

Original Article

Evaluasi Klinis dan Efek Samping Terapi Obat Antivirus Pada Pasien Covid-19 Di RSPAD Gatot Soebroto

Clinical Evaluation and Side Effects of Antiviral Drug Therapy in Covid-19 Patients at Gatot Soebroto Hospital

Jeanette Mangiwa*¹, Ros Sumarny¹, Dian Ratih Laksmiawati¹, Renni Septini²

¹ Program Magister Ilmu Kefarmasian, Universitas Pancasila, DKI Jakarta, Indonesia

² Instalasi Farmasi RSPAD Gatot Soebroto, DKI Jakarta, Indonesia

(Email Korespondensi: jeanettemangiwa@gmail.com, Hp. 081355367898)

ABSTRAK

Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisa hubungan jenis obat antivirus Covid-19 dengan *outcome* klinis dan lama rawat berdasarkan derajat keparahan Covid-19 di ruang rawat inap Paviliun Soehardo Kertokusodo RSPAD Gatot Soebroto Jakarta. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dan pengambilan data secara retrospektif melalui rekam medis periode bulan September - November tahun 2020. Sampel adalah pasien Covid-19 derajat sedang dan berat. Data demografi dan klinis pasien serta profil pengobatan dianalisis secara deskriptif berdasarkan derajat keparahan Covid-19. Analisis data yaitu uji *Spearman's rho*. Hasil menunjukkan terdapat 79 pasien Covid-19 yang memenuhi kriteria inklusi dengan derajat sedang 62,03% dan derajat berat 37,97%. Penggunaan antivirus pada derajat sedang yaitu oseltamivir sebanyak 28 pasien (57,14%), favipiravir 13 pasien (26,53%) sedangkan penggunaan antivirus pada derajat berat adalah oseltamivir & favipiravir. Hubungan lama status positif RT-PCR dan lama rawat terhadap derajat keparahan Covid-19 diperoleh $p < 0,05$. Hubungan profil penggunaan obat antivirus dengan derajat keparahan Covid-19 diperoleh $p=0,00$. Hubungan jenis regimen obat antivirus dengan nilai skala rasio parameter klinik d-dimer pre $p=0,01$ dan post $p=0,03$ dan parameter klinik SGPT (pre) $p=0,04$ dan (post) $p=0,00$ pada derajat berat. Kesimpulan yaitu terdapat hubungan yang signifikan profil penggunaan regimen obat antivirus dengan derajat keparahan Covid-19 dan terdapat hubungan yang signifikan pada penggunaan obat penunjang yaitu antikoagulan, antihistamin, obat gangguan saluran cerna dan obat hepatoprotektor dengan derajat keparahan Covid-19.

Kata kunci : Covid-19, Evaluasi, Klinis, Antivirus, Efek Samping, Lama rawat

ABSTRACT

The purpose of this study was to analyze the relationship between types of Covid-19 antiviral drugs with clinical outcomes and length of stay based on the severity of Covid-19 in the inpatient ward of the Soehardo Kertokusodo Pavilion, Gatot Soebroto Hospital, Jakarta. This study is an analytical observational study and retrospective data collection through medical records for the period September - November 2020. The samples were moderate and severe Covid-19 patients. Demographic and clinical data of patients and treatment profiles were analyzed descriptively based on the severity of Covid-19. Data analysis is Spearman's rho test. The results showed that there were 79 Covid-19 patients who met the inclusion criteria with a moderate degree of 62.03% and a severe degree of 37.97%. The use of antiviral at moderate levels was oseltamivir in 28 patients (57.14%), favipiravir in 13 patients (26.53%) while the use of antiviral in severe degrees was oseltamivir & favipiravir. The relationship between the length of positive RT-PCR status and length of stay on the severity of Covid-19 was $p < 0.05$. The correlation between the profile of the use of antiviral drugs and the severity of Covid-19 was $p=0.00$. The relationship between the type of antiviral drug regimen with the clinical parameter d-dimer ratio scale value pre $p=0.01$ and post $p=0.03$ and the clinical parameter SGPT (pre) $p=0.04$ (post) $p=0.00$ at the degree of heavy. The conclusion is that there is a significant relationship between the profile of the use of antiviral drug regimens with the severity of Covid-19 and there is a significant relationship with the use of supporting drugs, namely anticoagulants, antihistamines, gastrointestinal drugs and hepatoprotector drugs with the severity of Covid-19.

Keywords: Covid-19, Evaluation, Clinical, Antivirus, Side Effects, Length of stay

<https://doi.org/10.33860/jik.v16i2.1333>



© 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY SA) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease–2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus–2 (SARS–CoV–2)* yang pertama kali teridentifikasi di Wuhan¹. Penularan Covid-19 dapat terjadi melalui *droplet* yang dikeluarkan penderita pada saat batuk, bersin, berbicara maupun akibat melalui kontak dengan benda-benda yang terkontaminasi virus tersebut². Infeksi SARS–CoV–2 pada umumnya dapat menyebabkan penyakit pernapasan dengan derajat keparahan bervariasi, bahkan pada beberapa penderita mungkin tidak merasakan gejala apapun^{2,3}. Karena infeksi ini tergolong baru, terjadi sejak tahun 2019, terapi atau pengobatannya pun masih selalu berubah–ubah, diantara obat–obat tersebut yaitu klorokuin/hidroksiklorokuin, oseltamivir, remdesivir, favipiravir, lopinavir+ritonavir⁴.

RSPAD Gatot Soebroto adalah salah satu rumah sakit di Jakarta yang di tunjuk sebagai rumah sakit rujukan untuk penanganan pasien Covid-19 pada Maret 2020. Jumlah pasien yang dirawat di rumah sakit terus meningkat. Total pasien Covid-19 yang di rawat di rumah sakit RSPAD Gatot Soebroto sampai pada tanggal 31 Desember 2020 sebanyak 2341 pasien, sembuh sebanyak 1834 pasien dan meninggal 272 pasien. Terdapat 3 ruang rawat inap di RSPAD Gatot Soebroto untuk pasien pasien Covid-19 yaitu Paviliun Kartika, Paviliun Darmawan dan Paviliun Soehardo Kertokusodo. Pasien Covid-19 derajat keparahan sedang dan berat berada di ruang rawat inap Paviliun Soehardo Kertokusodo. Jumlah pasien Covid-19 di ruang rawat inap Paviliun Soehardo Kertokusodo pada saat masuk dan pulang selama kurun waktu bulan September – November 2020 sebanyak 225 pasien⁵.

Pedoman tatalaksana Covid-19 edisi 1 April 2020 dan pedoman tatalaksana Covid-19 edisi 2 Agustus 2020 memiliki kesamaan terapi antivirus pada derajat keparahan sedang dan berat yaitu klorokuin/hidroksiklorokuin, oseltamivir atau lopinavir+ritonavir atau favipiravir atau remdesivir. Pedoman tatalaksana Covid-19 edisi 3 Desember 2020 derajat keparahan sedang dan berat terapi antivirus yaitu favipiravir atau remdesivir.

Pemantauan terapi obat perlu dilakukan untuk menilai keberhasilan terapi. Infeksi Covid-19 adalah infeksi yang relatif baru dibanding infeksi jenis lainnya. Pengobatan

yang tepat pada pedoman pengobatan Covid-19 merupakan hal yang menarik untuk di evaluasi..

Tujuan penelitian ini tujuan penelitian ini yakni mengetahui profil pengobatan, efek samping terapi obat Covid-19 dan *outcome* klinis di ruang rawat inap Paviliun Soehardo Kertokusodo RSPAD Gatot Soebroto.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pengambilan data secara retrospektif melalui rekam medis meliputi catatan klinis dokter, penggunaan obat dan hasil laboratorium pasien terkonfirmasi Covid-19 di ruang rawat inap Paviliun Soehardo Kertokusodo RSPAD Gatot Soebroto periode bulan September – November tahun 2020. Profil pengobatan di evaluasi kesesuaiannya menggunakan buku Pedoman Tatalaksana Covid-19 edisi 2 bulan Agustus tahun 2020, Informatorium Obat Covid-19 di Indonesia edisi 1 Maret 2020 dan edisi 2 November 2020. *Outcome* klinis berupa pemeriksaan laboratorium dan lama rawat diidentifikasi dari catatan laboratorium dan catatan dokter pada rekam medis yang di gunakan untuk mendeteksi fungsi organ yang mungkin terjadi selama pengobatan.

Populasi pada penelitian ini adalah pasien terkonfirmasi Covid-19 di ruang rawat inap Paviliun Soehardo Kertokusodo. Sampel pada penelitian ini adalah bagian dari populasi yang akan diteliti dengan cara *total sampling*.

Pengumpulan data dilakukan dengan mendata data rekam medis periode September – November 2020 dan dilakukan pencatatan pada formulir pengambilan data yang berisi data identitas pasien (nomor rekam medis, nama pasien, jenis kelamin, usia, pendidikan, pekerjaan, tanggal masuk rumah sakit, tanggal keluar rumah sakit, lama rawat, penyakit komorbid), gejala klinis yang dialami pasien pada saat masuk rumah sakit, pemeriksaan fisis, penggunaan obat, catatan klinis pengamatan dokter saat kunjungan pasien harian, hasil laboratorium.

Pada penelitian ini data-data dikumpulkan kemudian di olah secara statistika dengan menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*. Analisis deskriptif untuk data sosiodemografi, Uji hubungan menggunakan uji *Spearman's rho*.

HASIL

Tabel 1 derajat keparahan Covid-19 di ruang rawat inap Paviliun Soehardo Kertohusodo RSPAD Gatot Soebroto diperoleh derajat sedang sebanyak 49 pasien (62,03%) dan derajat berat sebanyak 30 pasien (37,97%). Jenis kelamin laki-laki sebanyak 25 pasien (51,02%) dan 19 pasien (63,33%) pada derajat sedang dan berat. Jenis kelamin perempuan sebanyak 24 pasien (48,98%) dan 11 pasien (36,67%) pada derajat sedang dan berat. Usia tertinggi terkonfirmasi Covid-19 di usia 51- 60 tahun sebanyak 19 pasien (38,77%) dan 12 pasien (40,00%) pada derajat sedang dan berat. Pasien dengan komorbid sebanyak 23 pasien (46,94%) dan 19 pasien (63,33%) pada derajat sedang dan berat. Lama positif RT-PCR pada derajat sedang kurang lebih 10 hari dan derajat

berat kurang lebih 13 hari. Lama rawat pada derajat sedang kurang lebih 14 hari dan derajat berat kurang 16 hari. Hasil statistika hubungan lama status positif RT-PCR dan lama rawat dengan derajat keparahan Covid-19 diperoleh nilai p sebesar 0,02 dan 0,05 pada $\alpha=5\%$, $p=0,02$ dan $p=0,05$ artinya memiliki hubungan. Nilai p adalah indikator untuk menolak atau menerima hipotesis. Nilai signifikansi $p<0,05$ maka H_0 ditolak artinya terdapat pengaruh yang signifikan. Sehingga nilai p sebesar 0,02 dan 0,05 interpretasinya adalah memiliki hubungan bermakna berdasarkan derajat keparahan Covid-19 terhadap lama status positif dan lama rawat. Menunjukkan bahwa semakin berat derajat keparahan Covid-19 maka semakin lama rata-rata lama positif RT-PCR dan rata-rata lama rata-rata perawatan pasien.

Tabel 1 Profil Demografik dan Klinis Pasien Covid-19

No.	Variabel	Derajat Keparahan Covid-19				p Uji Spearman's rho
		Sedang N = 49		Berat N = 30		
		N	%	N	%	
1.	Jenis Kelamin					0.14
	Laki-laki	25	51,02	19	63,33	
	Perempuan	24	48,98	11	36,67	
2.	Umur					0.39
	15 - 20 tahun	2	4,08	0	0	
	21 - 30 tahun	7	14,29	4	13,33	
	31 - 40 tahun	11	22,45	8	26,67	
	41 -50 tahun	10	20,41	6	20,00	
	51 - 60 tahun	19	38,77	12	40,00	
3.	Komorbid					0.10
	Tanpa komorbid	26	53,06	11	36,67	
	Dengan komorbid	23	46,94	19	63,33	
4.	Lama positif Covid-19	10,86 ± 5,73		13,30 ± 5,55		0.02
5.	Lama rawat	14,14 ± 6,42		16,27 ± 5,00		0.05

Tabel 2 diperoleh penggunaan antivirus pada derajat sedang yaitu oseltamivir sebanyak 28 pasien (57,14%), favipiravir 13 pasien (26,53%) sedangkan penggunaan antivirus pada derajat berat adalah oseltamivir & favipiravir (obat di berikan dalam masa terapi yang berbeda) sebanyak 15 pasien (50,00%) dan favipiravir sebanyak 9 pasien (30,00%). Penggunaan antibakteri terbanyak yaitu azitromicin sebanyak 32 pasien (65,31%) dan 19 pasien (63,33) pada derajat sedang dan berat. Penggunaan vitamin dan mineral digunakan 100% pada derajat sedang dan berat. Penggunaan antikoagulan terbanyak yaitu heparin sebanyak 11 pasien (22,45%) dan 13 (43,33%) pada derajat sedang dan berat. Penggunaan antipiretik terbanyak yaitu paracetamol sebanyak 29 pasien (59,18%) dan 14 pasien (46,67%) pada derajat sedang dan

berat. Penggunaan antiinflamasi terbanyak yaitu dexametason pada derajat berat sebanyak 13 pasien (43,33%). Penggunaan mukolitik, ekspektorant terbanyak yaitu asetilsistein sebanyak 31 pasien (63,26%) dan 24 (80,00) pada derajat sedang dan berat. Penggunaan bronchodilator terbanyak yaitu salbutamol sebanyak 3 pasien (6,12%) dan 6 pasien (20,00%) pada derajat sedang dan berat. Penggunaan obat gangguan saluran cerna terbanyak yaitu omeprazole sebanyak 26 pasien (53,06%) dan 18 pasien (60,00%) pada derajat sedang dan berat. Penggunaan Heparotektor terbanyak yaitu Hp pro sebanyak 6 pasien (12,24%) pada derajat sedang sedangkan pada berat yaitu curcuma sebanyak 14 pasien (46,66%).

Tabel 2 Profil Penggunaan Obat

No.	Kelompok Obat	Derajat Keparahan Covid-19				p Uji Spearman's rho
		Sedang		Berat		
		N = 49	%	N = 30	%	
1	Antivirus					0,00
	Oseltamivir	28	57,14	0	0	
	Oseltamivir - Hidroksikloroquine	8	16,33	4	13,33	
	Oseltamivir & Favipiravir	0	0	15	50,00	
	Favipiravir	13	26,53	9	30,00	
	Favipiravir - Hidroksikloroquine	0	0	2	6,67	
2	Antibakteri					0,43
	Azitromicin	32	65,31	19	63,33	
	Levofloksasin	17	34,69	11	36,67	
3	Vitamin dan Mineral					0,37
	Vitamin C	49	100	30	100	
	Vitamin E	49	100	30	100	
	Vitamin D3	49	100	30	100	
	Vitamin B1	5	10,20	4	13,33	
	Vitamin B6	6	12,24	6	20,00	
	Vitamin B12	5	10,20	4	13,33	
	Zink	44	89,79	21	70,00	
4	Antikoagulan					0,00
	Heparin	11	22,45	13	43,33	
	Enoxaparin	2	4,08	6	20,00	
	Rivaroxaban (Xarelto)	7	14,29	6	20,00	
	Walfarin 2mg	1	2,04	1	3,33	
5	Antipiretik, Analgetik					0,12
	Paracetamol	29	59,18	14	46,67	
	Asam Mefenamat	1	2,04	1	3,33	
	Tramadol	1	2,04	3	10,00	
	Ketorolac	1	2,04	5	16,67	
6	Antiinflamasi, Antihistamin					0,00
	Dexametason	4	8,16	13	43,33	
	Rhinos SR	1	2,04	3	10,00	
	Cetirizine	6	12,24	2	6,67	
	Loratadine	1	2,04	3	10,00	
	Chlorpheniramine (CTM)	2	4,08	0	0	
7	Mukolitik, Ekspektorant					0,06
	Asetilsistein	31	63,26	24	80,00	
	Codipront	7	14,28	8	26,66	
	OBH	1	2,04	4	13,33	
8	Bronchodilator					0,06
	Salbutamol	3	6,12	6	20,00	
	Aminophylin	1	2,04	1	3,33	
	Procaterol HCL (Meptin)	1	2,04	1	3,33	
9	Gangguan Saluran Pencernaan					0,03
	Omeprazol	26	53,06	18	60,00	
	Pantoprazole	1	2,04	0	0	
	Sukralfat	15	30,61	12	40,00	
	Antasida	3	6,12	0	0	
	Domperidon	5	10	1	3,33	
	Ondansetron	12	24,48	13	43,33	
	Ranitidin	17	34,69	12	40,00	
	Probiotik	24	48,98	15	50,00	
	New Diatab	3	6,12	1	3,33	
	CaCo3 (Kalsium Karbonat)	1	2,04	2	6,66	
10	Hepatoprotektor					0,00
	Curcuma	4	8,166	14	46,66	
	Hp Pro	6	12,24	11	36,66	
	Biocurliv	0	0	1	3,33	

Keterangan : (-) obat di berikan secara kombinasi, bersamaan dalam penggunaannya (masa terapi yang sama); (&) obat di berikan dalam masa terapi yang berbeda

Tabel 3 diperoleh keluhan efek samping penggunaan antivirus oseltamivir pada derajat sedang yaitu mual sebanyak 8 pasien dan muntah sebanyak 4 pasien. Penggunaan

antivirus Oseltamivir & Favipiravir (obat di berikan dalam masa terapi yang berbeda) pada derajat berat yaitu mual sebanyak 6 pasien dan muntah sebanyak 3 pasien.

Tabel 3 Efek Samping Penggunaan Antivirus

Derajat Keparahan	Antivirus	Keluhan efek samping					Penurunan selera makan
		Mual	Muntah	Nyeri abdomen	Pusing / Sakit kepala	Ruam	
Sedang	Oseltamivir	8	4	0	1	1	0
	Oseltamivir – Hidroksiklorokuin	1	1	0	0	2	0
	Favipiravir	3	0	2	1	1	0
Berat	Oseltamivir & Favipiravir	6	3	0	0	0	0
	Oseltamivir – Hidroksiklorokuin	2	0	0	1	0	1
	Favipiravir	0	1	0	0	1	0
	Favipiravir - Hidroksiklorokuin	0	0	0	1	0	0

Tabel 4 Hasil statistika regimen obat antivirus dengan nilai skala rasio parameter klinik pada derajat sedang hanya pada

parameter SGPT diperoleh (selisih) nilai $p=0,05$ ($p<0,05$).

Tabel 4 Hubungan Jenis Obat Antivirus Dengan Nilai Skala Rasio Parameter Klinik Pada Derajat Keparahan Sedang

Parameter Klinik		Oseltamivir	Oseltamivir – Hidroksiklorouin	Favipiravir	Uji Spearman's rho
		N = 28	N = 8	N = 13	
Leukosit	Pre	7294.29 ± 2583.18	6215.00 ± 2252.66	7476.15 ± 3308.24	0.38
	Post	8000.71 ± 2635.77	6956.50 ± 1993.97	8385.38 ± 2823.64	0.49
	Selisih	-706.43 ± 2282.82	-742.50 ± 2142.87	-909.23 ± 2020.45	0.39
D-dimer	Pre	585.46 ± 647.34	417.50 ± 139.67	594.00 ± 400.17	0.15
	Post	692.68 ± 770.45	403.75 ± 156.75	603.08 ± 428.94	0.39
	Selisih	-107.21 ± 487.24	13.75 ± 76.15	-9.08 ± 205.41	0.23
SGOT	Pre	30.64 ± 14.77	30.27 ± 14.06	29.54 ± 16.42	0.42
	Post	29.89 ± 15.48	30.53 ± 18.20	33.38 ± 27.58	0.43
	Selisih	0.75 ± 5.87	2.00 ± 3.74	-3.85 ± 12.59	0.22
SGPT	Pre	38.11 ± 32.58	28.38 ± 8.48	43.00 ± 71.75	0.08
	Post	37.00 ± 32.75	29.38 ± 10.15	52.23 ± 64.17	0.42
	Selisih	1.11 ± 5.50	-1.00 ± 3.70	-9.23 ± 21.52	0.05

Keterangan Nilai Rujukan : Leukosit 4,800 -10,800 / μ L, D-dimer 0 – 400 ng/ml, SGOT < 35 U/L, SGPT < 40mg/dL

Tabel 5 Hasil statistika jenis regimen obat antivirus dengan nilai skala rasio parameter klinik D-dimer diperoleh nilai (pre) $p=0,01$, (post) $p=0,03$ dan parameter klinik SGPT diperoleh nilai (pre) $p=0,04$, (post) $p=0,00$ yang artinya memiliki

hubungan. Nilai p adalah indikator untuk menolak atau menerima hipotesis. Nilai signifikansi $p<0,05$ maka H_0 ditolak yang artinya terdapat pengaruh yang signifikan.

Tabel 5 Hubungan Jenis Obat Antivirus Dengan Nilai Skala Rasio Parameter Klinik Pada Derajat Keparahan Berat

Parameter Klinik		Oseltamivir & Favipiravir	Oseltamivir – Hidroksiklorouin	Favipiravir	Favipiravir – Hidroksiklorokuin	Uji Spearman's rho
		N = 15	N = 4	N = 9	N = 2	
Leukosit	Pre	8238.67 ± 4415.59	6702.50 ± 578.29	8678.89 ± 3892.33	8120.00 ± 1400.07	0.26
	Post	7988.67 ± 4648.94	8580.00 ± 5095.26	10268.8 ± 4157.22	5185.00 ± 148.49	0.27
	Selisih	250.00 ± 3250.45	-1877.50 ± 4996.77	-1590.00 ± 4831.57	2935.00 ± 1548.53	0.48
D-dimer	Pre	1144.53 ± 630.84	547.50 ± 329.38	726.67 ± 644.59	480.00 ± 296.98	0.01
	Post	912.60 ± 644.13	722.50 ± 392.46	624.44 ± 384.91	355.00 ± 21.21	0.03
	Selisih	231.93 ± 238.90	-175.00 ± 363.46	1022.22 ± 353.75	125.00 ± 318.19	0.05
SGOT	Pre	38.60 ± 20.53	23.25 ± 5.68	55.56 ± 38.99	45.50 ± 23.33	0.17
	Post	37.80 ± 25.04	33.00 ± 20.35	41.11 ± 22.96	26.00 ± 4.24	0.46
	Selisih	0.80 ± 19.24	-9.75 ± 25.85	14.44 ± 47.36	19.50 ± 19.09	0.08

Lanjutan...

SGPT	Pre	44.20 ± 34.13	43.60 ± 26.44	57.00 ± 36.59	55.50 ± 21.92	0.04
	Post	30.00 ± 10.03	46.25 ± 34.97	79.33 ± 49.78	55.50 ± 4.24	0.00
	Selisih	0.60 ± 25.58	-16.25 ± 38.02	-22.33 ± 59.53	0.50 ± 17.67	0.07

Keterangan Nilai Rujukan : Leukosit 4,800 -10,800 /µL, D-dimer 0 – 400 ng/ml, SGOT < 35 U/L, SGPT < 40mg/dL

Tabel 6 diperoleh jenis regimen obat antivirus pada derajat sedang dengan kategori membaik belum normal pada parameter klinik

d-dimer yang terbanyak adalah pada pemberian antivirus favipiravir (tunggal) yaitu sebanyak 7 pasien (58,85%).

Tabel 6 Jenis Obat Antivirus Dengan Nilai Kategori Parameter Klinik Pada Derajat Keparahan Sedang

Parameter Klinik	Oseltamivir (N = 28)						Oseltamivir - Hidroksiklorouin (N = 8)						Favipiravir (N = 13)					
	Membaik Normal		Membaik Belum Normal		Memburuk		Membaik Normal		Membaik Belum Normal		Memburuk		Membaik Normal		Membaik Belum Normal		Memburuk	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Leukosit	25	89,29	3	10,71	0	0	7	87,50	1	12,50	0	0	11	84,62	2	15,38	0	0
D-dimer	14	50,00	9	32,14	5	17,86	5	62,50	3	37,50	0	0	5	38,46	7	53,85	1	7,69
SGOT	21	75,00	7	25,00	0	0	8	100	0	0	0	0	9	69,24	3	23,07	1	7,69
SGPT	21	75,00	5	17,86	2	7,14	7	87,50	1	12,50	0	0	9	69,24	2	15,38	2	15,38

Tabel 7 diperoleh jenis regimen obat antivirus pada derajat berat dengan kategori membaik belum normal pada parameter klinik d-dimer yang terbanyak adalah pada pemberian antivirus oseltamivir & favipiravir (obat di berikan dalam masa terapi yang berbeda) yaitu sebanyak 6 pasien (40,00%) dan pada pemberian favipiravir (tunggal) yaitu sebanyak 5 pasien (55,55%). Pada kategori

memburuk yaitu pada pemberian antivirus oseltamivir – hidroksiklorouin (kombinasi) sebanyak 2 pasien (50,00). Pada parameter klinik SGPT dengan katogori memburuk yaitu pada pemberian antivirus favipiravir (tunggal) sebanyak 4 pasien (44,44%) dan kategori membaik belum normal pada pemberian antivirus favipiravir-hidroksiklorouin (kombinasi) sebanyak 2 pasien (100%).

Tabel 7 Jenis Obat Antivirus Dengan Nilai Kategori Parameter Klinik Pada Derajat Keparahan Berat

Parameter Klinik	Oseltamivir & Favipiravir (N = 15)						Oseltamivir – Hidroksiklorouin (N = 4)						Favipiravir (N = 9)						Favipiravir – Hidroksiklorouin (N = 2)					
	Membaik Normal		Membaik Belum Normal		Memburuk		Membaik Normal		Membaik Belum Normal		Memburuk		Membaik Normal		Membaik Belum Normal		Memburuk		Membaik Normal		Membaik Belum Normal		Memburuk	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Leukosit	12	80,00	1	6,66	2	13,33	3	75,00	0	0	1	25,00	5	55,55	1	11,11	3	33,33	2	100	0	0	0	0
D-dimer	4	26,66	6	40,00	5	33,33	1	25,00	1	25,00	2	50,00	2	22,22	5	55,55	2	22,22	2	100	0	0	0	0
SGOT	11	73,33	2	13,33	2	13,33	3	75,00	1	25,00	0	0	6	66,66	2	22,22	1	11,11	2	100	0	0	0	0
SGPT	10	66,66	3	20,00	2	13,33	3	75,00	0	0	1	25,00	2	22,22	3	33,33	4	44,44	0	0	2	100	0	0

Tabel 8 diperoleh penerapan prosedur untuk kriteria sembuh yaitu 2 kali negatif pemeriksaan RT-PCR. Pada derajat sedang diperoleh 2 kali negatif sebanyak 12 pasien

(24,49%) dan derajat berat 2 kali negatif sebanyak 5 pasien (16,67%).

Tabel 8 Penerapan Tatalaksana Pemeriksaan RT-PCR Untuk Kriteria Sembuh

Penerapan Prosedur	Derajat Keparahan Covid-19			
	Sedang		Berat	
	N = 49	%	N = 30	%
2 kali negatif	12	24,49	5	16,67
1 kali negatif	26	53,06	13	43,33
Nilai CT > 30	11	22,45	12	40,00

*Menurut pedoman tatalaksana Covid-19 edisi 2 Agustus 2020

PEMBAHASAN

Data dari tim Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19 tahun 2020, menunjukkan bahwa pasien laki-laki yang terpapar kasus Covid-19 lebih tinggi dibandingkan perempuan⁶. Proporsi tersebut hampir sama dengan data satuan tugas Covid-19 Provinsi DKI Jakarta (2021) yaitu laki-laki sebesar 50,58% dan perempuan sebanyak 49,42%⁷. Hasil penelitian Mukherjee dan Pahan (2021) keberhasilan masuknya SARS-CoV-2 ke dalam tubuh bergantung pada reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) dan transmembran protease serine 2 (TMPRSS2). Perbedaan berdasarkan jenis kelamin dalam ekspresi reseptor ACE2 dan TMPRSS2 dapat menjelaskan perbedaan dalam tingkat keparahan dan kematian Covid-19. Selain itu, perbedaan ini dapat dikaitkan dengan perbedaan berdasarkan jenis kelamin dalam respons imunologis. Perbedaan hasil klinis infeksi Covid-19 antara pria dan wanita mungkin disebabkan oleh perbedaan gender dalam perilaku, seperti merokok, dan prevalensi penyakit penyerta⁸. Penelitian Haryati *et al.*, (2021) juga menunjuka hasil yang sama, di mana aktivitas merokok yang lebih aktif pada pasien laki-laki; eskalasi ekspresi ACE2⁹.

Pada kelompok usia, yang paling tinggi terkonfirmasi Covid-19 di usia ≤ 60 tahun yaitu pada derajat keparahan sedang sebanyak 19 pasien (38,77%) dan derajat keparahan berat sebanyak 12 pasien (63,33%). Kelompok usia ini rentan terhadap berbagai penyakit, karena fungsi fisiologisnya mulai menurun, termasuk sistem imun tubuh yang diperankan oleh sel B dan sel T. Sel-sel yang berperan dalam respon imun adaptif, yaitu sel limfosit B (yang menghasilkan antibodi) dan sel limfosit T yang berperan menghasilkan sitokin. Sitokin ini akan mengaktifkan sel-sel yang berperan dalam sistem imun untuk lebih aktif dalam mempertahankan tubuh terhadap serangan yang sifat infeksiusnya tinggi, seperti virus¹⁰. Usia produktif umumnya memiliki mobilitas lebih tinggi untuk bekerja di luar rumah sehingga resiko terpapar menjadi lebih besar, namun demikian pada usia produktif memiliki imunitas yang lebih baik sehingga kemungkinan besar untuk sembuh lebih tinggi. Penelitian ini sejalan dengan penelitian lainnya yang menunjukkan bahwa usia produktif mendominasi kasus konfirmasi COVID-19¹¹.

¹².

Ejaz *et al.*, (2020) infeksi SARS-CoV-2 menjadi merugikan ketika berhadapan dengan seseorang dengan komorbiditas, dan pengelolaan pasien komorbid dengan perawatan medis yang tepat merupakan langkah penting menuju kelangsungan hidup¹³. Ikatan virus SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE2 selain menurunkan fungsi antiinflamasi juga dapat meningkatkan jumlah Angiotensin II yang dapat meningkatkan tekanan darah. Maka pasien penderita hipertensi dengan status terkonfirmasi Covid-19 akan memperparah penyakit hipertensi yang dimiliki sebelumnya sehingga resiko kematian yang lebih besar dibandingkan pasien tanpa penyakit penyerta¹⁴. Ejaz *et al.*, (2020) Pasien diabetes cenderung terpapar dengan infeksi karena kemampuan sel fagosit yang terganggu dan adanya peningkatan jumlah reseptor ACE2.

Pada penelitian ini mayoritas penggunaan obat pada pasien derajat sedang, usia produktif yang masih memiliki tingkat imunitas memberikan kontribusi hubungan penggunaan obat yang diberikan menjadi bermakna secara statistik terhadap lama rawat pasien. Efek samping antivirus pada penelitian ini merupakan efek samping yang masih bisa ditoleransi oleh pasien terkonfirmasi Covid-19 derajat sedang dan berat. Penanganan efek samping yang di berikan pada pasien adalah obat-obat simptomatis yaitu antiemetik (domperidon dan ondancetron), analgetik-antipiretik (paracetamol), anti alergi (cetirizine dan loratadine) dan obat luar untuk alergi (bedak salicyl), dan untuk fungsi hati (curcuma dan Hp Pro).

Sifat dan potensi obat untuk menimbulkan efek samping seperti pemilihan obat, jangka waktu penggunaan obat dan adanya interaksi obat. Masing-masing obat memiliki mekanisme dan tempat kerja yang berbeda sehingga dapat menimbulkan efek samping yang berbeda¹⁵. Pada penelitian ini pasien Covid-19 menggunakan antibiotik azithromycin dan levofloxacin, diketahui memiliki efek samping berupa mual, muntah, nyeri perut dan reaksi alergi lainnya (DIH 26th edition). Sepanjang pengamatan pada catatan klinis dokter di CPPT (catatan perkembangan pasien terintegrasi) pasien terkonfirmasi Covid-19 tidak di temukan tertulis adanya efek samping setelah pemberian obat azitromizin dan levofloxacin.

D-dimer adalah produk degradasi fibrin yang berpotensi sebagai biomarker yang

menandakan terjadinya koagulopati, suatu indikator penting dari perkembangan penyakit Covid-19¹⁶. Peningkatan kadar D-dimer mengindikasikan keparahan infeksi Covid-19 dan dapat digunakan sebagai prediktor prognostik dalam kasus sakit kritis¹⁷. Analisis oleh Shah *et al* (2020) pasien yang memiliki tingkat D-dimer > 500 ng/mL memiliki resiko dua kali lipat lebih tinggi untuk menjadi kasus penyakit yang parah dan resiko kematian empat kali lipat lebih tinggi daripada mereka yang memiliki D-dimer < 500 ng/mL¹⁸. Enzim SGOT dan SGPT digunakan untuk menilai kerusakan hati. Berdasarkan informatorium obat Covid-19 penggunaan antivirus Favipiravir dapat meningkatkan SGOT dan SGPT^{19,20}. Penelitian Cai *et al* (2020) sebanyak 417 pasien Covid-19, 318 (76,3%) memiliki marker hati abnormal dan 90 (21,5%) mengalami cedera hati selama dirawat di rumah sakit. Marker hati yang abnormal menjadi lebih jelas selama rawat inap dalam waktu 2 minggu, pasien memiliki alanin aminotransferase, aspartat aminotransferase, meningkat menjadi lebih dari 3x batas atas normal, masing-masing²¹. Pasien dengan marker hati abnormal memiliki risiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi penyakit parah. Efek merugikan pada cedera hati terutama terkait dengan obat-obatan tertentu yang digunakan selama rawat inap, yang harus sering dipantau dan dievaluasi²¹. Peningkatan SGOT dan SGPT pada pasien Covid-19 di ruang rawat inap Paviliun Soehardo Kertokusodo RSPAD Gatot Soebroto Jakarta di berikan obat curcuma dan HP pro untuk fungsi hati.

Berdasarkan buku pedoman tatalaksana Covid-19 edisi 2 Agustus 2020, WHO memberikan persetujuan kriteria sembuh berdasarkan hasil PCR dari swab hidung/tenggorokan yaitu 2 kali berturut-turut negatif. Kasus konfirmasi dengan derajat keparahan sedang dan berat yang di rawat di rumah sakit di nyatakan selesai isolasi apabila telah mendapatkan hasil pemeriksaan *follow up* RT-PCR 1 kali negatif. Pasien konfirmasi dengan derajat berat di mungkin kan memiliki hasil pemeriksaan RT-PCR *follow up* RT-PCR persisten positif, karena pemeriksaan RT-PCR masih dapat mendeteksi bagian tubuh virus Covid-19 walaupun virus sudah tidak aktif lagi (tidak menularkan lagi), terhadap pasien tersebut maka penentuan sembuh berdasarkan hasil assessment yang di lakukan oleh DPJP²².

Hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar

untuk penelitian lebih lanjut dan pertimbangan dalam memberikan terapi pada pasien Covid-19. Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, diantaranya efek samping yang ditemukan hanya diketahui pada catatan klinis dokter tidak pada saat pemberian obat antivirus tidak diketahui dengan melihat kondisi pasien. Selain itu pada saat penelitian terdapat perubahan pedoman tatalaksana Covid-19 yang cepat berganti.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan yaitu terdapat hubungan yang signifikan profil penggunaan regimen obat antivirus dengan derajat keparahan Covid-19 dan terdapat hubungan yang signifikan pada penggunaan obat penunjang yaitu antikoagulan, antihistamin, obat gangguan saluran cerna dan obat hepatoprotektor dengan derajat keparahan Covid-19. Efek samping terbanyak yang dikeluarkan pasien Covid-19 pada penggunaan antivirus oseltamivir yaitu mual pada derajat keparahan sedang. Terdapat hubungan yang signifikan pada jenis regimen obat antivirus dengan nilai skala rasio parameter klinik d-dimer (pre), (post) dan parameter klinik SGPT (pre), (post) pada derajat berat. Pemeriksaan RT-PCR untuk kriteria sembuh yaitu 2 kali negatif pada derajat sedang sebanyak 24,49% dan derajat berat sebanyak 16,67%.

Adapun saran penelitian yaitu perlu dilakukan penelitian terkait hubungan efek samping dengan interaksi obat yang dibuktikan oleh hasil laboratorium pemeriksaan kadar obat dalam tubuh yang dicurigai mengalami efek samping dari penggunaan antivirus. Kemudian, penelitian lanjutan yaitu penggunaan antivirus terbaru dan produk Immune based Therapy pada kesembuhan dan lama rawat pasien COVID-19. Selain itu, perlu juga dilakukan penelitian lanjutan terkait farmakoekonomi terkait analisa biaya efektif pada pengobatan COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it.
2. World Health Organization (WHO). Transmission of SARS-CoV2 implications for infection prevention precautions. 2020.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019: Transmission. 2020.
4. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Langkah Strategis Badan POM

- dalam Penanganan Obat COVID-19. Jakarta; 2020. 1–14 p.
5. RSPAD Gatot Soebroto. Administrasi Pasien (Min-pasien). 2020;Jakarta.
 6. Chairani I. Dampak Pandemi COVID-19 Dalam Perspektif Gender Di Indonesia. *Jurnal Kependudukan Indonesia*. 2020 Jul;39-42 p.
 7. Pemerintah Provinsi DKI Jakarta 2021 [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 5]. Available from: <https://corona.jakarta.go.id/id/data-pemantauan>
 8. Mukherjee S, Pahan K. Is COVID-19 Gender-sensitive? *Journal of neuroimmune pharmacology: the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*. 2021 Mar;16(1):38–47.
 9. Haryati H, Isa M, Assagaf A, Nurrasyidah I, Kusumawardhani E. Clinical Characteristics of Hospitalized Individuals Dying with COVID-19 in Ulin Regional Hospital Banjarmasin. *Jurnal Respirasi*. 2021;7(1):1.
 10. Abbas A et al. Cellular and molecular immunology, 9th. Saunders Elsevier. 2018;
 11. Cortis D. On Determining the Age Distribution of COVID-19 Pandemic. *Frontiers in public health*. 2020;8:202.
 12. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, Eggo RM. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nature medicine*. 2020 Aug;26(8):1205–11.
 13. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of infection and public health*. 2020 Dec;13(12):1833–9.
 14. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020 May;94:91–5.
 15. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*. 2014 Apr;22(2):83–94.
 16. Yu B, Li X, Chen J, Ouyang M, Zhang H, Zhao X, et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2020 Oct;50(3):548–57.
 17. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology*. 2021;88(1):15–27.
 18. Shah S, Shah K, Patel SB, Patel FS, Osman M, Velagapudi P, et al. Elevated D-Dimer Levels Are Associated With Increased Risk of Mortality in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiology in review*. 2020;28(6):295–302.
 19. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. *Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia edisi 1*. Bpom RI. Jakarta; 2020. 1–142 p.
 20. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. *Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia edisi 2 November*. Jakarta; 2020.
 21. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *Journal of hepatology*. 2020 Sep;73(3):566–74.
 22. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN) IDAI (IDAI). *Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 2 Agustus 2020*. Jakarta; 2020. 1–101 p.