



Efek Terapi Il-6 Inhibitor Tocilizumab Pada Pasien Kritis Covid 19: Tinjauan Terhadap Perubahan Skor SOFA, CRP, Prokalsitonin, dan Ferritin

Andi Wija Indrawan^{1*}, Syafri K Ari¹, Faisal Muchtar¹, Hisbullah¹,
Haizah Nurdin¹, Ari Santri Palinrungi¹

1. *Departemen Anestesiologi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia/ Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia*

*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestricar.v41i1.270

ABSTRAK

Latar Belakang: Badai sitokin menyebabkan perburukan pasien COVID-19. Terapi efektif dibutuhkan untuk mengatasi hiperinflamasi. Tocilizumab adalah terapi imunomodulator yang menunjukkan efektivitas terhadap badai sitokin yang berat pada penelitian sebelumnya. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan skor SOFA, CRP, Prokalsitonin, dan Ferritin sebelum dan setelah pemberian Tocilizumab pada pasien kritis COVID-19.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain cross sectional yang dilaksanakan di RSUP Wahidin Sudirohusodo periode pasien Maret 2020 - November 2021. Pemilihan sampel dengan total sampling yang memenuhi kriteria inklusi. Semua sampel akan diambil data rekam medis berupa skor SOFA, CRP, Prokalsitonin, dan Ferritin sebelum dan setelah pemberian Tocilizumab sampai hari ke-7 pemberian.

Hasil: Terdapat perbedaan bermakna skor SOFA sebelum dan setelah pemberian Tocilizumab sampai hari ke-7 ($p < 0,001$) pada 23 sampel yang diuji dengan Friedman. Terdapat perbedaan bermakna kadar CRP sebelum dan setelah pemberian Tocilizumab mulai hari ke-2 ($p < 0,001$) pada 42 sampel yang diuji Wilcoxon. Ditemukan perbedaan bermakna kadar CRP sebelum dan setelah pemberian hari ke 2, 4, hingga hari ke-7 ($p < 0,001$) pada 28 sampel yang diuji dengan Friedman. Ada perbedaan bermakna kadar prokalsitonin sebelum dan setelah pemberian Tocilizumab mulai hari ke-2 ($p < 0,001$) pada 42 sampel yang diuji Wilcoxon. Selanjutnya ditemukan perbedaan bermakna kadar prokalsitonin sebelum dan setelah pemberian pada hari ke 2, 4, hingga hari ke-7 ($p < 0,001$) pada 20 sampel yang diuji dengan Friedman. Ditemukan perbedaan bermakna kadar ferritin sebelum dan setelah pemberian Tocilizumab mulai hari ke-2 ($p < 0,001$) pada 42 sampel yang diuji Wilcoxon. Terdapat perbedaan bermakna kadar ferritin sebelum dan setelah pemberian pada hari ke 2, 4, hingga hari ke-7 ($p < 0,001$) pada 20 sampel yang diuji dengan Friedman.

Simpulan: Tocilizumab menghasilkan penurunan skor SOFA, kadar CRP, Prokalsitonin, dan Ferritin pada pasien kritis COVID-19.

Kata Kunci: COVID-19; CRP; Ferritin; Skor SOFA; Tocilizumab



Therapeutic Effects Of Il-6 Inhibitor Tocilizumab in Critically Covid-19 Patients: Overview of Changes in SOFA Score, CRP, Procalcitonin, And Ferritin

Andi Wija Indrawan^{1*}, Syafri K Arif¹, Faisal Muchtar¹, Hisbullah¹,
Haizah Nurdin¹, Ari Santri Palinrungi¹

1. Department of Anesthesiology, Intensive Therapy, and Pain Management, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia/ Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, Indonesia

*corresponding author

DOI: 10.55497/majanestcricar.v4i1i1.270

ABSTRACT

Background: Cytokine storms leads to worsening of condition in COVID-19 patients. Effective therapy is needed to treat hyperinflammation. Tocilizumab is an immunomodulatory therapy which was effective against severe cytokine storms in previous studies. This study aimed to compare SOFA score, CRP, Procalcitonin, and Ferritin level before and after administration of Tocilizumab in critically ill COVID-19 patients

Methods: This analytical observation study with cross sectional design were performed at Wahidin Sudirohusodo Hospital. Samples included the patients who met inclusion criteria in March 2020-November 2021. All samples were taken from medical records in the form of SOFA Score, CRP, Procalcitonin and Ferritin level before and after Tocilizumab administration until 7th day of administration.

Results: There were significant differences of SOFA scores before and after the 2, 4, and 7th day ($p < 0,001$) in 23 samples by Friedman test. There were significant differences of CRP levels before starting from day 2 after administration of Tocilizumab ($p < 0,001$) in 42 samples by Wilcoxon test. There were significant differences of CRP levels before and after administration on day 2, 4, and 7 ($p < 0,001$) in 28 samples by Friedman test. There were significant differences of procalcitonin levels starting from day 2 after administration of Tocilizumab ($p < 0,001$) in 42 samples by Wilcoxon test. There were significant differences of procalcitonin levels before and after administration on day 2, 4, and 7 ($p < 0,001$) in 20 samples by Friedman test. There was a significant difference in ferritin levels starting from day 2 after administration of Tocilizumab ($p < 0,001$) in 42 samples by Wilcoxon test. There were significant differences in ferritin levels before and after administration on day 2, 4, and 7 ($p < 0,001$) in 20 samples by Friedman test.

Conclusion: Tocilizumab resulted in a decrease in SOFA score, CRP, Procalcitonin, and Ferritin level in critically ill COVID-19 patients

Keywords: COVID-19; CRP; Ferritin; SOFA Score; Tocilizumab

PENDAHULUAN

Badai sitokin menyebabkan terjadinya perburukan pasien COVID-19 yang terjadi secara cepat dengan angka mortalitas yang tinggi. Sejak munculnya pandemi COVID-19 tahun 2019, tercatat lebih dari 4 juta orang meninggal di seluruh dunia. Jumlah kematian di Indonesia akibat Covid-19 yaitu 120.000 jiwa.^{1,2,3} Replikasi SARS-CoV-2 menghasilkan efek sitopatik pada sel target, menyebabkan pyroptosis sehingga menginduksi sintesis interleukin-1 (IL-1) dan sitokin proinflamasi lainnya termasuk IL-6. Asal patogenetik badai sitokin dikaitkan dengan disregulasi dan sintesis dari berbagai sitokin (pro-inflamasi, imunoregulasi, dan anti-inflamasi) dan kemokin, yang mencerminkan aktivasi patologis imunitas bawaan dan didapat (Th1 dan Th17).^{4,5,6} Terapi yang efektif dan aman dibutuhkan untuk mengatasi hiperinflamasi sehingga diharapkan dapat mencegah terjadinya kematian. Studi sebelumnya telah memperlihatkan bahwa terapi dengan imunomodulator dan terapi immunosupresif dapat dipertimbangkan sebagai terapi pilihan pada infeksi COVID-19 yang berat.^{1,2,3} Terdapat beberapa pilihan terapi imunomodulator dan terapi immunosupresif pada kondisi COVID-19 berat, diantaranya adalah Interleukin-6 Inhibitor tocilizumab. Terapi anti IL-6 dapat menstabilisasi membran kapiler alveolar, menurunkan edema dinding alveolar, dan mencegah atau memperbaiki *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Terapi tocilizumab pada pasien badai sitokin COVID-19 juga memberikan hasil yang cukup menjanjikan pada penelitian sebelumnya.^{7,8,9}

Berdasarkan latar belakang yang sudah dijabarkan di atas, peneliti tertarik untuk meneliti mengenai "Efek terapi IL-6 inhibitor Tocilizumab pada pasien kritis Covid 19: Tinjauan terhadap perubahan skor SOFA, CRP, Prokalsitonin, dan Ferritin".

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional* yang dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada periode pasien Maret 2020 hingga November 2021. Populasi yang termasuk ke dalam penelitian ini adalah pasien COVID-19 kritis yang menerima terapi tocilizumab di

RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar sesuai dengan protokol penatalaksanaan COVID-19 yang diberikan berdasarkan tanda klinis terjadinya badai sitokin. Semua sampel juga telah mendapatkan terapi standar sesuai protokol penatalaksanaan COVID-19. Sampel penelitian adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi penelitian adalah pasien kritis COVID-19 yang mendapatkan terapi tocilizumab yang diberikan atas dasar protokol penatalaksanaan COVID-19. Kriteria eksklusi penelitian adalah pasien yang hipersensitif terhadap tocilizumab, pasien yang menolak intubasi atau terapi oksigen, dan pasien meninggal <24 jam setelah pemberian tocilizumab. Kelaikan etik (*ethical clearance*) didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan total 42 sampel, kemudian diambil datanya mengenai karakteristik pasien, skor SOFA, kadar CRP, prokalsitonin dan ferritin sebelum dan setelah pemberian tocilizumab. Data yang diperoleh diolah dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel, atau grafik untuk semua variabel yang diteliti. Data yang memenuhi kriteria ditabulasi dalam tabel induk menggunakan Microsoft Excel, analisis menggunakan *SPSS for Windows* 25.0 dengan uji statistik Friedman dan Wilcoxon.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 menunjukkan bahwa sampel didominasi oleh laki-laki (61,9%), usia rata-rata 56 tahun, status gizi *normoweight* 71,8%, *overweight* 26,2%, komorbid terbanyak adalah hipertensi (54,8%). Sebanyak 83,3% sampel penelitian mengalami gejala berat dan 16,7% mengalami gejala sedang. Sebanyak 9,5% menggunakan *Non Rebreathing Mask* (NRM), 66,7% menggunakan *High Flow Nasal Cannula* (HFNC) dan 23,8% menggunakan ventilator mekanik.

Tabel 2 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada pengukuran antara sebelum hingga dua hari setelah pemberian tocilizumab pada 42 sampel yang diuji dengan menggunakan uji Wilcoxon namun terdapat perbedaan bermakna skor SOFA pada pengukuran sebelum pemberian dan setelah pemberian pada hari ke 2, 4, dan 7 ($p < 0,001$)

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik Sampel	Mean±SD / Median (min-max)		
Umur (tahun)	56,88±15,31		
Berat Badan (kg)	60 (50-90)		
Tinggi Badan (cm)	162,07±7,58		
	Kategori	n	%
Jenis Kelamin	Laki-laki	26	61,9
	Perempuan	16	38,1
Status Gizi	<i>Underweight</i>	0	0
	<i>Normoweight</i>	30	71,4
	<i>Overweight</i>	11	26,2
	<i>Obese 1</i>	1	2,4
	<i>Obese 2</i>	0	0
	<i>Morbid Obese</i>	0	0
Komorbid	Hipertensi	23	54,8
	DM Tipe 2	19	45,2
	Penyakit Jantung	5	11,9
	Penyakit Ginjal	5	11,9
	Penyakit Paru	2	4,8
Derajat Gejala	Ringan	0	0
	Sedang	7	16,7
	Berat	35	83,3
Modalitas Terapi Oksigen	<i>Non Rebreathing Mask</i>	4	9,5
	<i>High Flow Nasal Canule</i>	28	66,7
	Ventilator mekanik	10	23,8

pada 23 sampel yang diuji dengan Friedman dan ditemukan kecenderungan penurunan yang bermakna secara statistik.

Tabel 3 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kadar CRP pada pengukuran sebelum sampai hari ke 2 setelah pemberian tocilizumab ($p < 0,001$) pada 42 sampel yang

diuji dengan Wilcoxon. Terdapat perbedaan bermakna antara kadar CRP pada pengukuran sebelum pemberian dan setelah pemberian tocilizumab pada hari ke 2, 4, dan 7 ($p < 0,001$) pada 28 sampel yang diuji dengan Friedman dan ditemukan kecenderungan penurunan yang bermakna secara statistik.

Tabel 2. Perbandingan skor SOFA

Variabel Penelitian	N	Sebelum Pemberian Tocilizumab	Hari ke-2 Setelah Pemberian Tocilizumab	Hari ke-4 Setelah Pemberian Tocilizumab	Hari ke-7 Setelah Pemberian Tocilizumab	Nilai p
		Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
SOFA	42	2,5 (1-13)	2,5 (1-13)	-	-	0,102
	23	3 (1-9)	3 (1-9)	3 (0-7)	2 (0-6)	<0,001*

*Data diuji dengan Uji Wilcoxon dan Uji Friedman ($p < 0,05$ dinyatakan bermakna)

Tabel 3. Perbandingan kadar CRP

Variabel Penelitian	N	Sebelum Pemberian Tocilizumab	Hari ke-2 Setelah Pemberian Tocilizumab	Hari ke-4 Setelah Pemberian Tocilizumab	Hari ke-7 Setelah Pemberian Tocilizumab	Nilai p
		Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
Kadar CRP (mg/l)	42	121,2 (6,9-495,5)	60,25 (2,5-335,9)	-	-	<0,001*
	28	125,6 (6,9-293,2)	48,8 (2,5-192,0)	20,7 (0,8-103,9)	9,2 (0,1-130,0)	<0,001*

*Data diuji dengan Uji Wilcoxon dan Uji Friedman ($p < 0,05$ dinyatakan bermakna)

Tabel 4 menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kadar prokalsitonin pada pengukuran sebelum sampai hari ke 2 setelah pemberian tocilizumab ($p < 0,001$) pada 42 sampel yang diuji dengan uji Wilcoxon. Terdapat perbedaan bermakna antara kadar prokalsitonin pada pengukuran sebelum pemberian dan setelah pemberian pada hari ke 2, 4, dan 7 ($p < 0,001$) pada 20 sampel yang diuji dengan menggunakan uji Friedman dan ditemukan kecenderungan penurunan yang bermakna secara statistik.

Tabel 4. Perbandingan kadar prokalsitonin

Variabel Penelitian	N	Sebelum Pemberian Tocilizumab	Hari ke-2 Setelah Pemberian Tocilizumab	Hari ke-4 Setelah Pemberian Tocilizumab	Hari ke-7 Setelah Pemberian Tocilizumab	Nilai p
		Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
Kadar Prokalsitonin (ng/ml)	42	0,325 (0,05-74,36)	0,235 (0,05-67,17)	-	-	<0,001*
	20	0,35 (0,05-11,21)	0,25 (0,05-6,37)	0,175 (0,05-3,81)	0,05 (0,00-3,01)	<0,001*

*Data diuji dengan Uji Wilcoxon dan Uji Friedman ($p < 0,05$ dinyatakan bermakna)

Tabel 5 menunjukkan bahwa Terdapat perbedaan bermakna kadar ferritin pada pengukuran sebelum sampai hari ke 2 setelah pemberian tocilizumab ($p < 0,001$) pada 42 sampel yang diuji Wilcoxon. Terdapat perbedaan bermakna kadar ferritin pada pengukuran sebelum pemberian dan setelah pemberian pada hari ke 2, 4, dan 7 ($p < 0,001$) pada 20 sampel yang diuji dengan Friedman dan ditemukan kecenderungan penurunan yang bermakna secara statistik

Tabel 5. Perbandingan kadar ferritin

Variabel Penelitian	N	Sebelum Pemberian Tocilizumab	Hari ke-2 Setelah Pemberian Tocilizumab	Hari ke-4 Setelah Pemberian Tocilizumab	Hari ke-7 Setelah Pemberian Tocilizumab	Nilai p
		Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
Kadar Ferritin (ng/l)	42	1200 (37,8-8218,0)	1200 (35,76-5625,7)	-	-	<0,001*
	20	1423,44 (37,8-8218,0)	1242,2 (35,76-5625,5)	863,7 (34,93-4331,6)	621,3 (33,38-4213,3)	<0,001*

*Data diuji dengan Uji Wilcoxon dan Uji Friedman ($p < 0,05$ dinyatakan bermakna)

PEMBAHASAN

Tocilizumab adalah antibodi anti-IL-6 monoklonal *humanized* rekombinan. Tocilizumab berikatan dengan IL-6R untuk menghambat pensinyalan klasik dan trans yang dimediasi sIL-6R dan mL-6R. Meskipun mekanisme aksi molekuler yang mendasari antibodi ini masih belum jelas, tetapi telah dilaporkan bahwa obat ini memainkan peran penting dalam perbaikan pasien COVID yang serius. Langer-Gould *et al.* melaporkan bahwa efektivitas tocilizumab dalam penelitian kohort retrospektif terhadap 52 pasien COVID-19 yang mengalami kondisi badai sitokin adalah 42,3%.^{4,5,10}

Studi lain juga melaporkan bahwa terapi anti-IL-6 dapat menstabilisasi membran kapiler alveolar, menurunkan edema dinding alveolar, dan mencegah atau memperbaiki ARDS.⁶ Tocilizumab direkomendasikan untuk pasien dewasa dan anak untuk menurunkan badai sitokin, dan diberikan pada fase awal pneumonia.^{4,6,11,12}

Sebuah *guideline* Italia menganjurkan tocilizumab diberikan pada pasien dengan pneumonia interstitial dan gagal napas berat, disertai dengan peningkatan IL-6, CRP/D-dimer/fibrinogen/ferritin.¹³

Skor SOFA adalah metode skoring yang digunakan untuk mengetahui adanya disfungsi organ pada sepsis. Pada penelitian menunjukkan skor SOFA tampak tidak berubah sejak sebelum pemberian sampai hari ke-2 setelah pemberian tocilizumab, namun skor SOFA mengalami penurunan yang signifikan sejak sebelum pemberian tocilizumab sampai hari ke-7. Yang *et al.* mengemukakan skor SOFA > 2 menunjukkan derajat keparahan dan skor > 5 menunjukkan peningkatan risiko perburukan sampai kematian. Berdasarkan asumsi tersebut, penurunan skor SOFA pada penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh skor SOFA yang relatif rendah (median < 5) yang memungkinkan perbaikan setelah terapi tocilizumab diberikan bahkan berkaitan dengan penurunan mortalitas hingga < 10%.^{14,15}

CRP merupakan suatu penanda inflamasi dengan satuan ukur mg/l. Penelitian menunjukkan, kadar CRP mengalami penurunan yang signifikan sejak pemberian tocilizumab mulai hari ke-2 sampai ke-7. Penurunan kadar CRP sudah terjadi sejak 48 jam setelah pemberian tocilizumab

Hal ini sesuai dengan temuan Khurshid *et al.*, Morrison *et al.*, dan Rajendram *et al.* yang melakukan observasi kadar CRP. Hasilnya kadar CRP mengalami penurunan yang signifikan pada pasien yang menerima tocilizumab. Hal tersebut menunjukkan penurunan derajat inflamasi akibat pemberian tocilizumab dan dapat menurunkan derajat keparahan dari infeksi COVID-19 yang diderita.^{16,21,22}

Prokalsitonin merupakan penanda inflamasi dengan satuan ukur ng/ml. Penelitian menunjukkan kadar prokalsitonin mengalami penurunan yang signifikan sejak pemberian tocilizumab mulai hari ke-2 sampai ke-7. Penurunan prokalsitonin setelah pemberian tocilizumab juga diperlihatkan oleh sebuah meta-analisis. Prokalsitonin didapatkan menurun sejak hari ke-3 setelah pemberian tocilizumab. Pemberian dini tocilizumab juga terbukti dapat menurunkan kadar prokalsitonin hingga hari ke-5 setelah pemberian. Pada infeksi berat COVID-19 pun kadar Prokalsitonin menurun melalui pemberian tocilizumab.^{18,19,20}

Ferritin merupakan suatu protein pengikat zat besi dengan satuan ukur ng/ml. Penelitian menunjukkan kadar ferritin mengalami penurunan yang signifikan sejak pemberian tocilizumab mulai hari ke-2 sampai ke-7. Hasil yang serupa diperlihatkan oleh Khurshid *et al.* yang mengemukakan penurunan kadar Ferritin 48 jam setelah pemberian tocilizumab. Temuan ini juga sesuai dengan temuan Morrison *et al.* yang memperlihatkan tren penurunan signifikan pada kadar ferritin setelah pemberian tocilizumab sampai hari ke-15. Penurunan yang terjadi bahkan masih berlangsung hingga hari ke-28 penurunan kadar ferritin setelah pemberian tocilizumab memungkinkan menurunnya severitas infeksi COVID-19 pada penderita.^{21, 22, 23, 24}

SIMPULAN

Terapi tocilizumab menghasilkan penurunan skor SOFA sampai hari ke-7 setelah pemberian, dan penurunan kadar CRP, prokalsitonin dan ferritin pada hari ke-2 setelah pemberian pada pasien kritis COVID-19. Perlu adanya penelitian lanjut mengenai hubungan antara pemberian IL-6 inhibitor tocilizumab terhadap komorbid dan berbagai karakteristik pasien, membandingkan

kadar IL-6 sebelum dan sesudah pemberian obat, serta menganalisis faktor-faktor lain yang memperberat infeksi covid selain sitokin proinflamasi IL-6.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO Coronavirus (COVID-19). Covid19.who.int. 2021 [cited 19 August 2021]. Available from: <https://covid19.who.int>
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia [Internet]. Kemkes.go.id. 2021 [cited 19 August 2021]. Available from: <https://www.kemkes.go.id>
3. Li HP, He X, Zhang L, Li CX, Li SQ, Li QY. Therapeutic Agents Rounding Up the Immunopathology of COVID-19. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2021; 17:657-68.
4. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Moller R, et al. Imbalance Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020; 181(5):1036-45.
5. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020; 369(6504):718-24.
6. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020; 131:110698.
7. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 2020; 111:102452.
8. Prete M, Favoino E, Catacchio G, Racanelli V, Perosa F. SARS-CoV-2 Inflammatory Syndrome. Clinical Features and Rationale for Immunological Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(9):3377.
9. Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, Capone M, Vanni A, Spinicci M, et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *J Clin Invest.* 2020; 130(9):4694-703.
10. Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, Castillo RD, Figueroa JG, Ramanathan A, et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis.* 2020; 99:291-7.
11. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 2020; 111:102452.
12. Abbasifard M, Khorramdelazad H. The bio-mission of interleukin-6 in the pathogenesis of COVID-19: A brief look at potential therapeutic tactics. *Life Sci.* 2020; 257:118097.
13. Pelaia C, Tinello C, Vatrella A, Sarro GD, Pelaia G. Lung under attack by COVID-19-induced cytokine storm: pathogenic mechanisms and therapeutic implications. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:175346662093350.
14. Yang Z, Hu Q, Huang F, Xiong S, Sun Y. The prognostic value of the SOFA score in patients with COVID-19: A retrospective, observational study. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(32):e26900.
15. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Iepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):474-84.
16. Rajendram P;Sacha GL, Mehkri O, Wang X, Han X, Vachharajani V et al. Tocilizumab in Coronavirus Disease 2019 - Related Critical Illness: A Propensity Matched Analysis. *Crit Care Explor.* 2021;3(1):e0327.
17. Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, Abdalla S, Shukri K, Daghfal JN, et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* 2020;92(10):2042-9.
18. Hariyanto TI, Kurniawan A. Tocilizumab administration is associated with the reduction in biomarkers of coronavirus disease 2019 infection. *J Med Virol.* 2021; 93(3):1832-6.
19. Issa N, Dumery M, Guisset O, Mourissoux G, Bonnet F, Camou F. Feasibility of tocilizumab in ICU patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93(1):46-7.
20. Rossi ND, Scarpazza C, Filippini C, Cordioli C, Rasia S, Mancinelli CR, et al. Early use of low dose tocilizumab in patients with COVID-19:

- A retrospective cohort study with a complete follow-up. *EClinicalMedicine*. 2020; 100459.
21. Khurshid S, Rahman N, Ahmed S, Ahmad B, Khurshid M, Muhammad A, et al. Early Fall in C - reactive protein (CRP) Level Predicts Response to Tocilizumab in Rapidly Progressing COVID-19: Experience in a Single-Arm Pakistani Center. *Cureus*. 2021; 13(11):e20031.
 22. Morrison AR, Johnson JM, Griebe KM, Jones MC, Stine JJ, Hencken LN, et al. Clinical characteristics and predictors of survival in adults with coronavirus disease 2019 receiving tocilizumab. *J Autoimmun*. 2020; 114:102512.
 23. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID -19. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72(7):1059-63.
 24. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7):1021-8.