

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

Sakiya Syahrir¹, Dini Ayu Ariastiti¹, Marianti A. Manggau², Firzan Nainu³, Muh. Akbar Bahar^{3*}

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

² Laboratorium Biofarmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

³ Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

ABSTRAK

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/MEDLINE dan EMBASE ditelusuri secara sistematis. Kombinasi kata kunci seperti "COVID-19", "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2", dan "Sarilumab" digunakan untuk mencari artikel yang sesuai kriteria inklusi. 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 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.

Kata Kunci :

Sarilumab, COVID-19, Sars-Cov-2, penghambat reseptor IL-6, Kajian Sistematis

PENDAHULUAN

Pada akhir tahun 2019, dunia dikejutkan dengan munculnya penyakit COVID-19 akibat serangan virus corona baru, yang kemudian dikenal sebagai 2019-nCoV atau SARS-CoV-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. (1)

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. (2)

Pandemi COVID-19 diperkirakan akan berlangsung 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 penemuan obat baru yang lain, salah satunya dengan Drug Repurposing. (3)

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 meredakan sindrom "Badai Sitokin" agar pasien COVID-19 tidak bertambah parah kondisi peradangannya. (4)

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 (5). 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

Masuk 30-11-2020

Revisi 10-03-2021

Diterima 28-04-2021

DOI: 10.20956/mff.v25i1.12048

Korespondensi

Muh. Akbar Bahar,

M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt

akbarbahar@unhas.ac.id

Copyright

© 2021 Majalah Farmasi

Farmakologi Fakultas Farmasi ·

Makassar

Diterbitkan tanggal

30 April 2021

Dapat Diakses Daring Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



ditunjang oleh peningkatan faktor proinflamasi [IL-6, IL-1, IL-2, IL-7, IL-10, granulocyte-colony stimulating factor, interferon- γ -inducible protein 10, monocyte chemoattractant protein 1, macrophage inflammatory protein-1 alpha, and TNF- α]. (6). 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. (7)

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 (8). 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. (9)

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

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Kajian sistematis ini disusun berdasarkan guideline PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). (10) Studi yang diterbitkan setelah Desember 2019 dari database PubMed/MEDLINE dan EMBASE ditelusuri secara sistematis. Kombinasi kata kunci seperti "COVID-19", "COVID-2019", "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2", "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2", "2019-nCoV", "SARS-CoV-2" yang dikombinasikan dengan sebuah boolean operator "AND" "Sarilumab" digunakan untuk mencari artikel yang sesuai.

Lokasi dan Waktu Penelitian

Waktu penelitian kajian sistematis ini dilakukan pada bulan Juni hingga Oktober 2020 dengan lokasi pencarian artikel dilakukan pada Website database PubMed/MEDLINE dan EMBASE.

Subjek Penelitian

Subjek penelitian ini adalah artikel atau laporan penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Adapun kriteria inklusi pada penelitian ini adalah artikel penelitian eksperimental, observasional atau laporan kasus/seri kasus yang melaporkan pengaruh penggunaan sarilumab pada pasien terinfeksi COVID-19 baik kondisi ringan, sedang, maupun parah. Sementara kriteria eksklusi ada beberapa yaitu: abstrak konferensi, ulasan/ editorial /tinjauan sistematik /korespondensi; penelitian berupa in silico, in vitro dan in vivo; artikel tidak membahas efektivitas sarilumab, hasil akhirnya tidak membahas efek penggunaan sarilumab dan latar belakang artikel yang tidak sesuai kebutuhan.

Prosedur Penelitian

Penelitian ini diawali dengan melakukan penetapan kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian dilakukan penyusunan strategi pencarian artikel dan penerapan strategi pencarian tersebut di kedua database. Hasil pencarian artikel kemudian dipindahkan ke aplikasi daring Rayyan QCRI (<http://rayyan.qcri.org>) untuk selanjutnya dilakukan proses penghilangan duplikasi artikel. (11) Tahap selanjutnya adalah proses skrining artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Proses seleksi artikel dilakukan melalui dua tahapan yaitu fase I berupa skrining judul dan abstrak (tittle and abstract/TIAB screening) dan fase II berupa skrining artikel hasil fase I dengan membaca isi artikel secara keseluruhan (full-text screening). Seluruh proses skrining dilakukan oleh dua orang (SS dan DAAB) secara independen. Jika terdapat perbedaan pendapat diantara kedua reviewer, maka reviewer ketiga (MAB) akan dilibatkan untuk dimintai pendapat hingga mencapai konsensus. Selanjutnya, artikel yang masuk kriteria inklusi kemudian dinilai kualitas metodologinya menggunakan JBI Critical Appraisal Tools. (12) Proses penilaian resiko bias dari studi-studi tersebut juga dilakukan oleh dua orang reviewer secara independen. Selanjutnya dilakukan ekstraksi data, pengolahan data dan penyajian hasil.

Analisis dan Penyajian Data

Analisis data dalam penelitian ini dilakukan dengan secara metasintesis (analisis narasi deskriptif) dari data hasil penelitian

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelusuran pustaka pada kedua database menggunakan beberapa variasi kata kunci ditemukan 36 artikel dari PubMed/MEDLINE dan 58 artikel dari EMBASE (tabel 1). Setelah dilakukan proses penghilangan duplikasi artikel, sebanyak 73 artikel memasuki skrining tahap pertama. Sebanyak 61 artikel harus dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi. Diantara alasan melakukan eksklusi pada artikel-artikel tersebut adalah artikel berupa 'systematic review', artikel tidak membahas efektivitas sarilumab, bukan hasil akhir yang diinginkan (hasil akhirnya tidak membahas efek penggunaan Sarilumab), studi desain yang tidak sesuai (In Vitro), dan latar belakang artikel yang tidak sesuai kebutuhan.

Tabel 1. Hasil penelusuran pustaka pada database PubMed/MEDLINE dan EMBASE (23-06-2020)

Sumber	Kata kunci	Kata Kunci Pencarian	Jumlah Artikel
PubMed/MEDLINE	COVID-19	("COVID-19" [Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]) OR "Severe Acute Respiratory Syndrome"[Mesh]) OR (SARS-CoV-2[tiab] OR COVID-19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR COVID19[tiab] OR "severe	29. 817

	acute respiratory syndrome coronavirus 2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus disease"[tiab] OR "COVID-19 pandemic"[tiab] OR "SARS-CoV-2 infection"[tiab] OR "COVID-19 virus disease"[tiab] OR "2019 novel coronavirus infection"[tiab] OR "2019-nCoV infection"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR "2019-nCoV disease"[tiab] OR "COVID-19 Pneumonia"[tiab])	
Sarilumab	(("sarilumab" [Supplementary Concept]) OR (SAR-153191[tiab] OR SAR153191[tiab] OR Kevzara[tiab] OR REGN-88[tiab] OR REGN88[tiab] OR "anti-interleukin 6 receptor*" [tiab] OR "anti-IL-6R α " [tiab] OR "IL-6 Receptor Antagonist" [tiab] OR "interleukin-6 receptor antagonist" [tiab] OR "IL-6 blocker" [tiab] OR "anti-IL-6 receptor" [tiab]) OR Sarilumab[All Fields])	801
COVID-19 AND Sarilumab	("COVID-19" [Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]) OR "Severe Acute Respiratory Syndrome"[Mesh]) OR (SARS-CoV-2[tiab] OR COVID-19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR COVID19[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus disease"[tiab] OR "COVID-19 pandemic"[tiab] OR "SARS-CoV-2 infection"[tiab] OR "COVID-19 virus disease"[tiab] OR "2019 novel coronavirus infection"[tiab] OR "2019-nCoV infection"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR "2019-nCoV disease"[tiab] OR "COVID-19 Pneumonia"[tiab])	36
	AND (("sarilumab" [Supplementary Concept]) OR (SAR-153191[tiab] OR SAR153191[tiab] OR Kevzara[tiab] OR REGN-88[tiab] OR REGN88[tiab] OR "anti-interleukin 6 receptor*" [tiab] OR "anti-IL-6R α " [tiab] OR "IL-6 Receptor Antagonist" [tiab] OR "interleukin-6 receptor antagonist" [tiab] OR "IL-6 blocker" [tiab] OR "anti-IL-6 receptor" [tiab]) OR Sarilumab[All Fields])	
EMBASE	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars-related coronavirus'/exp OR ('sars cov 2':ab,ti OR 'covid 19':ab,ti OR '2019 ncov':ab,ti OR covid19:ab,ti OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2':ab,ti OR '2019 novel coronavirus disease':ab,ti OR 'covid-19 pandemic':ab,ti OR 'sars-cov-2 infection':ab,ti OR 'covid-19 virus disease':ab,ti OR '2019 novel coronavirus infection':ab,ti OR '2019-ncov infection':ab,ti OR 'coronavirus disease 2019':ab,ti OR 'coronavirus disease-19':ab,ti OR '2019-ncov disease':ab,ti OR 'covid-19 pneumonia':ab,ti)	24.084
Sarilumab	('sarilumab'/exp OR ('sar 153191':ab,ti OR sar153191:ab,ti OR kevzara:ab,ti OR 'regn 88':ab,ti OR regn88:ab,ti OR 'anti-interleukin 6 receptor*':ab,ti OR 'anti-il-6r α ':ab,ti OR 'il-6 receptor antagonist':ab,ti OR 'interleukin-6 receptor antagonist':ab,ti OR 'il-6 blocker':ab,ti OR 'anti-il-6 receptor':ab,ti)	1.598
COVID-19 AND Sarilumab	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'sars-related coronavirus'/exp OR ('sars cov 2':ab,ti OR 'covid 19':ab,ti OR '2019 ncov':ab,ti OR covid19:ab,ti OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2':ab,ti OR '2019 novel coronavirus disease':ab,ti OR 'covid-19 pandemic':ab,ti OR 'sars-cov-2 infection':ab,ti OR 'covid-19 virus disease':ab,ti OR '2019 novel coronavirus infection':ab,ti OR '2019-ncov	

infection':ab,ti OR 'coronavirus disease 2019':ab,ti OR 'coronavirus disease-19':ab,ti OR

'2019-ncov disease':ab,ti OR 'covid-19 pneumonia'):ab,ti)

58

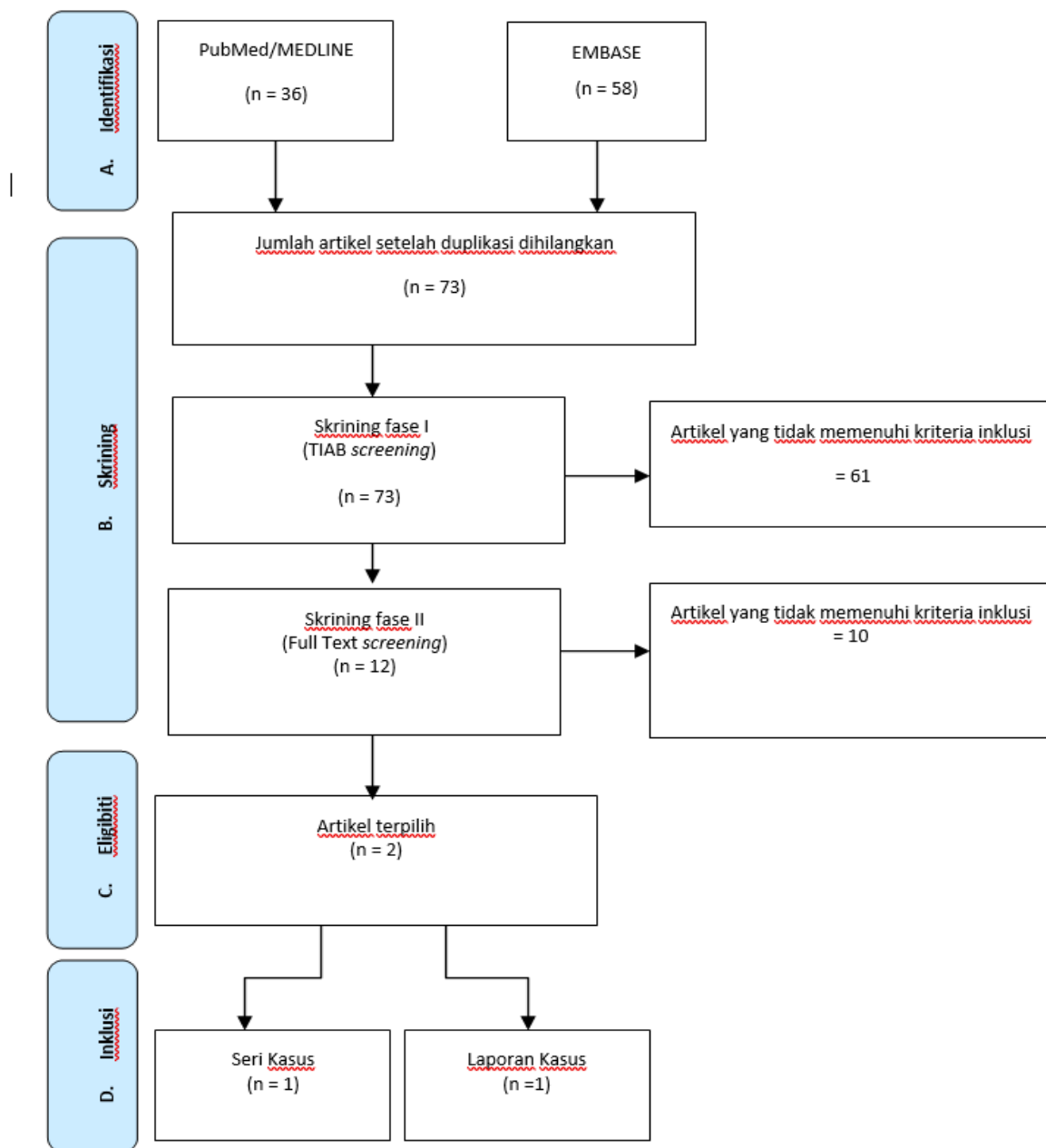
AND

('sarilumab'/exp OR ('sar 153191':ab,ti OR sar153191:ab,ti OR keczara:ab,ti OR 'regn

88':ab,ti OR regn88:ab,ti OR 'anti-interleukin 6 receptor*':ab,ti OR 'anti-il-6ra':ab,ti OR 'il-6

receptor antagonist':ab,ti OR 'interleukin-6 receptor antagonist':ab,ti OR 'il-6 blocker':ab,ti

OR 'anti-il-6 receptor'):ab,ti)



Gambar 1. Flow Chart Hasil Kajian Sistematis

Dari hasil skrining tahap pertama didapatkan 12 artikel yang selanjutnya akan melalui skrining tahap kedua. Sebanyak 10 artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi dengan alasan artikel tidak membahas efektivitas sarilumab, bukan hasil

akhir yang diinginkan (hasil akhirnya tidak membahas efek penggunaan Sarilumab), dan artikel tidak memiliki data penelitian., Jumlah artikel akhir yang diperoleh yaitu sebanyak dua artikel yang merupakan artikel yang bertipe

laporan kasus (case report) dan seri kasus (case series). Hasil proses skrining artikel bisa dilihat pada gambar 1.

Dua artikel yang memenuhi syarat kriteria inklusi menunjukkan pemberian dosis sarilumab yang berbeda. Pada artikel yang berupa seri kasus, dosis yang digunakan 400 mg secara intra vena bersama dengan hidroksiklorokuin 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) dan bisa 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. (13,14). Karakteristik dan pelaporan hasil dari kedua artikel tersebut dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik tiap studi terpilih dan hasil yang mereka laporkan

Referensi	Negara	Desain studi	Dosis dan rute pemberian sarilumab	Jenis dan dosis obat lain	Populasi partisipan	Jumlah partisipan	Umur (rata-rata)	Jenis kelamin	Hasil
13	Italia	Case series (seri kasus)	400 mg secara intravena	Hydroxychloroquine 400 mg, azithromycin 500 mg, darunavir 800 mg, cobicistat 150 mg, enoxaparin 100 U/Kg.	Hospitalized pasien (pasien yang dirawat di RS karena COVID-19)	8 orang	62 tahun	6 laki-laki dan 2 wanita	Tujuh pasien keluar lebih cepat dari perawatan di Rumah Sakit (dalam waktu 14 hari) dan bisa memperlihatkan hasil negatif pada tes molekuler Satu pasien meninggal pada hari ke-13 di rumah sakit (umur 83 tahun)
14	Italia	Case report (laporan kasus)	200 mg secara intravena	darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide, Hydroxycloquine, azithromycin. Namun, kombinasi Hydroxycloquine dan azithromycin dihentikan karena timbul perpanjangan interval QT dan adanya gejala bradikardia dengan atrioventricular block.	Pasien dengan HIV	1 orang	75 tahun	Laki-laki	Pasien sembuh (hasil tes swab negatif) dengan kondisi klinik yang baik

Dari hasil penilaian resiko bias (tabel 3), untuk studi seri kasus terdapat beberapa kelemahan. Pertama, studi ini tidak melaporkan kriteria inklusi yang jelas. Kedua, studi ini tidak melaporkan dengan jelas metode yang digunakan untuk mengidentifikasi kondisi pasien yang dilaporkan. Ketiga, studi ini juga tidak melaporkan secara jelas apakah rekrutmen pasien dilakukan secara berturut-turut ataupun tidak. Terakhir, seri kasus ini tidak secara jelas melaporkan

mengenai informasi demografik dari klinik tempat riset dilakukan. Dari hasil penilaian resiko bias pada laporan kasus, intervensi dan prosedur perawatan yang diterima oleh pasien tidak dilaporkan secara lengkap. Oleh karena itu, dari hasil penilaian resiko bias terhadap kedua artikel dapat disimpulkan bahwa kedua artikel tersebut memiliki resiko bias yang cukup besar.

Tabel 3. Telaah kritis pustaka terpilih

Jenis alat telaah kritis	Referensi	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
<i>JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series</i>	Benucci, et al (2020)	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Ya	Ya	Ya	Tidak	NA
<i>JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports</i>	Di Giambenedetto, et al (2020)	Ya	Ya	Ya	Ya	Tidak	Ya	Ya	Ya	-	-

P = pertanyaan, NA = not applicable

Dalam kajian sistematis ini kami menampilkan bukti ilmiah yang tersedia hingga saat ini terkait efektivitas pemberian Sarilumab sebagai kandidat obat pada pasien COVID-19. Kami menemukan dua artikel dengan studi desain berupa seri kasus dan laporan kasus. Kedua artikel tersebut

menunjukkan bahwa pasien COVID-19 yang diberikan sarilumab dapat sembuh dari COVID-19 dan lebih cepat keluar dari rumah sakit. Namun pada laporan seri kasus, terdapat satu pasien yang meninggal dunia yang

kemungkinan disebabkan oleh umur pasien yang sudah tua yaitu 83 tahun.

Dari segi metodologi, laporan kasus memiliki level pembuktian ilmiah yang rendah. Ada beberapa kelemahan dari studi bertipe laporan kasus diantaranya adalah a) studi tipe ini rentan terhadap 'reporting bias' (bias pelaporan) yang dapat terjadi karena peneliti tidak melaporkan secara lengkap kondisi intervensi dan prosedur perawatan yang diterima oleh pasien; b) hasil dari studi tipe ini tidak dapat digeneralisir ke populasi yang lebih besar, karena studi ini hanya memiliki satu pasien yang kemungkinan memiliki kondisi yang berbeda dengan populasi masyarakat secara umum; c) studi tipe ini juga tidak memiliki kelompok pembanding atau kelompok kontrol sehingga hasil yang dilaporkan memiliki validitas statistik yang rendah; d) karena rentan oleh bias dan tanpa kelompok kontrol, maka hasil dari studi ini tidak bisa menjadi pembuktian hubungan kausalitas antara kandidat obat dan hasil pengobatan. Studi dengan tipe seri kasus juga memiliki level pembuktian ilmiah dengan kualitas metodologi yang lemah. Beberapa kelemahan studi dengan tipe ini sebagai berikut: a) studi ini rentan terhadap 'selection bias' (bias dalam pemilihan sampel) disebabkan karena laporan tersebut tidak memuat kriteria inklusi sampel penelitian yang jelas; b) studi ini juga tidak memiliki kelompok pembanding/kelompok kontrol sehingga kita tidak bisa menilai apakah kesembuhan pasien disebabkan oleh obat yang diberikan atau karena efek plasebo pada pasien; c) sehingga studi ini juga tidak dapat dijadikan pembuktian ilmiah untuk menegaskan hubungan kausalitas antara obat dan efek pengobatan yang diamati pada pasien; d) sulit untuk melakukan generalisasi hasil yang diperoleh disebabkan karena laporan serm kasus ini tidak menampilkan informasi yang lengkap mengenai kondisi rumah sakit/klinik tempat dilakukannya riset tersebut. Oleh karena itu, bukti ilmiah yang melaporkan efektivitas sarilumab terhadap COVID-19 memiliki validitas dan generalisasi yang masih rendah. Namun, saat ini sedang berlangsung sebanyak 10 uji klinik acak terkendali (sebagai 'gold standar' dalam pembuktian efektivitas sebuah intervensi) di berbagai negara yang diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah yang lebih baik mengenai efektivitas sarilumab dalam pengobatan COVID-19.

Secara teori, sarilumab dapat mengobati COVID-19 melalui mekanisme pengendalian hiperinflamasi pada kondisi ARDS yang disebabkan oleh badai sitokin yang biasanya terjadi di paru-paru pasien penderita COVID-19 yang parah. Kondisi ini ditandai dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi plasma secara signifikan seperti interleukin (IL)-1, IL-6, faktor nekrosis tumor- α dan faktor stimulasi koloni makrofaga-granulosit (GM-CSF) yang diakibatkan oleh serangan virus SarsCov-2. Peningkatan kadar IL-6 serum dikaitkan dengan kondisi pasien yang lebih buruk dan dengan kondisi kematian hampir 20% dalam 14 hari. Dengan demikian, pemberian sarilumab sebagai penghambat reseptor IL-6 diharapkan mampu memberikan perbaikan klinis pada pasien COVID-19 melalui proses penekanan kondisi hiperinflamasi. Obat golongan penghambat reseptor IL-6 yang lain, tocilizumab, telah lebih dahulu dilaporkan dapat memperbaiki kondisi pasien COVID-19. (15, 16, 17, 18, 19)

Kekuatan penelitian ini adalah penggunaan strategi pencarian artikel secara sistematis untuk mendapatkan semua artikel yang telah diterbitkan mengenai COVID-19 dan sarilumab (tanpa ada pembatasan bahasa yang digunakan oleh artikel) pada dua database artikel ilmiah terbesar dan populer yaitu: Pubmed dan Embase. Oleh karena itu, kami yakin telah menjangkau seluruh bukti ilmiah yang tersedia mengenai efektivitas penggunaan sarilumab dalam mengobati COVID-19. Namun penelitian ini bukan tanpa

kelemahan. Adapun kelemahan dari studi kami adalah hasil dari studi yang ditampilkan hanya berupa analisis secara naratif deskriptif tanpa analisis statistik. Hal ini disebabkan oleh tipe studi yang diinklusi juga merupakan tipe studi deskriptif dengan data yang sangat terbatas sehingga tidak dimungkinkan untuk dilakukan analisis secara meta-analisis.

KESIMPULAN

Dari dua artikel yang ditemukan (laporan kasus dan seri kasus), diketahui bahwa 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.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fang Jiang, Liehua Deng, Liangqing Zhang, Yin Cai, Chi Wai Cheung & Zhengyuan Xia. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of general internal medicine* vol. 35,5: 1545-1549. 2020. doi:10.1007/s11606-020-05762-w
2. World Health Organization, 2020, Data Collection. Diakses 6 Juni 2020. Available from : <https://covid19.who.int/>
3. Senanayake, Suranga L. Drug repurposing strategies for COVID-19." *Future Drug Discovery* vol. 0(0): fdd-2020-0010. 2020. doi:10.4155/fdd-2020-0010
4. Senger, Mario. COVID-19: drug repurposing and new insights for drug discovery. 2020. doi : 115. 10.1590/0074-02760200254.
5. Kato, Shumei, Kurzrock, Razelle. Repurposing Interleukin-6 Inhibitors to Combat COVID-19. *Journal of Immunotherapy and Precision Oncology*, 3(2), 52-55. <http://dx.doi.org/10.36401/jipo-20-11>. 2020. Retrieved from <https://escholarship.org/uc/item/5ft476n6>
6. Jiancheng Zhang, Bing Xie, Kenji Hashimoto, Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis, *Brain, Behavior, and Immunity*, Volume 87, , Pages 59-73, ISSN 0889-1591, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.046>. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159120305894>
7. Sanofi-and-Regeneron, 2020, Diakses 16 Maret 2020.
8. <http://www.news.sanofi.us/2020-03-16-Sanofi-and-Regeneron-begin-global-Kezvara-R-sarilumab-clinical-trial-program-in-patients-with-severe-COVID-19>
9. Siswanto. Systematic review sebagai metode penelitian untuk mensintesis hasil-hasil penelitian (sebuah pengantar). *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan* 13.4: 21312.. 2010.
10. Gopalakrishnan, S, and P Ganeshkumar. Systematic Reviews and Meta-analysis: Understanding the Best Evidence in Primary Healthcare. *Journal of family medicine and primary care* vol. 2,1: 9-14. 2013. doi:10.4103/2249-4863.109934.
11. David Moher, Larissa Shamseer, Mike Clarke, Davina Ghera, Alessandro Liberati, Mark Petticrew, Paul Shekelle, Lesley A Stewart & PRISMA-P Group, 2015, Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement.
12. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz & Ahmed Elmagarmid. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5, 210. 2016
13. Joannabriggs.org.. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools. <https://joannabriggs.org/critical-appraisal-tools>. 2017
14. Benucci, M., Giannasi, G., Cecchini, P., Gobbi, F. L., Damiani, A., Grossi, V., & Manfredi, M. COVID-19 pneumonia treated with Sarilumab: A clinical series of eight patients, *J Med Virol*, 2020. DOI: 10.1002/jmv.26062
15. Di Giambenedetto S, Del Giacomo P, Ciccullo A, Porfidia A, De Matteis G, Cianci R, De Vito F, Dusina A, Borghetti A, Tumbarello M. SARS-CoV-infection in a highly-experienced person living with HIV, *Wolters Kluwer Health*, 2020. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002572
16. Shengyu Zhang, Lei Li, Aizong Shen, Yongwu Chen and Zhigang Qi . Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clinical Drug Investigation*. 2020, (<https://doi.org/10.1007/s40261-020-00917-3>)
17. J.-M. Michot , L. Albiges, n-Chaput, F.Barlesi, B.Gachot, A.Stoclin. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report, Elsevier Ltd. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.300>
18. Christina C. Price, Frederick L. Altice, MDYu Shyr, Jeffrey E. Topal, Charles Dela Cruz, Maricar Malinis. Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized COVID-19 Patients Survival and Clinical Outcomes. *CHEST-20-2148*. 2020
19. Satish Tadepalli, Jagan Mohan Rao Vanjarapu, Vinod Nookala. The Role of Interleukin-6 Inhibitors in the Treatment of COVID-19 Infections: A Case Series. *Cureus*. 2020. DOI: 10.7759/cureus.8631.
20. Jared Radbel, Navaneeth Narayanan, Pinki J. Bhatt. Use of Tocilizumab for COVID-19- Induced Cytokine Release Syndrome A Cautionary Case Report, Elsevier .2020. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.024>

Lampiran 1. COVID-19 pneumonia treated with Sarilumab: A clinical series of eight patients

	YES	NO	UNCLEAR	NA
NO				
1		✓		
2	✓			
3			✓	
4			✓	
5		✓		
6	✓			
7	✓			
8	✓			
9		✓		
10				✓

Lampiran 2. SARS-CoV-2 infection in a highly-experienced person living with HIV

	YES	NO	UNCLEAR	NA
NO				
1	✓			
2	✓			
3	✓			
4	✓			
5		✓		
6	✓			
7	✓			
8	✓			

Sitasi artikel ini: Syahrir S, Ariastiwi BDA, Manggau MA, Nainu F, Bahar MA. Efektivitas Sarilumab sebagai Kandidat Obat Covid-19: Sebuah Kajian Sistematis. *MFF* 2021;25(1)37-41