

Terapi Pada Pasien COVID-19 derajat berat/kritis Di Salah Satu Rumah Sakit Yogyakarta

Medication Treatment in Severe/Critically Ill Patient in One of Public Hospital, Yogyakarta

Farisa Luthfiana^{1*}, Agung Endro Nugroho², Ika Puspitasari²

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Farisa Luthfiana : Email: farisaluthfiana@mail.ugm.ac.id

Submitted: 10-11-2021

Revised: 04-02-2022

Accepted: 09-02-2022

ABSTRAK

Pasien gejala ringan sampai sedang banyak mengalami perbaikan setelah mendapatkan pengobatan, akan tetapi pada pasien gejala berat/kritis di ICU memiliki mortalitas yang lebih tinggi walaupun telah mendapatkan terapi. Terapi yang ditemukan di lapangan masih sangat beragam. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola pengobatan pasien COVID-19 gejala berat/kritis di salah satu rumah sakit Yogyakarta. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dalam bentuk *case series* pada 10 pasien COVID-19 gejala berat/kritis yang membaik dan 10 pasien COVID-19 gejala berat/kritis yang meninggal, data diambil secara retrospektif melalui rekam medik pasien COVID-19 rawat inap pada periode 1 Januari - 31 Juli 2021. Analisis data dilakukan dengan cara deskriptif dalam bentuk rata-rata/persentase untuk mendapatkan gambaran pola penggunaan obat. Penelitian ini diharapkan menjadi sarana pembelajaran bagi praktisi dan referensi dalam penelitian selanjutnya mengenai pola penggunaan obat pasien COVID-19 gejala berat/kritis. Kelompok pasien meninggal 100 % menggunakan antivirus, 100 % menggunakan antibiotik, 90% menggunakan antiinflamasi, 80% antikoagulan dan terapi tambahan (60 % *N-Acetyl Cysteine* (NAC), 10% kolkisin). Kelompok pasien membaik 100 % menggunakan antivirus, 100% menggunakan antibiotik, 80 % menggunakan antiinflamasi, 90% menggunakan antikoagulan, terapi tambahan (90% NAC, 30% kolkisin). Antibiotik dan antivirus merupakan golongan obat yang banyak digunakan pada kedua kelompok dan kelompok pasien membaik dan kelompok pasien membaik mendapatkan terapi tambahan (NAC dan Kolkisin) lebih banyak dibanding kelompok meninggal, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai manfaat dari terapi tambahan pada pasien COVID-19 berat/kritis.

Kata Kunci: COVID-19; Terapi ; Serial Kasus

ABSTRACT

Most of mild or moderate COVID-19 patients show improvement after receiving treatment, however severe/critical COVID-19 patients in the ICU had a higher mortality even though they had received therapy. Medication therapies used in clinical settings are still very diverse. The objective of study to determine medication treatment patterns of severe/critically ill COVID-19 in one of public hospital, Yogyakarta. This was a descriptive case series study in 10 survival and 10 non-survival severe or critically ill COVID-19 patients, the data were taken retrospectively through the medical records of hospitalized COVID-19 patients in January - July 2021. The data were obtained to get an overview of medication patterns. This research is expected to become a source for health care practitioners learning and a reference for further research regarding therapy study in severe/critically ill COVID-19 patients. Non-survival group patients 100% using antiviral, 100% using antibiotics, 90% using anti-inflammatory, 80% anticoagulants and additional therapy (60% NAC, 10% colchicine). The survival group 100% using antiviral, 100% using antibiotics, 80% using anti-inflammatory, 90% using anticoagulants, additional therapy (90% NAC, 30% colchicine). Antibiotic and antiviral Antibiotics and antivirals are the most common medications that are found in both group and non-survival group earn less additional therapy compared to survival patient. Therefore, require further research to assess beneficial additional therapy in severe or critically ill COVID-19 patients.

Keywords: case series; COVID-19; therapy.

PENDAHULUAN

COVID-19 masih menjadi masalah kesehatan global yang ditetapkan menjadi pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) pada tanggal 11 Maret 2020 (WHO, 2020). Peningkatan jumlah kasus berlangsung cukup cepat, dan menyebar ke berbagai negara dalam waktu singkat. Data tanggal 30 Juli 2021, Indonesia melaporkan kasus positif 3.409.658, sembuh 2.770.092, dan meninggal 94.119 (Covid19.go.id, 2021).

Berdasarkan tingkat derajat keparahan gejalanya, klasifikasi COVID-19 dibagi menjadi 5 antara lain, pasien COVID-19 tidak bergejala, gejala ringan, gejala sedang, pasien gejala berat dan kritis (PDPI *et al.*, 2020). Pasien bergejala ringan-sedang dapat berangsur membaik setelah mendapatkan terapi, akan tetapi pada pasien derajat berat dan kritis dapat berkembang menjadi ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) yang dapat membahayakan jiwa pasien. Pasien COVID-19 derajat berat atau kritis menjadi salah satu titik fokus dan kesulitan dalam pencegahan dan pengendalian pandemi (Zhong *et al.*, 2021). Oleh karena itu studi mengenai pola pengobatan diperlukan untuk melihat kegunaan obat di rumah sakit, sehingga selanjutnya penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan evaluasi bersama dalam terapi pengobatan pasien COVID-19 gejala berat/kritis.

Penelitian pola penggunaan obat pasien COVID-19 derajat berat/kritis yang dilakukan oleh Chen pada tahun 2020 menggambarkan 100% pasien mendapatkan antivirus, 92,2% pasien mendapatkan antibakteri, 96,1% pasien mendapatkan *traditional chinese medicine*, dan 90,2% pasien mendapatkan metilprednisolon (Chen *et al.*, 2020). Rekomendasi terapi pada pasien berdasarkan pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 3 antara lain antivirus, antibiotik jika dicurigai adanya ko-infeksi, antiinflamasi, antikoagulan, dan terapi tambahan lainnya jika diperlukan (PDPI *et al.*, 2020)

Sejauh ini peneliti belum banyak menemukan studi mengenai pola penggunaan obat pada pasien COVID-19 gejala berat/kritis di Indonesia. Dengan demikian penelitian ini bertujuan untuk memberikan gambaran obat-obatan yang digunakan pasien COVID-19 derajat berat/kritis saat mendapatkan perawatan di ICU. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi awal mengenai gambaran pengobatan pasien COVID-19 derajat berat/kritis di ICU, sehingga peneliti selanjutnya dapat mengembangkan studi yang lebih spesifik dalam subjek yang lebih besar berkaitan dengan terapi dan luaran klinis pasien.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain studi deskriptif retrospektif dalam bentuk rangkaian kasus (*case series*) untuk menggambarkan pola pengobatan pasien di ruang ICU salah satu rumah sakit di Yogyakarta pada periode 1 Januari-31 Juli 2021. Data penelitian dikumpulkan melalui catatan rekam medis pasien COVID-19 gejala berat/kritis selama mendapatkan perawatan di ruang ICU yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien COVID-19 dengan kriteria $SPO_2 < 93\%$ dan memiliki rekam medis lengkap serta kriteria eksklusi pasien yang mendapatkan penundaan perawatan di ICU. Besar sampel pada penelitian ini adalah 20 pasien (10 pasien kelompok pasien meninggal dan 10 pasien kelompok pasien membaik). Data dianalisis secara deskriptif dalam bentuk rerata atau persentase.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien

Adapun karakteristik yang diteliti antara lain usia, *Body Mass Index* (BMI) dan Lama perawatan di ICU.

Tabel I menginformasikan kelompok pasien meninggal memiliki rerata usia 56 tahun dengan rerata BMI 27,74 dan rerata lama perawatan di ICU selama 5 hari, kelompok pasien membaik memiliki rata-rata usia 49,2 dengan rata-rata BMI 27,73 dan rata-rata lama perawatan di ICU 7 hari, dari data tersebut dapat diketahui bahwa kelompok pasien meninggal memiliki BMI dan usia yang lebih besar dibandingkan kelompok membaik. Suatu studi mengenai faktor prediksi kematian pada pasien di ICU yang mengobservasi mortalitas dalam 28 hari menunjukkan usia dan BMI memiliki hubungan dengan kematian pasien COVID-19 (Leoni *et al.*, 2021).

Tabel I. Data demografi pasien COVID-19 gejala berat/kritis berdasarkan usia, BMI, lama perawatan ICU

Kategori	Pasien Meninggal	Pasien membaik
	Mean \pm SD	Mean SD
Usia (tahun)	56,00 \pm 7,86	49,20 \pm 8,80
BMI	27,74 \pm 4,00	27,73 \pm 3,75
Lama Perawatan (hari)	5,00 \pm 2,64	7,00 \pm 5,07

Tabel II. Data profil pengobatan pasien COVID-19 gejala berat/kritis selama perawatan di ICU

Kategori	Meninggal	Membaik
	Jumlah, (%)	Jumlah, (%)
Antibiotik	10 (100)	10 (100)
Antivirus	10 (100)	10(100)
Antiinflamasi	9 (90)	8 (80)
Antikoagulan	8 (80)	9 (90)
Terapi tambahan	7 (70)	9 (90)

Rata-rata BMI pasien COVID-19 gejala berat/kritis pada kedua kelompok berada pada nilai 27 yang termasuk kategori *overweight*, beberapa studi mengaitkan BMI keparahan derajat COVID-19 dengan peningkatan risiko mortalitas pada pasien (Shah *et al.*, 2021). Penelitian lain dengan menggunakan metode *deep learning* juga menunjukkan pasien yang memiliki BMI > 25 memiliki kecenderungan perburukan penyakit (Xu *et al.*, 2021). BMI yang melebihi kategori normal memiliki risiko mortalitas yang lebih tinggi disebabkan karena jaringan adiposa yang lebih besar dapat menjadi reservoir virus untuk melakukan replikasi di tubuh pasien (Belanči *et al.*, 2020).

Pola Terapi

Adapun pola terapi yang diamati pada penelitian ini (Tabel II).

Tabel II menginformasikan kelompok pasien meninggal 100 % menggunakan antivirus, 100 % menggunakan antibiotik, 90% menggunakan antiinflamasi, 80% menggunakan antikoagulan dan 70 % menggunakan terapi tambahan. Kelompok pasien membaik 100 % menggunakan antivirus, 100% menggunakan antibiotik, 80 % menggunakan antiinflamasi, 90% menggunakan antikoagulan, dan 90% menggunakan terapi tambahan.

Kami membagi pembahasan kelompok obat yang digunakan menjadi empat bagian pembahasan yaitu pembahasan kelompok antibiotik dan antivirus, antikoagulan, anti inflamasi, dan terapi tambahan.

Antibiotik dan Antivirus

Makrolid dan florokuinolon merupakan golongan antibiotik empiris yang dijumpai pada penelitian ini. Antibiotik yang digunakan antara lain *azithromycin*, *levofloxacin*, dan *moxifloxacin*. Antibiotik empiris pada pasien COVID-19 diberikan bila pasien dicurigai mengalami ko-infeksi bakteri. Golongan Nukleotida analog yaitu remdesivir merupakan antivirus yang digunakan pada pasien COVID-19 gejala berat/kritis. Berikut detail data penggunaan antibiotik dan antivirus pada pasien COVID-19 gejala berat/kritis di ICU.

Antibiotik

Antibiotik yang disarankan bagi pasien COVID-19 derajat berat/kritis pada pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 3 yaitu *azithromycin* 1 x 500 mg IV/ Oral (5-7 hari) atau *levofloxacin* sebagai alternatif dapat diberikan apabila pasien dicurigai mengalami ko-infeksi bakteri dengan dosis 750 mg/24 jam per IV atau per oral selama 5-7 hari. Pemilihan jenis antibiotik pada kedua

Tabel III. Data penggunaan antibiotik dan antivirus pasien COVID-19 gejala berat/kritis selama perawatan di ICU

Terapi (dosis/jam)	Meninggal Jumlah (%)	Membaik Jumlah (%)
Antibiotik		
Azithromycin		
500/24	5 (50)	5 (50)
Levofloxacin		
500/24	5 (50)	4 (40)
750/24	3 (30)	2 (20)
500/12	2 (20)	1 (10)
500/12	0 (00)	1 (10)
Moxifloxacin		
400/24	3 (30)	5 (50)
Antivirus		
Remdesivir		
200/24 (Hari ke1) dan 100/24 (Hari ke 2-5)	10 (100)	10 (100)

Tabel IV. Data penggunaan antikoagulan pasien COVID-19 gejala berat/kritis di ICU

Terapi (IU/jam)	Meninggal	Membaik
	Jumlah (%)	Jumlah (%)
Heparin		
5000/12	1 (10)	1 (10)
5000/8	1 (10)	2 (20)
Enoxaparin		
4000/24	3 (30)	1 (10)
6000/24	1 (10)	2 (20)
4000/12	1 (10)	0 (00)
6000/12	1 (10)	2 (20)

kelompok telah sesuai dengan pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 3.

Penggunaan antibiotik pada kelompok pasien meninggal sebesar 100% (20% *azithromycin* 500 mg/24 jam digunakan selama 2-5 hari, 30% kombinasi *azithromycin* 500 mg/24 jam dan *levofloxacin* 500 mg/24 jam, 20% *levofloxacin* 750 mg/24 jam digunakan selama 7 hari dan 30 % *moxifloxacin* 400 mg/24 jam selama 6 hari. Penggunaan antibiotik pada kelompok pasien membaik sebesar 100% (10 % *azithromycin* 500 mg/24 jam, 20 % kombinasi *azithromycin* 500 mg/24 jam dan 10 % *levofloxacin* 500 mg/24 jam, 10 % kombinasi *azithromycin* 750 mg/24 jam, 10 % kombinasi *azithromycin* 500 mg/24 jam dengan *levofloxacin* 500 mg/24 jam dan 50% *moxifloxacin* 400 mg/ 24 jam).

Antibiotik yang digunakan pada pasien COVID-19 di atas berasal dari golongan makrolida dan fluorokuinolon. Antibiotik golongan makrolid (*azithromycin*) sebelumnya diketahui memiliki efek antiinflamasi, antivirus dan antibakteri (Bleyzac *et al.*, 2020). Penelitian saat ini pemberian *azithromycin* pada pasien COVID-19 derajat berat diketahui tidak menurunkan angka kematian, kebutuhan ventilasi mekanik, dan durasi rawat di rumah sakit (Ramanathan *et al.*, 2020).

Pada Juli 2021, lima organisasi profesi kesehatan Indonesia juga telah mengeluarkan revisi protokol tatalaksana COVID-19. Kelima organisasi tersebut adalah Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia, Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia, serta Ikatan Dokter Anak Indonesia. *Azithromycin* saat ini hanya dianjurkan untuk diberikan bila pasien COVID-19 memiliki koinfeksi dengan bakteri atipikal (PDPI *et al.*, 2021). Sehingga pada bulan Juli penggunaan *azithromycin* dibatasi.

Antibiotik golongan fluorokuinolon memiliki farmakokinetik yang baik, dimana fluorokuinolon memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi di paru-paru dibandingkan di darah, serta memiliki profil keamanan yang sangat baik yang sebanding dengan antibiotik lain yang digunakan untuk mengobati infeksi pernapasan, seperti makrolida dan b-laktam (Maskin *et al.*, 2020). Antibiotik golongan fluorokuinolon disarankan sebagai terapi yang potensial untuk mengobati infeksi SARS-CoV-2, Sebuah studi *in vitro* yang disetujui FDA mengidentifikasi enoxacin dan levofloxacin memiliki efek inhibisi SARS-CoV-2 yang lebih kuat dibandingkan dengan arbidol, kontrol antivirus positif (Touret *et al.*, 2020).

Antivirus

Antivirus yang disarankan bagi pasien COVID-19 berat /kritis pada pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 3 yaitu favipiravir (avigan) pada hari pertama pemberian *loading dose* 2 x 600 mg dan dilanjutkan 2x 500 mg pada hari ke 2-5 atau remdesivir 200 mg IV drip pada hari pertama dan dilanjutkan 1x 100 mg pada hari ke 2-5. Pemilihan jenis antivirus pada kedua kelompok telah sesuai dengan pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 3.

Penggunaan remdesivir baik pada kelompok pasien atau meninggal masing-masing sebesar 100 %. Dosis remdesivir yang digunakan sebesar 200 mg/24 jam yang diberikan secara IV dihari pertama, kemudian dilanjutkan remdesivir 100 mg/24 jam pada hari kedua samai kelima.

Penelitian yang dilakukan oleh WHO bulan November 2020, membandingkan remdesivir dengan pasien yang hanya mendapatkan perawatan biasa pada 197 pasien dengan *outcome viral clearance* selama 7 hari menunjukkan nilai Odds Ratio 1,06 . Tingkat rekomendasi penggunaan remdesivir ini bersifat kondisional, karena pada panel yang diselenggarakan WHO menyimpulkan bahwa sebagian besar pasien sebaiknya cenderung tidak diberikan remdesivir mengingat manfaat *evidence* yang rendah. Rendahnya manfaat remdesivir ini belum dapat mengesampingkan adanya potensi risiko bahaya pada penggunaannya.

Walaubagaimanapun, preferensi penggunaan remdesivir masih cenderung bervariasi, dan akan ada dokter yang memilih untuk menggunakan remdesivir mengingat masih adanya bukti yang belum dapat mengesampingkan manfaatnya (Rochwerg *et al.*, 2020).

Penggunaan antibiotik dan antivirus pada beberapa pasien

COVID-19 memiliki karakteristik klinis yang mirip dengan pneumonia yang disebabkan oleh bakteri (Huttner *et al.*, 2020). Sehingga kami menemui kendala untuk membedakan secara spesifik luaran terapi dari antivirus atau antibiotik secara terpisah. Akan tetapi kami mencoba melihat data kultur bakteri pasien untuk melihat kebutuhan antibiotik pasien.

Berdasarkan data yang tersedia, pemeriksaan kultur dilakukan pada 10 pasien yaitu, dua pasien pada kelompok meninggal yang menunjukkan hasil kultur adanya pertumbuhan bakteri. Empat pasien kelompok membaik tiga diantaranya menunjukkan adanya pertumbuhan bakteri dan satu pasien lainnya menunjukkan hasil kultur steril. Hal ini menunjukkan beberapa pasien COVID-19 derajat berat/kritis membutuhkan antibiotik empiris saat masuk rumah sakit.

Informasi diatas sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mazzuchelli *et al.* di tahun 2020 yang menyatakan bahwa beberapa pasien COVID-19 mengalami ko-infeksi bakteri (Mazzuchelli *et al.*, 2020). Sehingga disarankan pemberian antibiotik pada pasien COVID-19 gejala berat (Huttner *et al.*, 2020). Akan tetapi studi yang sedang berlangsung saat ini pada populasi yang lebih besar menunjukkan bahwa antibiotik yang diberikan lebih awal tampaknya tidak berdampak signifikan terhadap kematian atau infeksi yang didapat di rumah sakit pada pasien sakit kritis. Sehingga peneliti tersebut menyarankan studi kegunaan antibiotik empiris dugaan ko-infeksi bakteri pada pasien COVID-19 dengan skala populasi yang lebih besar lagi secara multi-senter untuk mengetahui dampak terapi antibiotik empiris pada mortalitas dan luaran terapi lain yang terjadi di ICU seperti, durasi perawatan ICU dan ventilasi mekanis (Mazzuchelli *et al.*, 2020).

Antikoagulan

Antikoagulan yang diamati pada penelitian ini tercantum pada tabel IV.

Pasien COVID-19 yang mendapatkan perawatan di rumah sakit menunjukan terjadinya koagulopati, koagulopati merupakan gangguan sistem koagulasi yang dapat memicu terjadinya

trombus pada vena, arteri maupun pembuluh darah sistemik. Koagulopati yang disebabkan COVID-19 dapat memicu terjadinya *Pulmonary Intravascular Coagulopathy* (PIC) karena adanya pembentukan trombus di paru, PIC tersebut juga dapat memicu terjadinya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Selain itu jika koagulasi terjadi secara terus-menerus akan mengkatifkan banyak sitokin dalam tubuh yang dapat menyebabkan kondisi *cytokine storm syndrome*, dimana aktivasi sitokin-sitokin dapat merangsang koagulopati dan koagulasi sistemik yang dapat menyebabkan terjadinya *Multiple Organ Dysfunction* (MODS) (Ikatan Dokter Indonesia, 2020). Sehingga kebutuhan profilaksis antikoagulan diperlukan untuk mencegah prognosis dari koagulopati yang dapat mengancam jiwa. Tromboprofilaksis yang disarankan oleh protokol tatalaksana COVID-19 yang mendapatkan perawatan di ICU antara lain : jika CrCl > 30 mL/menit standar dosis yang digunakan untuk tromboprofilaksis yang disarankan Enoxaparin 40 mg/12 jam atau heparin 7.500 IU/12 jam. Atau dosis standar yang digunakan pada pasien yang memiliki CrCl < 30 mL/menit adalah UFH 7.500 units/8 jam; jika Crcl > 30 mL/menit dan Obes (> 120 kg atau BMI > 35) disarankan enoxaparin 0.5 mg/kg dua kali sehari subkutan (dosis maksimal 100 mg dua kali sehari), atau UFH 10.000/8 jam; jika CrCl > 30 mL/menit dan memiliki berat badan kurang 60 kg disarankan enoxaparin 30 mg/12 jam sc, atau UFH 7.500 unit/8 jam; jika CrCl > 30 mL/menit maka tromboprofilaxis yang disarankan Enoxaparin 40 mg/12 jam atau heparin 7.500 IU/12 jam; jika Crcl < 30 mL/menit dan Obes (> 120 kg atau BMI > 35 UFH 10.000/8 jam; jika CrCl < 30 mL/menit dan memiliki berat badan kurang 60 kg adalah UFH 7.500 unit/8 jam.

Penilaian efektivitas penggunaan tromboprofilaxis dilakukan dengan cara memeriksa parameter koagulasi (D-dimer dan APTT). Data pemeriksaan koagulasi hanya ditemukan pada beberapa kelompok pasien membaik sementara pada kelompok pasien meninggal tidak ditemukan pemeriksaan pada rekam medis, sehingga kami tidak dapat menilai efek tromboprofilaksis pada kelompok pasien meninggal. Pemeriksaan parameter koagulasi terdapat pada enam pasien kelompok membaik tercantum pada tabel V.

Pemberian tromboprofilaksis pasien COVID-19 sebelumnya perlu mempertimbangkan kondisi fungsi ginjal dan tingkat obesitas pasien karena akan berpengaruh pada pemilihan dan penyesuaian tromboprofilaksis, pada keenam pasien nilai SCr normal dan tidak ada pasien yang memiliki BMI > 35.

Tabel V menginformasikan pasien 13,14 menunjukkan nilai APTT yang memendek setelah pemberian tromboprofilaksis awal terapi (Pasien 13,14 menggunakan enoxaparin 60 mg/24 jam) dosis ini belum optimal untuk kedua pasien tersebut dikarenakan dosis awal terapi yang diberikan belum memenuhi dosis yang direkomendasikan oleh pedoman tatalaksana COVID edisi 3, dosis standar yang disarankan tromboprofilaksis di ICU untuk enoxaparin adalah enoxaparin 40 mg/ 12 jam.

Pasien 15,16 menunjukkan nilai D-dimer yang menurun setelah pemberian tromboprofilaksis (pasien 15 menggunakan heparin 5000 IU/12 jam, pasien 16 menggunakan heparin 5000/12 jam). Dosis ini sudah sesuai dengan dosis yang disarankan pada pasien COVID-19 gejala berat.

Pada pasien 19 dan 20 nilai D-dimer pasien mengalami peningkatan, dan perlu dipertimbangkan untuk menaikkan dosis heparin pada kedua pasien tersebut (pasien 19 menggunakan heparin 7.500 IU/8 jam dan pasien 20 menggunakan enoxaparin 40 mg/8 jam). Pasien 19 sudah memenuhi dosis yang direkomendasikan tetapi belum menunjukkan nilai perbaikan D-dimer 1 hari setelah penggunaan heparin 7.500 IU/8 jam). Untuk pasien 20 dosis enoxaparin yang diberikan sedikit lebih besar dari pedoman tatalaksana hal ini dikarenakan nilai D-dimer pasien yang tinggi setelah satu hari pemakaian.

Antiinflamasi

Antiinflamasi yang diteliti pada studi tercantum pada tabel VI.

Adapun antiinflamasi yang digunakan pada pasien COVID-19 derajat berat kritis, antara lain *dexamethasone* dan *IL-blocker*.

Dexamethasone

WHO merekomendasikan terapi kortikosteroid sistemik (yaitu intravena atau oral) (misalnya 6 mg deksametason secara oral atau intravena setiap hari atau 50 mg hidrokortison secara intravena

Tabel. V Luaran Tromboprofilaksis pada 6 Pasien Kelompok Membaik

No. pasien	D-dimer(ng/mL FEU)		APTT (detik)		
	P1	P2	P1	P2	P3
13	891,30	-	42	37	34
14	411,67	-	27	26	21
15	312,61	183,81	-	-	-
16	152,78	283,50	-	-	-
19	1583,80	281,80	-	-	-
20	322,84	1174,90	-	-	-

P1 : Pemeriksaan ke-1, P2: Pemeriksaan kedua, P3:Pemeriksaan ke tiga, APTT :*Activated partial thromboplastin time*

Tabel VI.Data penggunaan antiinflamasi pada pasien COVID-19 gejala berat/kritis di ICU

Antiinflamasi (mg/jam)	Meninggal Jumlah (%)	Membaik Jumlah (%)
Kortikosteroid		
Dexamethasone		
5/24	3 (30)	4 (40)
6/24	1 (10)	0 (00)
15/24	0 (00)	2 (20)
50/24	2 (20)	0 (00)
100/24	2 (20)	1(10)
200/24	1 (10)	0 (00)
IL-6 blocker		
Tocilizumab 200/12	0 (00)	1 (10)

setiap 8 jam) selama 7 hingga 10 hari pada pasien dengan COVID-19 yang parah dan kritis (Annane, 2021). Tabel diatas dapat diketahui bahwa dexamethason merupakan jenis kortikosteroid yang paling sering digunakan pada kelompok pasien meninggal maupun kelompok membaik, untuk dosis yang digunakan berkisar antara 5 mg-200 mg.

Penggunaan *dexamethasone* IV pada kelompok pasien meninggal sebesar 90 % (30 % pasien menggunakan dosis 3 mg/24 jam, 20 % pasien menggunakan dosis 6 mg/24 jam, 10 % pasien menggunakan 50 mg/24 jam, 20 % menggunakan 100 mg dan 10 % pasien menggunakan 200 mg). Penggunaan *dexamethasone* IV pada kelompok membaik sebesar 70 % (40 % pasien menggunakan *dexamethasone* dosis 5 mg, 20 % pasien menggunakan *dexamethasone* dosis 15 mg, dan 10 % pasien menggunakan dosis 100 mg). Dengan demikian dapat diketahui penggunaan dosis dexamethason pada kelompok pasien meninggal lebih besar dibandingkan dengan pasien yang membaik. Hal ini dimungkinkan karena pertimbangan kondisi klinis admisi yang lebih berat dan diagnosa ARDS yang lebih banyak ditemukan pada pasien meninggal dibandingkan dengan kelompok pasien membaik.

Dosis *dexamethasone* yang disarankan oleh pedoman COVID-19 edisi 3 dan WHO adalah 6 mg/24 jam karena pemberian *dexamethasone* pada dosis tersebut di pasien COVID-19 derajat berat/kritis karena dapat menurunkan risiko 28 hari kematian (Rochwerg *et al.*, 2020), untuk penggunaan kortikosteroid dosis tinggi belum banyak ditemukan bukti manfaat bagi pasien ARDS, akan tetapi terdapat penelitian retrospektif yang mengamati penggunaan 10 mg/24 jam selama 5 hari, lalu diikuti 20 mg/24 jam selama 5 hari pada pasien rawat inap dengan ARDS terkait COVID-19, hasil penelitian tersebut menunjukkan penggunaan deksametason dosis tinggi dapat dengan cepat meningkatkan perbaikan kondisi klinis pasien dan dapat menurunkan nilai pemeriksaan biomarker inflamasi (Vecchié *et al.*, 2021). Uji klinis mengenai penggunaan *dexamethasone* dosis tinggi saat ini masih berlangsung (Maskin *et al.*, 2020). Penilaian keamanan dan efektivitas penggunaan *dexamethasone* dosis tinggi masih belum dapat diketahui.

Nilai crp, laju endap darah, viskositas plasma merupakan penanda inflamasi yang dapat digunakan untuk menial inflamasi (Watson et al., 2019). Penilaian efektivitas dexamethason pada subjek penelitian terhadap penanda inflamasi belum dapat dilakukan, hal ini dikarenakan pemeriksaan penanda inflamasi tersebut tidak tercantum pada rekam medis pasien.

IL-6 blocker

Pasien COVID-19 gejala berat/ kritis dapat mengalami reaksi imun yang berlebihan, dimana kondisi tersebut dapat membahayakan pasien, IL-6 blocker (tocilizumab dan sarlizumab) merupakan obat golongan antibodi monoklonal. Beberapa studi menunjukkan penurunan jumlah limfosit yang signifikan pada pasien pneumonia serta peningkatan sitokin yang sangat tinggi, terutama IL-6. Pada pasien COVID-19, kadar IL-6 meningkat tajam dan berperan dalam induksi diferensiasi limfosit B dan produksi antibodi serta proliferasi dan diferensiasi limfosit T. Cytokine storm pada COVID-19 dapat meningkatkan permeabilitas vaskuler, terjadi perpindahan cairan dan sel darah dalam alveolus yang mengakibatkan acute respiratory distress syndrome (ARDS) hingga kematian (PDPI *et al.*, 2020). Pemberian antikoagulan diharapkan dapat mencegah kejadian tersebut.

Penggunaan IL-6 (*Tocilizumab*) pada penelitian digunakan pada 40 pasien kelompok pasien membaik. Dosis yang digunakan adalah tocilizumab 200 mg/12 jam, akan tetapi peneliti tidak dapat melihat luaran penurunan marker inflamasi pada pasien tersebut dikarenakan belum tersedianya pemeriksaan IL-6 dan belum tercantumnya nilai crp dan laju endap darah (LED) pasien.

Penelitian yang di inisiasi oleh WHO yang melibatkan 10.000 pasien COVID-19 berat menunjukkan pemberian IL-6 blocker dapat menurunkan angka kematian 13% dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan perawatan biasa. Sehingga WHO merekomendasikan IL-6 blocker diberikan bersamaan dengan kortikosteroid, pada pasien gejala berat/kritis. IL-6 blocker merupakan obat yang saat ini direkomendasikan WHO setelah rekomendasi kortikosteroid untuk menangani inflamasi pada pasien pada September 2020. Akan tetapi kekurangan dari obat ini adalah harganya yang mahal dan aksesibilitas yang sulit, kesulitan ini sangat dirasakan bagi negara berpenghasilan menengah kebawah, dengan demikian saat ini WHO sedang berusaha mengajak perusahaan yang memproduksi IL-6 blocker untuk menurunkan harga agar mempermudah aksesibilitas pada negara menengah kebawah (WHO,2021).

Terapi Tambahan

Terapi tambahan yang diteliti pada penelitian ini antara lain *N-Acetyl Cysteine* (NAC) dan kolkisin. Berdasarkan tabel VII diatas obat tambahan yang digunakan pada pasien COVID-19 gejala berat/kritis adalah NAC dan Kolkisin.

N-Acetylcysteine (NAC)

Infeksi SARS-CoV-2 atau COVID-19 berhubungan dengan ketidak seimbangan oksidan dan antioksidan yang dapat mengakibatkan inflamasi dan kerusakan jaringan. *Glutathione* merupakan antioksidan yang banyak ditemukan di tubuh dan berperan dalam melindungi sel dari stres oksidatif. N-asetilsistein (NAC), yang sering digunakan sebagai obat mukolitik, memiliki sifat antioksidan secara langsung maupun secara tidak langsung melalui pelepasan gugus sistein sebagai senyawa prekursor dalam proses sintesis glutation. Berbagai penelitian sebelumnya, data awal penelitian terhadap COVID-19 dan ulasan patofisiologis mengarahkan bahwa sifat antioksidan N-asetilsistein dapat bermanfaat sebagai terapi dan/atau pencegahan COVID-19 (PDPI *et al.*, 2020).

Penggunaan NAC pada kelompok pasien meninggal sebesar 60 % (10% pasien menggunakan rute per oral dengan dosis 600 mg/24 jam dan 50% pasien lainnya melalui rute intravena dengan dosis 200 mg/24 jam). Penggunaan NAC pada kelompok pasien membaik sebesar 90% (90 % pasien menggunakan NAC diberikan dengan rute intravena dosis 200 mg/24 jam).

Dosis NAC yang disarankan sebagai profilaksis gagal nafas di ICU di atas/sama dengan 1200 mg per hari oral ataupun intravena, terbagi 2-3 kali pemberian (PDPI *et al.*, 2020). Akan tetapi pada penelitian ini pasien COVID-19 dengan gejala berat/kritis yang mendapatkan dosis yang dianjurkan (600 mg/8 jam PO) hanya sebesar 30% pasien pada kelompok pasien meninggal, pada pasien lainnya mendapatkan dosis lebih rendah dari yang direkomendasikan (200 mg/24 jam yang diberikan secara IV). Dengan demikian dosis NAC 200 mg/24 jam yang diberikan baik pada kelompok pasien

Tabel VII. Data penggunaan terapi tambahan pada pasien COVID-19 gejala berat/kritis di ICU

Terapi (mg/jam)	Meninggal Jumlah (%)	Membaik Jumlah(%)
NAC		
600 /8	6 (60)	9(90)
200 /24	3 (30)	0(00)
Kolkisin		
0,5 /12	1(10)	3 (30)

meninggal atau membaik belum memenuhi dosis kebutuhan NAC sebagai profilaksis gagal nafas di ICU.

Sebenarnya hasil suatu uji klinis menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada kebutuhan ventilasi mekanik, angka kematian, masuk ICU, lama perawatan di ICU, dan lama perawatan di RS. Beberapa studi klinis fase 2 dan 3 lainnya sedang berjalan dan hasilnya baru didapat sekitar tahun 2021 (PDPI et al., 2020).

Kolkisin

Pedoman tatalaksana COVID-19 menginformasikan obat yang memungkinkan kolkisin digunakan sebagai terapi tambahan (PDPI *et al.*, 2020). Penggunaan kolkisin pada kelompok pasien meninggal sebesar 10 % dan 30 % pada kelompok pasien membaik. Outcome pasien tidak dimungkinkan untuk dievaluasi hal ini dikarenakan belum terdapat nilai crp pada rekam medis pasien, yang digunakan sebagai parameter penilaian perbaikan inflamasi pada pasien.

Penelitian yang dilakukan oleh Lopes *et al.* tahun 2020, menginformasikan penggunaan kolkisin pada pasien COVID-19 derajat sedang dan berat dapat menurunkan nilai crp, menurunkan lama rawat inap dan dapat menurunkan kebutuhan oksigen (Lopes *et al.*, 2021). Penelitian mengenai penggunaan kolkisin saat ini sedang berjalan dalam RECOVERY trial yang diselenggarakan oleh WHO yang melibatkan 18.000 subjek untuk melihat efek kolkisin lebih lanjut pada pasien COVID-19 (PDPI *et al.*, 2020)

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang kami lakukan, dapat ditarik kesimpulan antibiotik dan antivirus merupakan golongan obat yang banyak digunakan baik kelompok pasien meninggal dan kelompok pasien membaik sehingga diperlukan evaluasi mengenai penggunaan antibiotik baik secara kuantitatif atau kualitatif pada pasien COVID-19 gejala berat/kritis dan pada kelompok pasien membaik mendapatkan terapi tambahan (NAC, Kolkisin) dibanding kelompok meninggal, diperlukan studi lebih lanjut untuk mengetahui manfaat terapi tambahan terhadap mortalitas pada pasien COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

- Annane, D., 2021. Corticosteroids for COVID-19. *J. Intensive Med.* **1**: 14–25.
 Archived: WHO Timeline - COVID-19 (2020) 27 April 2020. Tersedia pada:
<https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
 (Diakses: 26 Agustus 2020).
- Belančić, A., Kresović, A., and Rački, V., 2020. Potential pathophysiological mechanisms leading to increased COVID-19 susceptibility and severity in obesity. *Obes. Med.* **19**: 100259.
- Bleyzac, N., Goutelle, S., Bourguignon, L., and Tod, M., 2020. Azithromycin for COVID-19: More Than Just an Antimicrobial?, *Clin. Drug Investig.* **40**: 683–686.
- Chen, Y., Zhang, K., Zhu, G., Liu, L., et al. 2020. Clinical characteristics and treatment of critically ill patients with COVID-19 in Hebei. *Ann. Cardiothorac. Surg.* **9**: 2118–2130.
- Huttner, B.D., Catho, G., Pano-Pardo, J.R., Pulcini, C., Schouten, J., 2020. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles!, *Clin. Microbiol. Infect.* **26**: 808.

- Ikatan Dokter Indonesia, 2020. Rekomendasi IDI, Pemberian Antikoagulan Profilaksis Pada Pasien Covid-19 yang Dirawat di Rumah Sakit. *Ikat. Dr. Indones.* **4**: 57-71.
- Leoni, M.L.G., Lombardelli, L., Colombi, D., Bignami, E.G., Pergolotti, B., Repetti, F., et al., 2021. Prediction of 28-day mortality in critically ill patients with COVID-19: Development and internal validation of a clinical prediction model. *PLoS One.* **16**: 1-13
- Lopes, Maria Isabela, et. al, 2021. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19 : a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD open.* **7**: 2-8
- Maskin, L.P., Olarte, G.L., Palizas, F., Velo, A.E., Lurbet, M.F., Bonelli, I., Baredes, N.D., Rodríguez, P.O., 2020. High dose dexamethasone treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome secondary to COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *BMC.* **21**:1-3
- Mazzuchelli, T., Lo Priore, E., Balmelli, C., Llamas, M., Pallanza, M., Elzi, L., et al., 2020. Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19. *J. Infect.* **81**: e148-e149
- PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI, 2020. Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020, Pedoman Tatalaksana COVID-19.1-149
- PDPI, et al., 2021. Revisi Protokol Tatalaksana COVID-19. PDPI. 1-50
- Peta Sebaran COVID-19 | Covid19.go.id* (tanpa tanggal) 2021. Tersedia pada: <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19> (Diakses: 12 Oktober 2021).
- Ramanathan, K., Antognini, D., Combes, A., Paden, M., Zakhary, B., Ogino, M., et al., 2020. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial, *Lancet.* **396**: 959-967
- Rochweg, B., Agarwal, A., Siemieniuk, R.A., Agoritsas, T., Lamontagne, F., Askie, et al., 2020. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.* **370**:1-13
- Shah, H., Khan, M.S.H., Dhurandhar, N. V., and Hegde, V., 2021. The triumvirate: why hypertension, obesity, and diabetes are risk factors for adverse effects in patients with COVID-19. *Acta Diabetol.* **58**: 831-843.
- Touret, F., Gilles, M., Barral, K., Nougairède, A., van Helden, J., Decroly, E., et al., 2020. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *Sci. Rep.* **10**: 1-9
- Vecchié, A., Batticciotto, A., Tangianu, F., Bonaventura, A., Pennella, B., Abenante, et al., 2021. High-dose dexamethasone treatment for COVID-19 severe acute respiratory distress syndrome: a retrospective study. *Intern. Emerg. Med.* **1**-7
- Watson, J., Jones, H.E., Banks, J., Whiting, P., Salisbury, C., and Hamilton, W., 2019. Use of multiple inflammatory marker tests in primary care: Using Clinical Practice Research Datalink to evaluate accuracy. *Br. J. Gen. Pract.* **69**:E662-E669
- Xu, W., Sun, N.N., Gao, H.N., Chen, Z.Y., Yang, Y., Ju, B., and Tang, L.L., 2021. Risk factors analysis of COVID-19 patients with ARDS and prediction based on machine learning. *Sci. Rep.* **11**: 1-12.
- Zhong, Z., Li, H., Zhu, J., Ji, P., Li, B., Pang, J., Zhang, J., and Liang, X., 2021. Clinical characteristics of 2,459 severe or critically ill COVID-19 patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* **100**: e23714;97(9):6.