab merupakan agen inhibitor IL-6 yang direkomendasikan untuk terapi pasien COVID-19 derajat berat hingga kritis. Beberapa penelitian menunjukkan hasil yang bervariasi terkait waktu pemberian Tocilizumab yang optimal. Peningkatan kadar sitokin yang terjadi pada fase awal COVID-19 memunculkan hipotesis bahwa pemberian Tocilizumab lebih awal dapat menurunkan resiko mortalitas pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian Tocilizumab dalam waktu 72 jam setelah dirawat di rumah sakit dalam menurunkan angka mortalitas pasien COVID-19 derajat berat yang dirawat di rumah sakit X di Surabaya. Desain penelitian yang digunakan adalah observasional retrospektif pada pasien COVID-19 derajat berat. Subyek dipilih dengan menyamakan karakteristik demografi menggunakan metode *propensity score matching* untuk kelompok kontrol. Analisis hasil luaran mortalitas dianalisis menggunakan *multivariable logistic regression*. Sebanyak 98 pasien COVID-19 derajat berat diikutsertakan dalam penelitian, 49 subyek (50%) mendapatkan terapi Tocilizumab dan 49 subyek tidak mendapatkan Tocilizumab. Dari 49 subyek yang mendapat terapi Tocilizumab, sebanyak 30 subyek mendapatkan terapi Tocilizumab dalam waktu 72 jam setelah masuk rumah sakit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian Tocilizumab dapat menurunkan angka mortalitas yang tidak signifikan (aOR: 0,79; 95% CI: 0,305-2,049; p: 0,629). Meskipun demikian, penurunan angka mortalitas yang lebih besar teramati pada subyek yang mendapatkan Tocilizumab lebih awal (aOR: 0,77; 95% CI: 0,42-1,85). Kesimpulan pada penelitian ini adalah pemberian Tocilizumab dalam waktu 72 jam pada pasien COVID-19 derajat berat dapat menurunkan resiko mortalitas yang tidak signifikan.

Abstract

Tocilizumab, an IL-6 inhibitor, is recommended for the therapy of severe to critical COVID-19 patients. Studies have shown varied outcomes regarding the optimal timing of Tocilizumab administration. The hypothesis that early Tocilizumab administration may reduce patient mortality risk arises from the increased cytokine levels in the early phase of COVID-19. This study employs a retrospective observational design on severe COVID-19 patients. The aims of this study is to assess the effectiveness of administering Tocilizumab within 72 hours of hospital admission in reducing mortality rates among severe COVID-19 patients at Hospital X in Surabaya. Subjects were selected by matching demographic characteristics using propensity score matching for the

control group. An analysis of mortality outcomes was conducted using multivariable logistic regression. A total of 98 severe COVID-19 patients were included, with 49 subjects (50%) receiving Tocilizumab therapy and 49 patients not receiving Tocilizumab. Among the 49 subjects receiving Tocilizumab, 30 subjects received therapy within 72 hours of hospital admission. The research findings indicate that Tocilizumab administration may reduce mortality rates insignificantly (aOR : 0.79 ; 95% CI : 0.305-2.049 ; p : 0.629). A greater reduction in mortality rates was observed in subjects receiving Tocilizumab earlier (aOR : 0.77 ; 95% CI : 0.42-1.85). Tocilizumab administration within 72 hours for severe COVID-19 patients may reduce mortality risk insignificantly.

PENDAHULUAN

COVID-19 merupakan suatu isu kesehatan global yang menyita perhatian dunia secara internasional sejak Desember 2019. Sejak dinyatakan sebagai kejadian pandemi pada Maret 2020, tidak kurang dari 500 juta kasus terjadi di Indonesia dengan tingkat keparahan yang bervariasi, mulai dari asimtomatik hingga berat disertai dengan gagal nafas yang berakibat pada kematian (Widysanto, *et al.*, 2021). Pada kasus COVID-19 yang berat, pasien dapat mengalami peningkatan kadar kemokin dan sitokin proinflamasi yang kemudian mengakibatkan adanya inflamasi dan kerusakan jaringan paru. Kenaikan sitokin tersebut umumnya terjadi setelah 10 hari munculnya gejala COVID-19 (Darif, *et al.*, 2021). Beberapa sitokin proinflamasi, antara lain interleukin-6 (IL-6), *C-reactive protein* (CRP), dan ferritin telah digunakan sebagai prediktor mortalitas kasus COVID-19 (Kewan, *et al.*, 2020). Secara spesifik, kadar IL-6 pada pasien COVID-19 juga disebut berkorelasi erat dengan jumlah virus, tingkat keparahan penyakit, dan prognosis penyakit (Huang & Jordan, 2020). Dalam suatu studi yang melibatkan 99 pasien COVID-19, sebanyak 17% dari pasien mengalami *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan sekitar 11% di antaranya mengalami kematian disertai dengan peningkatan kadar IL-6 (Tleyjeh, *et al.*, 2021). Tingkat kematian pada pasien dengan peningkatan kadar IL-6 lebih tinggi (5%) bila dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar IL-6 normal (0,16%) (Doyle, Bentley and Dodds, 2022).

Berdasarkan pedoman penatalaksanaan COVID-19 di Indonesia, salah satu terapi yang direkomendasikan adalah Tocilizumab dengan dosis 8 mg/kgBB berupa dosis tunggal atau dapat diberikan satu kali dosis tambahan apabila belum terjadi perbaikan gejala (Kemenkes RI, 2021). Tocilizumab merupakan antibodi monoklonal terhadap IL-6 (anti IL-6) yang menghambat ikatan antara IL-6 dengan reseptornya. Beberapa *systematic reviews* dan meta analisis menunjukkan hasil yang tidak konsisten terhadap manfaat

Tocilizumab sebagai terapi COVID-19 (Nugroho, *et al.*, 2021). Berdasarkan hasil penelitian oleh Guaraldi, *et al.* (2020), penggunaan Tocilizumab baik secara subkutan maupun intravena pada pasien COVID-19 berat berhubungan dengan penurunan kebutuhan penggunaan ventilator dan penurunan mortalitas (HR 0,61, 95% CI 0,40-0,92; p=0,020) (Guaraldi, *et al.*, 2020). Hal serupa juga didapatkan dari penelitian oleh Gupta, Marzook and Ahmed (2021) yang menyatakan bahwa risiko mortalitas pada kelompok pasien yang mendapatkan Tocilizumab pada 2 hari pertama perawatan di rumah sakit lebih rendah dibandingkan pasien yang di awal terapinya tidak mendapatkan Tocilizumab (HR, 0,71 ; 95% CI, 0,56-0,92) (Gupta, Marzook and Ahmed, 2021). Sementara itu, penelitian lain yang dilakukan oleh Rosas, *et al.* (2021) menunjukkan hasil yang berbeda di mana penggunaan Tocilizumab pada pasien COVID-19 berat tidak memberikan status klinis yang lebih baik atau tingkat kematian yang lebih rendah dibandingkan dengan plasebo selama 28 hari (Rosas, *et al.*, 2021).

Rekomendasi pedoman penatalaksanaan COVID-19 masih akan terus mengalami perubahan secara dinamis seiring dengan hasil uji klinis yang masih berlangsung. Pelaksanaan uji klinis, baik secara *randomized controlled trial* maupun observasional dapat memberikan kontribusi yang penting terkait rekomendasi penggunaan Tocilizumab dalam tata laksana COVID-19. Di Indonesia, data uji klinis Tocilizumab mengenai pengaruhnya terhadap mortalitas pada pasien COVID-19 masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian Tocilizumab dalam waktu 72 jam setelah dirawat di rumah sakit dalam menurunkan angka mortalitas pasien COVID-19 derajat berat yang dirawat di rumah sakit X di Surabaya.

METODE

Desain penelitian ini adalah observasional retrospektif menggunakan data rekam medis pasien yang telah distetujui oleh komite etik dari

Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya Nomor 0013/WM12/KEPK/MHS/T/2023. Penelitian dilaksanakan di salah satu rumah sakit swasta tipe C di Surabaya dengan 100-bed di mana pada periode tersebut lebih dari 50% kapasitas tempat tidur digunakan untuk ruang perawatan pasien COVID-19. Data rekam medis pasien dianalisis secara retrospektif dari Januari hingga Desember 2021. Subyek yang diinklusi dalam penelitian berusia ≥ 18 tahun dengan hasil pemeriksaan antigen nasofaring atau *polymerase chain reaction test* (RT-PCR) menunjukkan hasil positif, terdapat informasi minimal data klinis (SpO₂, IL-6, dan CRP), data demografi (usia, jenis kelamin, penyakit komorbid, terapi standar selain Tocilizumab) dan tidak menggunakan ventilator mekanis invasif selama masa rawat inap. Kriteria subyek pada kelompok paparan adalah mendapatkan terapi Tocilizumab 8mg/kgBB (maksimal 800 mg) melalui rute intravena dengan standar terapi. Berdasarkan pedoman tata laksana COVID-19 yang diimplementasikan di rumah sakit di Indonesia, standar terapi yang dimaksud adalah antivirus, antibiotik, mukolitik, dan multivitamin. Kelompok kontrol merupakan subyek yang tidak mendapatkan Tocilizumab selama rawat inap. Subyek pada kelompok kontrol dipilih menggunakan metode *propensity score matching* rasio 1:1 berdasarkan karakteristik demografi pasien (usia, jenis kelamin, penggunaan deksametason, dan penyakit komorbid). Apabila selama masa rawat inap, pasien dirujuk ke rumah sakit lain maka akan dieksklusi dari penelitian. Pengumpulan data dilakukan dengan teknik total *sampling*. Seluruh analisa data menggunakan aplikasi SPSS ver 26. Data demografi dan laboratorium pasien ditampilkan dalam median (IQR) untuk variabel kontinu dan variabel kategorik dalam frekuensi (%). Perbedaan demografi serta laboratorium subyek pada kelompok paparan dan kontrol dibandingkan dengan menggunakan *Mann-Whitney test* atau *Student's t-test* untuk variabel kontinu dan Fisher's *exact* atau Pearson's *test* untuk variabel kategorik. Analisis luaran klinis mortalitas dilakukan dengan menggunakan *multivariable logistic regression model* dan dinyatakan dalam *adjusted odd ratio* (aOR).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Demografi Subyek

Tercatat sebanyak 1083 subyek dengan diagnosis COVID-19 dirawat di rumah sakit selama periode 2021. Hanya terdapat 120 subyek yang memenuhi kriteria inklusi dikarenakan pada periode tersebut pemeriksaan IL-6 penggunaannya masih sangat terbatas. Seluruh subyek yang mendapatkan terapi Tocilizumab digunakan dalam

penelitian ini dan masuk dalam kelompok paparan. Total terdapat 49 subyek pada kelompok paparan dan 49 subyek pada kelompok kontrol berdasarkan hasil *propensity score matching* (Gambar 1). Setelah proses *propensity score matching* untuk meminimalkan terjadinya *selection bias* tidak ditemukan perbedaan *baseline* yang signifikan antara variabel: usia, jenis kelamin, penyakit komorbid, saturasi oksigen, penyakit komorbid, kadar CRP, dan kadar IL-6 (Tabel 1).

Pada populasi yang belum dilakukan pencocokan dengan *propensity score matching* (PSM), subyek yang mendapatkan terapi Tocilizumab minimal satu kali lebih tua dibandingkan 71 subyek yang tidak mendapatkan Tocilizumab (median usia 64 tahun [IQR 53,5 – 75,0] vs 52 tahun [IQR 41,0 – 78,5]). *Baseline* CRP subyek pada kelompok kontrol lebih tinggi dibandingkan pada kelompok paparan. Karakteristik jumlah penyakit komorbid antara dua kelompok tidak ada perbedaan signifikan. Penyakit komorbid terbanyak di kedua kelompok adalah diabetes melitus dan hipertensi. Menurut Bajhgain *et al.*, (2021), penyakit komorbid seperti diabetes melitus dapat melemahkan sistem imun tubuh dan meningkatkan kerentanan terhadap penyakit infeksi COVID-19. Selain itu, menurut penelitian tersebut sebanyak 84,1% pasien COVID-19 derajat sedang sampai kritis memiliki penyakit komorbid lebih dari satu dengan risiko kematian 2,57 kali lebih tinggi dibandingkan pasien COVID-19 tanpa penyakit komorbid (OR 0,83 ; 95% *confidence interval* (CI): 0,60-0,99, p : 0,05). Berdasarkan hasil uji beda dengan *chi-square* didapatkan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada kedua kelompok dengan nilai $p > 0,005$ yang menunjukkan bahwa metode *propensity score matching* telah berhasil meminimalkan terjadinya *selection bias*.

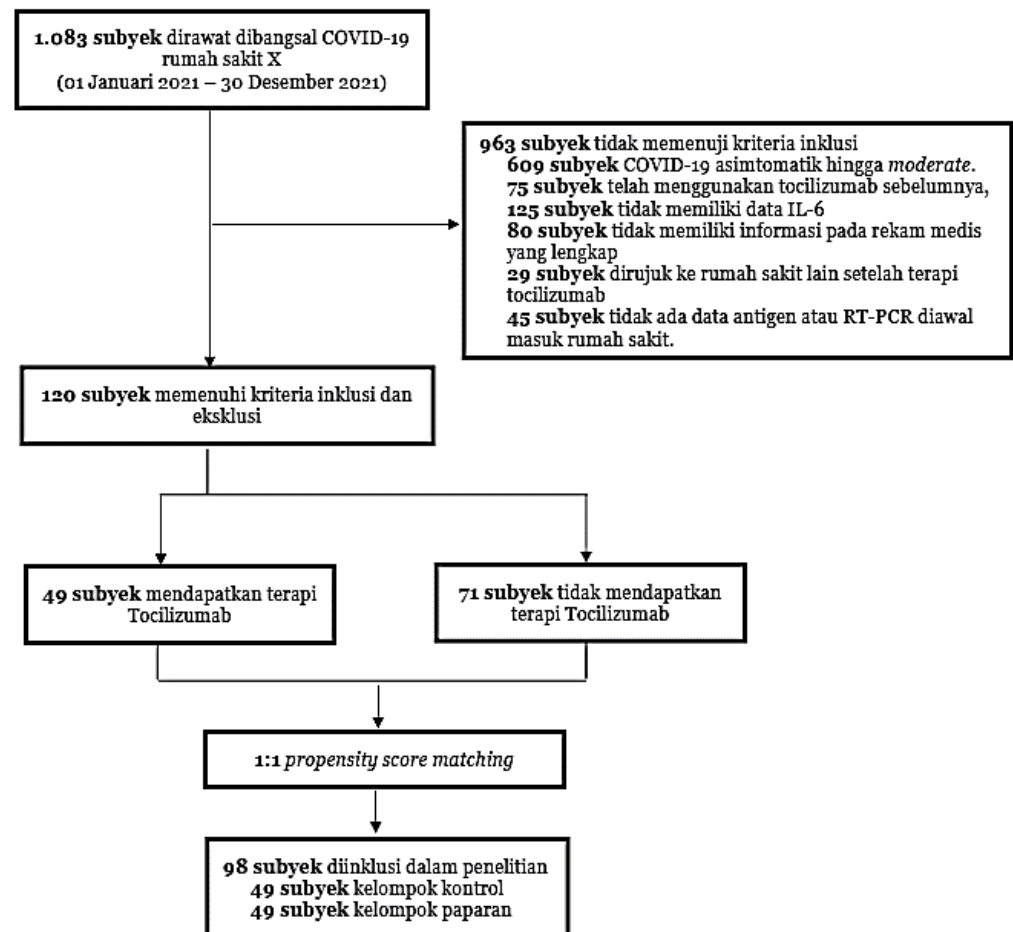
Pada kelompok paparan seluruh subyek menerima Tocilizumab dengan dosis 8mg/kgBB, 45 subyek (91,8%) menerima sebanyak 1 dosis dan 4 subyek (8,2%) menerima 2 dosis. Median waktu inisiasi terapi Tocilizumab adalah 5 hari (IQR 3 – 12) sejak hari pertama pasien dirawat di rumah sakit. Berdasarkan karakteristik jumlah penyakit komorbid tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Penyakit komorbid terbanyak pada subyek penelitian ini adalah diabetes melitus dan hipertensi. Subyek dengan penyakit komorbid diabetes melitus pada kelompok paparan sebanyak 49% dan 36,7 di kelompok kontrol. Pasien yang juga menderita hipertensi tidak terkontrol selama rawat inap sebanyak 40,8% di kelompok paparan (Tabel 2). Sebanyak 30 subyek (61,2%) mendapatkan terapi Tocilizumab dalam waktu 72 jam setelah admisi di rumah sakit. Subyek yang menerima Tocilizumab

dalam waktu 72 jam setelah admisi secara signifikan memiliki median usia yang lebih muda dibandingkan kelompok kontrol (median usia 58 tahun [IQR 55,0 – 63,0] vs 65 tahun [IQR 55,0 – 73,5]; $p: 0,05$). Subyek penelitian dengan komorbid diabetes melitus dan hipertensi yang mendapatkan inisiasi Tocilizumab dalam waktu 72 jam lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol (Tabel 2).

Mortalitas

Berdasarkan hasil pengamatan terhadap tingkat mortalitas pada kedua kelompok setelah PSM (Gambar 1), sebanyak 12 pasien (24,5%) meninggal pada kelompok kontrol dan 10 pasien (20,4%) pasien meninggal pada kelompok

paparan. Tingkat mortalitas pada subyek yang menerima Tocilizumab lebih rendah namun tidak signifikan OR 0,791 ; 95% CI 0,305-2,049; $p: 0,629$. Hal tersebut dapat disebabkan karena adanya perbedaan waktu pemberian Tocilizumab pada pasien saat dirawat di rumah sakit. Menurut literatur, pemberian Tocilizumab maksimal pada 2-3 hari pertama di rumah sakit dapat mengurangi angka mortalitas secara signifikan dibanding pasien yang tidak mendapatkan Tocilizumab lebih awal. Pemberian Tocilizumab pada hari keempat terbukti tidak dapat menurunkan progresivitas penyakit maupun angka mortalitas pada pasien COVID-19 derajat berat (Gupta, *et al.*, 2021; Abidi, *et al.*, 2022).



Gambar 1. Alur Pemilihan Subyek Penelitian

Pada sub-grup analisis menggunakan subyek yang mendapatkan terapi Tocilizumab lebih awal (dalam waktu 72 jam setelah dirawat di rumah sakit) menunjukkan hasil yang sama. Sebanyak 6 subyek (13%) meninggal dengan nilai aOR: 0,77; 95% CI: 0,42 – 1,85. Terdapat beberapa faktor yang dapat berkontribusi pada menurunnya efektivitas Tocilizumab dalam menekan angka

mortalitas dalam penelitian ini, antara lain: terbatasnya jumlah subyek penelitian yang menggunakan Tocilizumab, keterbatasan parameter penunjang pada pasien COVID-19 derajat berat, dan tingginya pasien dengan penyakit komorbid diabetes melitus dan hipertensi. Pada saat awal Tocilizumab direkomendasikan sebagai agen terapi IL-6

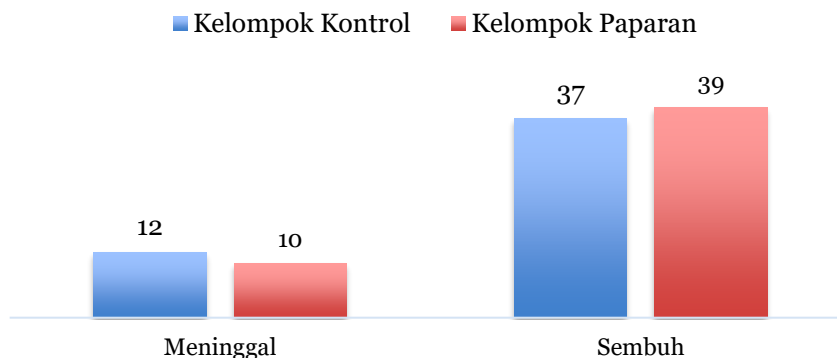
inhibitor untuk pasien COVID-19 derajat berat tidak semua pasien bisa mendapatkan obat tersebut karena kekosongan stok secara nasional. Tidak semua pasien bisa melakukan pemeriksaan kadar ferritin, D-dimer, dan IL-6 yang umumnya signifikan meningkat pada pasien derajat berat karena keterbatasan alat serta reagen pada masa pandemi. Hal tersebut membuat beberapa data penunjang tidak mampu ditampilkan dalam penelitian ini. Penyakit komorbid terbanyak dalam subyek penelitian ini adalah hipertensi dan diabetes melitus. Hal yang sama juga terjadi pada penelitian yang dilakukan oleh Zhu, *et al.* (2020)

yang melibatkan 7337 pasien dengan COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus memiliki tingkat mortalitas yang lebih tinggi (7,8% vs 2,7%, *crude hazard ratio* (HR) : 2,90; 95% CI : 2,21-3,81; $p < 0,001$) serta kegagalan fungsi multiorgan dibandingkan kelompok yang tidak memiliki komorbid diabetes melitus. Selain itu, pengendalian profil glikemik yang baik berhubungan dengan tingkat kematian yang lebih rendah selama perawatan di rumah sakit dibandingkan pasien yang kadar gula darahnya tidak terkontrol (*adjusted HR* 0,14; 95% CI : 0,03-0,60; $p=0,008$) (Zhu, *et al.*, 2020).

Tabel 1. Karakteristik Demografi Subyek

Karakteristik	Sebelum PSM			Setelah PSM		
	Kontrol (n: 71)	Paparan (n: 49)	Nilai P	Kontrol (n: 49)	Paparan (n: 49)	Nilai P
Usia, tahun, median (IQR)	61,0 (41,0 - 78,5)	66,0 (53,5 - 75,0)	0,0003	65,0 (55,0-73,5)	66,0 (53,5 - 75,0)	0,0830
Jenis kelamin, n (%)						
Perempuan	44 (61,9)	24 (49,0)	0,2120	29 (59,18)	24 (49,0)	0,4180
Pria	27 (38,0)	25 (51,0)		20 (40,82)	25 (51,0)	
Baseline SpO₂, median (IQR) (a)	92 (87 - 95)	93 (88-96)	0,0081	91 (87-94)	93 (88-96)	0,9980
Baseline C-reactive protein (mg/dL), median (IQR) (a)	80 (35-120)	59 (40-78)	0,0000	63 (35-85)	59 (40 - 78)	0,019
Baseline IL-6 (mg/dL), median (IQR) (a)	29,5 (7 - 48)	39,5 (10- 69)	0,056	27,8 (8,1-42)	39,5 (10-69)	0,069
Jumlah penyakit komorbid, n (%)						
0 (tidak ada komorbid)	20 (28,2)	14 (28,6)	0,0598	8 (16,3)	14 (28,6)	0,0783
1	18 (25,4)	8 (16,3)		15 (30,6)	8 (16,3)	
2	19 (26,8)	15 (30,6)		19 (38,7)	15 (30,6)	
≥ 3	14 (19,7)	12 (24,5)		7 (14,3)	12 (24,5)	
Terapi Penunjang, n (%)						
Steroid	62 (87,3)	48 (97,9)	0,002	48 (97,9)	48 (97,9)	1,0000
Azitromisin	5 (10,2)	6 (12,2)	0,875	5 (10,2)	6 (12,2)	0,9995
Vasopresor	2 (4,1)	4 (8,2)	0,340	2 (4,1)	4 (8,2)	0,9998
Remdesivir	23 (46,9)	18 (36,7)	0,120	23 (46,9)	18 (36,7)	0,5338

Keterangan: IQS (*Interquartile Ranges*); (a) pemeriksaan pertama selama pasien dirawat inap



Gambar 1 Data Pengamatan Tingkat Mortalitas Kelompok Kontrol dan Paparan

Pada penelitian yang lain oleh Wu, Chen and Cai (2020) dinyatakan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus memiliki risiko *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) yang lebih tinggi (Wu, Chen and Cai, 2020). Hal tersebut diduga disebabkan karena adanya kondisi resistensi insulin dan hiperglikemia pada kondisi diabetes melitus dapat memicu sintesis sitokin proinflamasi dan *advanced glycation end products* (AGEs), serta produksi molekul adesi yang memicu reaksi inflamasi di berbagai jaringan tubuh. Timbulnya badai sitokin pada pasien COVID-19 dapat berujung pada terjadinya ARDS tersebut (Dallavalasa, *et al.*, 2023). Menurut penelitian sebelumnya, pemberian Tocilizumab sebagai terapi COVID-19 derajat sedang-berat pada pasien dengan komorbid diabetes melitus diketahui kurang efektif untuk menurunkan risiko

mortalitas bila tidak disertai dengan kendali glikemik yang baik. Selain itu, kondisi hiperglikemia berhubungan dengan tingginya konsentrasi IL-6 dalam plasma yang akan menurunkan efektivitas dari Tocilizumab (Marfella, *et al.*, 2020). Hipertensi merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi durasi rawat inap. Hubungan antara COVID-19 dengan hipertensi telah banyak diteliti dan diduga berhubungan dengan peran *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2). ACE2 merupakan reseptor utama yang memfasilitasi masuknya virus SARS-CoV-2 ke dalam sel tubuh inang. Pada pasien hipertensi terjadi *over-expression* ACE2, sehingga hipertensi seringkali dikaitkan dengan tingkat kejadian ARDS yang seringkali dialami oleh pasien COVID-19 derajat berat-kritis (Gupta, *et al.*, 2023).

Tabel 2. Karakteristik Demografi Subyek yang Mendapatkan Terapi Tocilizumab Lebih Awal

Karakteristik	Kelompok Paparan		Kelompok Kontrol (n: 49)	Nilai P	
	Total (n: 49)	Inisiasi Awal (n: 30)		Total	Inisiasi Awal
Usia, tahun, median (IQR)	66,0 (53,5 - 75,0)	58 (55,0 - 63,0)	65,0 (55,0-73,5)	0,0830	0,05
Jenis kelamin (pria), n (%)	25 (51,0)	20 (66,7)	20 (40,82)	0,4180	1,000
Baseline SpO ₂ , median (IQR)	93 (88-96)	90 (89 - 91)	91 (87-94)	0,9980	0,0068
Baseline C-reactive protein (mg/dL), median (IQR)	59 (40 - 78)	48 (42 - 50)	63 (35 - 85)	0,019	0,4501
Baseline IL-6 (mg/dL), median (IQR)	39,5 (10 - 69)	34 (20 - 44)	27,8 (8,1 - 42)	0,069	0,003
Diabetes Melitus, n (%)	24 (49,0)	24 (80,0)	18 (36,7)	0,005	0,082
Hipertensi, n (%)	20 (40,8)	10 (33,3)	8 (16,3)	0,0152	0,063

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan pada 98 subjek COVID-19 derajat berat di rumah sakit X di Surabaya, Indonesia pada periode

Januari-Desember 2021 diketahui bahwa penggunaan Tocilizumab dalam waktu 72 jam tidak dapat menurunkan tingkat mortalitas pada pasien COVID-19 secara signifikan.

DAFTAR PUSTAKA

Abidi, E., El Nekidy, W.S., Alefishat, E., Rahman, N., Petroianu G.U., El Lababidi, R., and Mallat J., 2022, Tocilizumab and COVID-19 : Timing of Administration and Efficacy, *Frontiers in Pharmacology*, 13:825749, DOI: 10.3389/fphar.2022.825749.

Dallavalasa, S., Tulimilli, S.V., Prakash, J., Ramachandra R., Madhunapantula, S.V., and Veeranna R.P., 2023, Diabetes Perspective - Pathophysiology and Management, *Pathogens*, 12(2):184, DOI: 10.3390/pathogens12020184.

Darif, D., Hammi I., Kihel, A. Saik, I.E., Guessous, F., and Akarid K., 2021, The Pro-Inflammatory Cytokines in COVID-19 Pathogenesis : What Goes Wrong?, *Microbial Pathogenesis*, 153:104799, DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104799.

Doyle, E.B., Bentley, D., and Dodds, M.G., 2022, Covid-19 Acute Respiratory Distress Syndrome : A Stimulation Study of The Effects of Combination Therapy with Tocilizumab and Siltuximab, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88: 1043-1053, DOI: 10.1111/bcp.15009.

Guaraldi, G., Meschiari, M., Cozzi-Lepri A., Milic, J., Tonelli, R., Menozzi, M., *et al.*, 2020, Tocilizumab in Patient with Severe COVID-19 : A Retrospective Cohort Study, *Lancet Rheumatology*, 2:474-484, DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9.

Gupta, A., Marzook, H., and Ahmad, F., 2023, Comorbidities and Clinical Complications Associated with SARS-CoV-2 Infection : an Overview, *Clinical and Experimental Medicine*, 23:313-331, DOI: 10.1007/s10238-022-00821-4.

Gupta, S., Wang, W., Hayek, S.S., Chan, L., Mathews, K.S., Melamed, M.L., *et al.*, 2021, Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients with COVID-19, *Journal of the American Medical Association internal medicine*, 181(1):1-12. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6252.

Huang, E. and Jordan, S.C., 2020, Tocilizumab for COVID-19 - The Ongoing Search for Effective Therapies, *The New England*

Journal of Medicine, 383(24):2387-2388, DOI: 10.1056/NEJMe2032071.

Kemenkes RI, 2021, *Protokol Tata Laksana COVID-19 Buku Saku*, 2 ed, Jakarta: Kemenkes RI.

Kewan, T., Covut, F., Jaghbeer, M.J., and Rose, L., 2020, Tocilizumab for Treatment of Patients with Severe COVID-19 : A Retrospective Cohort Study, *EClinicalMedicine*, 24:100418, DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100418.

Marfella R., Paolisso P., Sardu C., Bergamaschi L., D'Angelo, E.C., Barbieri M., *et al.*, 2020, Negative Impact of Hyperglycaemia on Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients, *Diabetes and Metabolism*, 5(403-405):46, DOI: 10.1016/j.diabet.2020.05.005.

Nugroho, C.W., Suryantoro, S.D., Yuliasih, Y., Rosyid, A.N., Asmarawati, T.P., Andrianto, L., *et al.*, 2021, Optimal Use of Tocilizumab for Severe and Critical COVID-19 : A Systematic Review and Meta-Analysis [version 1 ; peer review : 1 Approved, 2 Approved with Reservations], *F1000 Research*, 10:73, DOI: 10.12688/f1000research.45046.1.

Rosas, I.O., Bräu, M.D.N., Waters, M.D.M., Ronaldo, M.D., Hunter, B.D., Bhagani, M.D.S., *et al.*, 2021, Tocilizumab in Hospitalized Patient with Severe COVID-19 Pneumonia, *The*

New England Journal of Medicine, 384(16):1503-1516, DOI: 10.1056/NEJMoa2028700.

Tleyjeh, I.M., Kashour Z., Riaz, M., Hassett, L., Veiga, V.C., and Kashour, T., 2021, Efficacy and Safety of Tocilizumab in COVID-19 Patients: A Living Systematic Review and Meta-Analysis, *Clinical Microbiology and Infection*, 27:1076-1082, DOI: 10.1016/j.cmi.2021.04.019.

Widysanto, A., Kurniawan, A., Lugito, N.P.H., Yuniarti, M., Gunawan, C., Angela, *et al.*, 2021, Experience of Using Tocilizumab for Treatment in Indonesian Patients with Severe COVID-19, *Cytokine*, 138:155393, DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155393.

Wu, C., Chen, X., and Cai, Y., 2020, Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China, *Journal of the American Medical Association internal medicine*, 180(7):934-943, DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

Zhu, L., She, Z., Cheng, X., Qin, J., Zhang, X., Cai, J., *et al.*, 2020, Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type-2 Diabetes, *Cell Metabolism*, 31(6):1068-1077, DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021 .