

Pengaruh Faktor Risiko terhadap Kejadian Peningkatan Kadar Enzim Transaminase pada Pasien Covid-19 dengan Terapi Tocilizumab

Izza Aulia Rizqika Nasution¹, Retnosari Andrajati^{1,2*}, Nadia Farhanah Syafhan^{1,2}, Rania Imaniar²

Artikel Penelitian

Abstract: *Tocilizumab is an anti-IL-6 which is recommended as cytokine release syndrome therapy in the treatment of Covid-19. One of the side effects of tocilizumab that can occur is hepatotoxicity, from mild elevated transaminases to severe drug-induced liver injury (DILI). Currently, research related to tocilizumab hepatotoxicity and the risk factors affecting Covid-19 patients is limited and still needs to conduct. This research is an observational study with cross-sectional design. Data collection was carried out retrospectively using secondary data obtained from medical records department, patients with Covid-19 at Universitas Indonesia Hospital in 2020-2021. Patients confirmed with positive Covid-19 receiving Tocilizumab therapy in medical record were included in this study. Patient demographics, clinical diagnoses, laboratory examinations, history of others medication were also reviewed. Patients with less than 18 years old, incomplete medical record data, and referred to other hospitals were excluded. The sampling technique used was total sampling, namely all patients who met the inclusion criteria were taken as subject in this research. Chi-square test was used to analyze the relationship between each risk factors and the incidence of elevated transaminases. The results of Chi-square test showed that several risk factors significantly increased the incidence of elevated transaminases in patients given tocilizumab therapy, including age, obesity, diabetes mellitus, and ceftriaxone as antibiotic therapy.*

Keywords: *anti-IL-6, Covid-19, tocilizumab, transaminase enzyme*

¹ Graduate Program, Division of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Depok 16424, West Java, Indonesia

² Universitas Indonesia Hospital, Jl. Prof. DR. Bahder Djohan, Pondok Cina, Beji, Depok, West Java 16424, Indonesia

Korespondensi:

Retnosari Andrajati
andrajati@farmasi.ui.ac.id



Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share Alike 4.0 International License

Abstrak: Tocilizumab adalah anti IL-6 yang di rekomendasikan sebagai terapi badai sitokin pada pengobatan untuk Covid-19. Salah satu efek samping tocilizumab yang dapat muncul adalah hepatotoksitas, mulai dari peningkatan transaminase ringan hingga kejadian *severe drug-induced liver injury* (DILI). Saat ini, penelitian terkait hepatotoksitas tocilizumab dan faktor resiko yang mempengaruhi pada pasien Covid-19 sangat terbatas dan masih perlu untuk dilakukan. Penelitian ini merupakan studi observasional dengan desain *cross-sectional*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien Covid-19 di RS Universitas Indonesia tahun 2020-2021. Pasien yang terkonfirmasi positif Covid-19 dengan terapi Tocilizumab yang tercatat di rekam medis dimasukkan dalam penelitian ini. demografi pasien, diagnosa klinis, pemeriksaan laboratorium, riwayat penggunaan obat juga ditinjau. Pasien dengan usia kurang dari 18 tahun, data rekam medis yang tidak lengkap, dan di rujuk ke rumah sakit lain di eksklusikan. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *total sampling*, yaitu semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi diambil sebagai sampel penelitian. Uji *Chi-square* digunakan untuk menganalisis hubungan antar masing-masing faktor risiko dan kejadian peningkatan transaminase. Hasil analisis Uji *Chi-square* menunjukkan bahwa beberapa faktor resiko secara signifikan meningkatkan kejadian peningkatan transaminase pada pasien yang di berikan terapi tocilizumab, diantaranya usia, obesitas, diabetes mellitus, dan terapi antibiotik ceftriaxone.

Kata kunci: anti-IL-6, Covid-19, enzim transaminase, tocilizumab

Pendahuluan

Covid-19 adalah penyakit yang di sebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Hal ini di ketahui setelah para peneliti di China melakukan analisis RNA metagenomik dan isolasi virus dari sampel cairan bronkoalveolar pasien dengan pneumonia berat dan diidentifikasi bahwa agen penyebab penyakit pandemik ini adalah betacoronavirus yang belum pernah ada sebelumnya. Sebagai betacoronavirus baru, SARS-CoV-2 secara struktural memiliki 79% identitas urutan genom yang sama dengan SARS-CoV dan 50% dengan MERS-CoV (1).

Infeksi SARS-CoV-2 memiliki dampak yang signifikan terhadap dunia, pasien lanjut usia dan pasien dengan penyakit penyerta menjadi populasi yang sangat rentan terhadap perburukan prognosis pasien Covid-19 (2). Pasien Covid-19 dengan derajat berat dan kritis dapat mengalami *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), kegagalan multiorgan hingga kematian. Hal ini dapat terjadi karena sindrom pelepasan sitokin atau yang di kenal dengan istilah badai sitokin di tandai dengan peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi secara agresif sebagai mekanisme pertahanan tubuh alami dalam melawan SARS-CoV-2. Sitokin pro-inflamasi yang berperan penting terhadap respon imun bawaan ini diantaranya adalah IL-6, IL-10, dan tumor necrosis factor- α [TNF- α]. Dampak dari peningkatan respon imun alami secara berlebihan dapat menyebabkan efek destruktif pada sel dan jaringan sehingga menyebabkan kerusakan multiorgan (3)

Hal ini menjadi pertimbangan bagi para tenaga medis dan kesehatan untuk menambahkan terapi antisitokin pada pasien Covid-19 derajat berat dan kritis. *US Food and Drug Administration* telah menyetujui Tocilizumab sebagai salah satu antagonis reseptor IL-6 yang dapat digunakan pada pasien Covid-19 dengan badai sitokin (4).

Tocilizumab adalah obat antibodi monoklonal humanisasi immunosupresif. Obat ini umumnya digunakan untuk pengobatan Rheumatoid Arthritis (RA) dan arthritis juvenile idiopatik sistemik. Tocilizumab secara selektif dan secara kompetitif mengikat untuk mengekspresikan

reseptor IL-6 yang larut (IL-6) dan kemudian memblokir sinyal yang disebabkan oleh IL-6. Eliminasi Tocilizumab relatif lambat dan bergantung pada konsentrasi. Setelah menjenuhkan reseptor IL-6, klirens sangat tergantung dan dimulai oleh sistem fagosit mononuklear. Obat ini telah menunjukkan bahwa peningkatan dosis menyebabkan perpanjangan waktu paruh (5). Dosis Tocilizumab yang direkomendasikan adalah 4-8 mg/kg yang diberikan sebagai infus intravena tunggal selama 60 menit setiap 4 minggu. Obat ini harus disimpan dalam lemari es pada 2 – 8°C. Tidak ada penelitian yang memadai tentang Tocilizumab pada wanita hamil. Juga, tidak diketahui apakah Tocilizumab diekskresikan melalui ASI (5).

Konsentrasi serum tocilizumab menunjukkan farmakokinetik nonlinear dalam kisaran dosis 2-8 mg/kg intravena diberikan dengan tetes infus selama 2 jam. Waktu paruh dari tocilizumab ($t_{1/2}$) tergantung dosis, dan mendekati waktu paruh IgG1 manusia ($241,8 \pm 71,4$ jam) pada dosis ketiga sebesar 8 mg/kg. Area rata-rata di bawah kurva (AUC) untuk serum konsentrasi puncak tocilizumab sekitar $10,66 \pm 4,07$ mg*jam/ml (6).

Salah satu efek samping tocilizumab yang dapat muncul adalah hepatotoksitas, mulai dari peningkatan transaminase ringan hingga kejadian *severe drug-induced liver injury* (DILI) (7). Saat ini, penelitian terkait hepatotoksitas tocilizumab pada pasien Covid-19 sangat terbatas dan masih perlu untuk di lakukan.

Metode

Penelitian ini merupakan studi observasional dengan desain *cross-sectional*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien Covid-19 di RS Universitas Indonesia tahun 2020-2021. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komite Etik Penelitian RS Universitas Indonesia Nomor S-027/KETLIT/RSUI/VII/2022.

Pasien yang terkonfirmasi positif Covid-19 dengan terapi Tocilizumab yang tercatat di rekam medis dimasukkan dalam penelitian ini. demografi pasien, diagnosa klinis, pemeriksaan laboratorium, riwayat penggunaan obat juga ditinjau. Pasien dengan usia kurang dari 18 tahun,

data rekam medis yang tidak lengkap, dan di rujuk ke rumah sakit lain di eksklusi. Pasien Covid-19 yang menerima terapi Tocilizumab di RS Universitas Indonesia dan sesuai dengan kriteria inklusi eksklusi pada penelitian ini sebanyak 68 pasien.

Metode pengumpulan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling* yaitu semua subyek yang datang berurutan dan memenuhi kriteria pemilihan di masukkan dalam penelitian sampai jumlah subyek yang diperlukan terpenuhi. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *total sampling*, yaitu semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi diambil sebagai sampel penelitian. Uji *Chi-square* digunakan untuk menganalisis hubungan antar masing-masing faktor risiko dan kejadian peningkatan transaminase.

Hasil dan Diskusi

Kejadian peningkatan transaminase pada penelitian ini didefinisikan sebagai hasil tes fungsi hati yang abnormal setelah pemberian tocilizumab.

Berdasarkan **Tabel 1** terdapat hubungan yang signifikan antara lansia (≥ 60) dan kejadian peningkatan transaminase yang muncul (OR: 1.615, 95% CI: 0.552-4.729, $P = 0.048$). Semakin bertambahnya usia umumnya disertai dengan penurunan metabolisme obat oleh tubuh dan eliminasi oleh hati yang dapat meningkatkan risiko kejadian DILI (*Drug Induced Liver Injury*). Berdasarkan penelitian data yang dilakukan di China terkait beberapa pengaruh usia terhadap DILI pada beberapa jenis golongan obat di tahun 2012 - 2016 membuktikan bahwa semakin bertambahnya usia hal ini menjadi faktor risiko potensial untuk kejadian DILI. Pada penelitian tersebut titik batas usia dengan kejadian DILI diperkirakan adalah usia 52 tahun. Penuaan menjadi faktor risiko yang signifikan untuk kategori obat tertentu, seperti obat-obat kardiovaskular dan hematologi (8). Studi prospektif yang dilakukan di Spanyol terkait kejadian DILI pada pasien dengan usia lebih dari 65 tahun juga menunjukkan persentase yang sangat tinggi, 458 kasus DILI pada 441 pasien yang teridentifikasi, 31,0% di antaranya mengakibatkan pasien harus di rawat inap dan 69,0% terjadi selama rawat inap. Usia rata-rata

pasien yang mengalami kejadian DILI adalah 76,61 tahun (9).

Selain itu juga terdapat hubungan yang signifikan antara beberapa jenis komorbid dan kejadian peningkatan transaminase yang muncul di antaranya adalah obesitas (OR: 0.205, 95% CI: 0.045-0.942; $P = 0.042$). Obesitas dapat meningkatkan risiko kejadian berbagai penyakit lain seperti diabetes tipe 2, penyakit jantung koroner, beberapa jenis kanker dan *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Hal ini berdampak pada peningkatan terapi obat yang di terima oleh pasien obesitas di bandingkan pasien non-obesitas. Polifarmasi yang di terima oleh pasien obesitas menimbulkan masalah medis lain, karena banyak obat yang dapat menginduksi kejadian DILI. Dengan demikian, pasien obesitas lebih rentan mengalami kejadian DILI sebagai konsekuensi dari penggunaan berbagai macam obat (10). NAFLD sendiri mengacu pada seluruh spektrum lesi hati yang terkait dengan obesitas termasuk *non-alcoholic fatty liver* (NAFL) atau biasa disebut sebagai steatosis hati, *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) dan sirosis. Sebagian besar pasien obesitas menunjukkan kejadian NAFL sederhana tetapi lesi ini dapat berkembang dalam jangka panjang, NASH terjadi pada 10 sampai 20% pasien. Selain perlemakan hati, NASH ditandai dengan peradangan nekro, perbesaran hepatosit dan beberapa derajat fibrosis (11).

Sitokrom P450s (CYP450s) 2E1 dan 4A dapat diinduksi oleh diet tinggi lemak dan alkohol. Pada manusia, peningkatan risiko DILI akibat acetaminophen dikaitkan dengan CYP2E1 karena CYP menginduksi peningkatan pembentukan metabolit reaktif N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI). Sementara itu, peningkatan aktivitas CYPs (CYP2C9, CYP1A2, CYP2E1, dan CYP2D6) juga ditemukan pada pasien dengan obesitas. peningkatan aktivitas CYP dapat menambah pembentukan metabolit toksik. Contohnya adalah hepatoksisitas halotan dan acetaminophen yang lebih besar pada pasien dengan obesitas dan NAFLD yang dapat dijelaskan dengan aktivitas CYP2E1 yang lebih tinggi. CYP ini mengubah obat menjadi metabolit trikloroasetil klorida yang sangat reaktif pada individu dengan obesitas dan menjadi NAPQI pada individu dengan NAFLD.

Tabel 1. Analisis terapi tocilizumab terhadap kejadian peningkatan enzim transaminase pada pasien Covid-19 di RS Universitas Indonesia

Faktor Risiko	Peningkatan Transaminase			
	n (%)	OR	95% CI	P value
Golongan darah				
A	12 (75)	1.457	0.409-5.195	0.759
B	14 (60.9)	0.566	0.195-1.644	0.406
AB	3 (50)	0.409	0.750-2.221	0.363
O	18 (78.3)	1.986	0.620-6.360	0.281
Jenis Kelamin				
Laki-laki	33 (75)	2.143	0.742-6.187	0.178
Perempuan	14 (58.3)	0.467	0.162-1.347	0.178
Usia				
Dewasa (18-59)	26 (65)	0.619	0.211-1.812	0.434
Lansia (≥ 60)	21 (75)	1.615	0.552-4.729	0.048
Komorbid				
Obesitas	13 (66.7)	0.205	0.045-0.942	0.042
Diabetes mellitus	18 (72)	0.224	0.052-0.962	0.044
Penyakit Kardiovaskular	7 (58.3)	0.277	0.055-1.409	0.122
Hipertensi	25 (78.1)	0.827	0.231-2.954	0.769
Penyakit Ginjal	6 (66.7)	0.598	0.181-1.969	0.397
Lain-lain	21 (65.6)	0.734	0.262-2.060	0.606
Terapi Lain				
Remdesivir	34 (72.3)	1.609	0.542-4.778	0.408
Kortikosteroid	28 (77.8)	2.395	0.833-6.884	0.121
Azitromisin	9 (81.8)	2.250	0.442-11.462	0.482
Levofloxacin	27 (81.8)	3.375	1.113-10.234	0.037
Ceftriaxone	17 (81)	0.145	0.031-0.683	0.015
Antibiotik golongan lain	5 (62.5)	0.714	0.154-3.312	0.695

Penurunan klirens obat, eliminasi obat yang lebih lambat, dan kadar obat yang lebih tinggi dalam plasma juga berhubungan dengan lemak tubuh yang tinggi (12).

Diabetes mellitus juga menjadi salah satu komorbid yang memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian peningkatan transaminase pada penelitian ini (OR: 0.224, 95% CI: 0.052-0.962; $P = 0.044$). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Iryna et al terkait DILI pada pasien dengan diabetes mellitus yang menerima terapi metotreksat jangka panjang memaparkan jenis DILI yang ditentukan menurut derajatnya yaitu tipe sitolitik, kolestatik, dan campuran berdasarkan peningkatan SGOT dan SGPT. Hasilnya menunjukkan tipe sitolitik di

diagnosis lebih banyak terjadi pada penderita DM, terutama di kalangan wanita (77,3%). Korelasi dan analisis statistik mengungkapkan bahwa kadar glukosa puasa berkorelasi positif erat dengan ALT/SGPT ($r = 0,837$) dan alkaline phosphatase (ALP) ($r = 0,756$) dan tidak berkorelasi dengan tingkat AST/SGOT (13).

Terkait terapi lain yang memiliki hubungan yang signifikan adalah ceftriaxone (OR: 0.145, 95% CI: 0.031-0.683; $P = 0.015$). Hal ini sejalan dengan penelitian retrospektif yang dilakukan di Qatar dengan melibatkan 634 pasien yang menerima terapi ceftriaxone. Hasilnya menunjukkan bahwa terapi ceftriaxone bersamaan dengan obat lain dikaitkan dengan peningkatan insiden DILI yang signifikan ($P < 0.01$) (14).

Pada **Tabel 2** terlihat rerata peningkatan enzim transaminase pada pasien dewasa dan lansia tidak berbeda jauh. Terdapat perbedaan nilai rerata sebelum dan sesudah yang tinggi pada SGPT di kedua kelompok. Berdasarkan penelitian yang di lakukan di Sydney, Australia terhadap 1673 lansia berusia 70 tahun keatas menunjukkan penurunan nilai ALT/SGPT semakin bertambahnya usia (15). Hal ini juga terlihat sama pada penelitian yang di lakukan di Italia dengan 1434 subyek yang berusia 65 tahun

keatas. Rendahnya kadar Alanine Aminotransferase cenderung terjadi pada populasi dengan usia yang semakin tua (16). Hal ini mendasari perbedaan rerata pada peningkatan SGPT yang cukup tinggi tidak hanya terlihat pada faktor risiko usia namun juga pasien dengan diabetes mellitus, obesitas dan ceftriaxone dimana pasien umumnya memiliki rerata nilai SGPT yang rendah sebelum terjadi peningkatan karena mengalami DILI.

Tabel 2. Rerata peningkatan enzim transaminase di setiap kelompok faktor risiko.

Faktor risiko	Klasifikasi pasien dengan peningkatan transaminase	Rerata peningkatan SGOT		Rerata peningkatan SGPT	
		Sebelum	Sesudah	Sebelum	Sesudah
Usia	Dewasa (18-59)	42.16	76.0	50.24	94.26
	Lansia (≥ 60)	67.73	75.82	51.54	96.72
Diabetes mellitus	Pasien diabetes mellitus	56.20	68.51	47.14	81.40
	Pasien non-diabetes mellitus	48.08	97.5	61.67	92.05
Obesitas	Pasien Obesitas	58.69	96.0	46.07	89.38
	Pasien non-obesitas	52.38	68.23	52.67	98.02
Ceftriaxone	Pasien dengan terapi ceftriaxone	57.41	63.82	52.71	64.71
	Pasien non-terapi ceftriaxone	52,27	94.10	49.8	83.16

Kesimpulan

Pada penelitian ini beberapa faktor resiko secara signifikan meningkatkan kejadian peningkatan enzim transaminase pada pasien yang di berikan terapi tocilizumab, diantaranya usia, obesitas, diabetes mellitus, dan terapi antibiotik ceftriaxone. Selanjutnya, penelitian prospektif multisenter dengan subyek yang lebih banyak dengan desain penelitian kohort diperlukan untuk menentukan secara spesifik hubungan terkait faktor risiko dan keamanan terapi, khususnya peningkatan transaminase hingga kejadian *drug induced liver injury* (DILI) pada pasien Covid-19 dengan terapi tocilizumab.

Ucapan Terima Kasih

Penulis berterima kasih kepada pihak yang telah berkontribusi dan divisi rekam medis Rumah Sakit Universitas Indonesia atas dukungan dalam penelitian ini.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak ada kepentingan finansial yang dapat memengaruhi kinerja atau presentasi data yang dijelaskan dalam naskah ini.

Referensi

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3): 141–54.
2. Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, Png CYM, Patell R, Conrad MF, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol.* 2020;99(9):2113–8.
3. Pasaribu SMR. Badai Sitokin Covid-19. *Maj Ilm METHODDA.* 2021;11(3):224–30.
4. Radbel J, Narayanan N, Bhatt PJ. Use of Tocilizumab for COVID-19-Induced Cytokine Release Syndrome: A Cautionary Case Report. *Chest.* 2020; 158(1): 15–9.
5. Samaee H, Mohsenzadegan M, Ala S, Maroufi SS, Moradimajd P. Tocilizumab for treatment patients with COVID-19: Recommended medication for novel disease. *Int Immunopharmacol.* 2020; 89 (August): 107018.
6. Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K, Kuritani T, Deguchi H, Sato B, et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol.* 2003; 30(7): 1426–35.
7. Sivandzadeh GR, Askari H, Safarpour AR, Ejtehadi F, Raeis-Abdollahi E, Lari AV, et al. COVID-19 infection and liver injury: Clinical features, biomarkers, potential mechanisms, treatment, and management challenges. *World J Clin Cases.* 2021; 9(22): 6178–200.
8. Han YZ, Guo YM, Xiong P, Ge FL, Jing J, Niu M, et al. Age-Associated Risk of Liver-Related Adverse Drug Reactions. *Front Med.* 2022;9(March):1–8.
9. Pedraza L, Laosa O, Rodríguez-Mañas L, Gutiérrez-Romero DF, Frías J, Carnicero JA, et al. Drug Induced Liver Injury in Geriatric Patients Detected by a Two-Hospital Prospective Pharmacovigilance Program: A Comprehensive Analysis Using the Roussel Uclaf Causality Assessment Method. *Front Pharmacol.* 2021;11(February):1–18.
10. Fromenty B. Drug-induced liver injury in obesity. *J Hepatol.* 2013;58(4): 824–6.
11. Allard J, Le Guillou D, Begriche K, Fromenty B. Drug-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Adv Pharmacol.* 2019;85:75–107.
12. Li X, Gao P, Niu J. Metabolic Comorbidities and Risk of Development and Severity of Drug-Induced Liver Injury. *Biomed Res Int.* 2019;2019.
13. Iryna K, Helen M, Elena S. Drug-induced Liver Disease in Patients with Diabetes Mellitus. *J Hepato-Gastroenterol.* 2015;5(2):83–6.
14. Barman M, Al Hariri B, Mustafa AR, Ambra N, Amjed I, Alharafsheh AEN, et al. Ceftriaxone-induced hepatotoxicity in patients with common medical infections in Qatar: A retrospective study. *Qatar Med J.* 2022;2022(3):1–10.
15. Le Couteur DG, Blyth FM, Creasey HM, Handelsman DJ, Naganathan V, Sambrook PN, et al. The association of alanine transaminase with aging, frailty, and mortality. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2010;65 A(7):712–7.
16. Vespasiani-Gentilucci U, De Vincentis A, Ferrucci L, Bandinelli S, Antonelli Incalzi R, Picardi A. Low Alanine Aminotransferase Levels in the Elderly Population: Frailty, Disability, Sarcopenia, and Reduced Survival. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2018;73(7):925–30.