

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)***

##### **2.1.1 Pengertian**

Virus corona adalah jenis virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm. *Coronavirus* sebelumnya sudah ada sejak pertengahan tahun 1960 namun virus ini hanya menginfeksi hewan, sekarang *coronavirus* sudah bermutasi sehingga dapat menginfeksi manusia hal ini menyebabkan terjadinya infeksi saluran pernapasan pada manusia gejala yang ditimbulkan mulai dari gejala ringan hingga berat namun yang perlu diperhatikan orang yang terinfeksi *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* orang tanpa gejala (OTG) hal ini karena kemungkinan menularkan ke orang sekitar lebih besar, penularan COVID-19 sangat cepat dengan melalui droplets (percikan air yang keluar mengenai seseorang) baik pada saat berbicara, batuk atau bersin. Saat ini gejala COVID-19 tidak spesifik dan Infeksi COVID-19 disebabkan oleh *strain* baru dari *coronavirus*, virus ini disebut dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV- 2)* (Aditia, 2021).

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Pada akhir tahun tepatnya bulan Desember 2019 dunia dihebohkan dengan kemunculan virus jenis baru yaitu *Coronavirus*, virus ini pertama kali muncul di Wuhan, dilaporkan 5 orang yang dirawat di rumah sakit dengan *acute respiratory distress syndrome* dan satu di antaranya meninggal dunia. Tidak memerlukan waktu yang lama sudah banyak orang yang terinfeksi virus ini sehingga setiap harinya terus bertambah dengan jumlah kasus yang sangat melonjak hingga menyebar ke berbagai negara. Pada 1 Juli 2021 lebih dari 182 juta kasus COVID-19 yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 yang dilaporkan secara global lebih banyak dari 3,9 juta kematian (*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*, 2021).

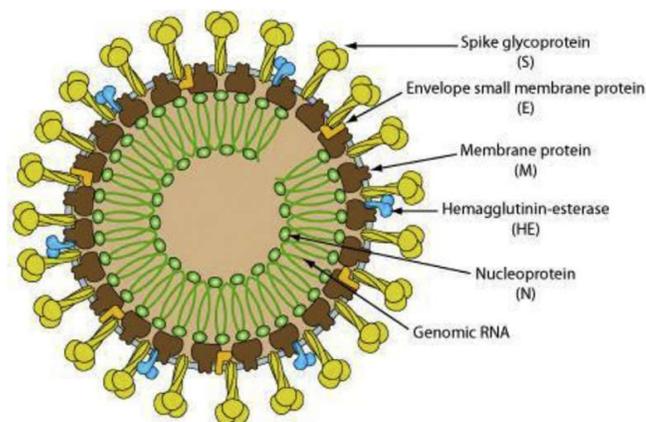
Orang yang berisiko terinfeksi COVID-19 tidak menutup kemungkinan dari segala usia, namun penyakit COVID-19 yang serius lebih tinggi pada orang yang berusia  $\geq 60$  tahun. WHO juga menyebutkan bahwa COVID-19 sebagai darurat kesehatan masyarakat dan menjadi perhatian khusus seluruh dunia yaitu *Public Health Emergency of International Concern (PHEIC)*. Penyebaran COVID-19 di Indonesia dilaporkan pertama kali pada tanggal 2 Maret 2020 dengan jumlah 2 kasus yang terkonfirmasi yang berasal dari Jakarta. Kasus COVID-19 yang dilaporkan sudah di bawah 4,4 juta kasus pada 23 – 29 Agustus 2021. Jumlah kumulatif kasus COVID-19 yang dilaporkan secara global sekarang hampir 216 juta dan jumlah kumulatif kematian hanya di bawah 4,5 juta. Jumlah kasus COVID-19 hingga saat ini sudah menurun (WHO, 2021).

Virus corona terus bermutasi, di Indonesia varian B.1.1.7 adalah varian pertama yang teridentifikasi, varian ini pertama kali muncul di Inggris. Ditemukan 6 kasus yang tersebar di Jawa Barat, Kalimantan Selatan, Kalimantan Timur, Sumatera Selatan dan Sumatera Utara. Kemudian varian B.1.351 dari Afrika Selatan. Kemudian varian B.1.617 dari India, mutasi varian ini lebih mudah menular dan gejala penyakit yang lebih parah di beberapa pasien. Pada varian delta penyebaran diperkirakan pertengahan Mei, kasus COVID-19 di Kalimantan Selatan mengalami kenaikan sekitar bulan Juli hingga sekarang terus melandai. Pada 02 November 2021 kasus COVID-19 yang terkonfirmasi dengan suspek 35 orang, kasus positif 69.828 orang, pasien dalam perawatan 68 orang, 67.372 pasien sembuh dan 2.388 meninggal dunia (Dinkes, 2021).

### **2.1.3 Patofisiologi**

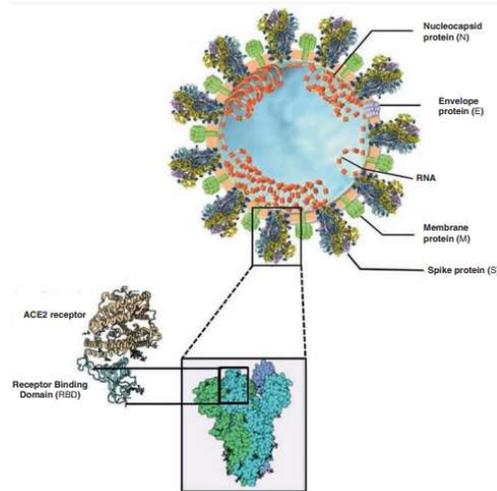
*Coronavirus* (COVID-19) merupakan partikel berbentuk *spherical* atau *pleomorphic* yang mengandung untai tunggal (*positive-sense*) RNA yang berhubungan dengan nukleoprotein dalam kapsid yang terdiri dari protein matriks, partikel tersebut diselubungi *glycoprotein projections*

berbentuk panjang/tongkat. Beberapa *coronavirus* juga mengandung protein *agglutinin-esterase*. *Coronavirus* memiliki genom terbesar (26,4 - 31,7 kb) di antara virus RNA yang diketahui dengan mengandung G + C yang bervariasi dari 32% - 43%. Sejumlah variabel *open reading frames* (ORF) terdapat di berbagai gen di dalam (ORF1ab, *spikel*, *envelope*, membran dan nukleokapsid) dan *downstream* gen nukleokapsid didalam garis *coronavirus* yang berbeda. Genom virus mengandung ciri yang khas termasuk fragmen N-terminal yang unik di dalam spike protein. (Mousavizadeh & Ghasemi, 2021)



Gambar 2.1 Skema virus corona.

*Coronavirus* memiliki *single-stranded* positive sense RNA (+ssRNA). Ada 5'-cap dan 3'-poly-A-tail. *Coronavirus* memiliki panjang sekitar 30 kb dan kurang lebih memiliki enam *open reading frames* (ORFs). Pada ujung 5' ORF1a dan ORF1b gen pertama *open reading frame* membentuk sekitar dua pertiga dari keseluruhan panjang genom dan kode untuk masing-masing protein pp1a dan pp1b. Berbarengan membentuk 16 protein *non structural* (nsp1–nsp 16), protein *non structural* ini diperlukan untuk pemeliharaan, replikasi dan fungsi optimal virion (Prabhakar , 2020).



Gambar 2.2 Struktur *Coronavirus* -SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 memiliki 4 protein struktur (protein E, M, N, dan S. S memediasi pengikatan virus dengan reseptor permukaan sel inang (ACE-2). Protein M dan E didalam membran lipid bilayer memuat *single-stranded helical* virus RNA disekitar protein N.

Pada *coronavirus* tipikal yang terkandung ORF1a dan ORF1b mengandung *frameshift* yang di antaranya menghasilkan dua polipeptida: pp1a dan pp1ab. Polipeptida ini diproses oleh *chymotrypsin-like protease* (3CLpro) atau *main protease* (Mpro) dan satu atau dua papain-like protease menjadi 16 nsps. semua struktur dan *accessory* protein diterjemahkan dari sgRNA CoVs. Empat struktur protein utama mengandung protein spike (S), envelope (E), nukleokapsid (N) dan membran (M) yang diperintahkan oleh ORFs 10, 11 pada sepertiga genom di dekat 3'-terminus. *Coronavirus* yang berbeda juga mengkode struktur dan *accessory* protein, seperti protein HE, protein 3a/b dan protein 4a/b. Ada tiga atau empat protein virus dalam membran *coronavirus*. Struktur protein yang paling banyak yaitu membran (M) glikoprotein yang mencakup tiga kali membran bilayer, protein spike (S) sebagai glikoprotein membran tipe I membentuk peplomers. Faktanya penginduksi utama antibodi penetralisir adalah protein S. Antara protein E dengan adanya interaksi molekuler yang kemungkinan dalam penentuan

pembentukan dan komposisi membran virus corona. Protein M berperan sebagai dominan dalam pembentukan partikel virus intraseluler tanpa memerlukan protein S. Dengan adanya *tunicamycin*, coronavirus tumbuh dan menghasilkan virion *noninfectious* yang tidak berduri yang mengandung M tetapi tanpa S. (Mousavizadeh & Ghasemi, 2021)

#### 2.1.4 Varian SARS-CoV-2

Seperti virus RNA lainnya SARS-CoV-2 terus berkembang melalui mutasi acak, setiap bermutasi baru dapat berpotensi meninggalkan atau menurunkan daya menular dan virulensi. Selain itu, mutasi dapat meningkatkan kemampuan virus untuk menghindari respons imun adaptif dari infeksi atau vaksinasi SARS-CoV-2.

Beberapa varian utama SARS-CoV-2 yang telah diidentifikasi menurut (*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines, 2021*) yaitu:

2.1.4.1. Varian *Alpha (B.1.1.7)*: VoC ini mempertahankan kerentanan in vitro terhadap semua anti- SARS-CoV-2 antibodi monoklonal yang saat ini tersedia melalui EUAs

2.1.4.2. Varian *Beta (B.1.351)*: VoC ini mencakup mutasi E484K dan K417N yang menghasilkan penurunan yang nyata dalam kerentangan in vitro terhadap bamlanivimab dan etesevimab. Studi in vitro juga menunjukkan bahwa varian ini telah mengurangi kerentanan terhadap casirivimab, meskipun kombinasi casirivimab dan imdevimab terlihat dapat mempertahankan aktivitas, sotrovimab terlihat dapat mempertahankan aktivitas.

2.1.4.3. Varian *Gamma (P.1)*: VoC ini mencakup mutasi E484K dan K417T yang menghasilkan penurunan dalam kerentangan in vitro terhadap bamlanivimab dan etesevimab. Varian ini juga telah mengurangi kerentanan terhadap casirivimab, meskipun kombinasi casirivimab and imdevimab tampaknya

mempertahankan aktivitas, sotrovimab juga tampak mempertahankan aktivitasnya.

2.1.4.4. Varian *Delta* (B.1.617.2): varian ini adalah VoC yang didominasi di Amerika Serikat. Varian Delta mengandung mutasi L452R, yang menghasilkan sedikit penurunan kerentanan in vitro terhadap kombinasi bamlanivimab and etesevimab meskipun implikasi klinis dan hal ini sepenuhnya masih belum diketahui. Sotrovimab dan casirivimab serta imdevimab terlihat dapat mempertahankan aktivitasnya.

2.1.4.5. Varian *Epsilon* (B.1.429/B.1.427): VoI ini juga disebut sebagai 20C/CAL.20C dan termasuk dalam mutasi L452R. L terlihat ada sedikit penurunan kerentanan in vitro terhadap kombinasi bamlanivimab dan etesevimab meskipun implikasi klinis dari temuan ini tidak sepenuhnya diketahui. Sotrovimab dan casirivimab serta imdevimab terlihat dapat mempertahankan aktivitasnya.

2.1.4.6. Varian *Iota* (B.1.526): ViI ini mencakup mutasi E484K dan dikaitkan dengan pengurangan kerentanan in vitro terhadap kombinasi bamlanivimab and etesevimab meskipun implikasi klinis dari temuan ini tidak sepenuhnya diketahui. Studi in vitro menunjukkan bahwa mutasi E484K dapat mengurangi kerentanan terhadap casirivimab meskipun kombinasi casirivimab and imdevimab terlihat tampak mempertahankan aktivitasnya, sotrovimab juga tampak mempertahankan aktivitasnya.

Di Indonesia varian SARS-CoV-2 yang telah masuk yaitu varian yang dikonfirmasi kementerian kesehatan yakni varian asal Inggris B.1.1.7, varian asal Afrika Selatan B.1.351, varian asal india B.1.617.2 (Utama & Intan, 2021).

### 2.1.5 Spektrum klinis infeksi COVID-19

Pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 dapat mengalami berbagai manifestasi klinis dari tanpa gejala hingga kritis. Secara umum infeksi SARS-CoV-2 dapat dikategorikan Berdasarkan keparahan penyakit, yaitu :

#### 2.1.5.1. *Mild*

Pasien yang memiliki salah satu dari berbagai tanda dan gejala COVID-19, seperti: demam, batuk, sakit tenggorokan, myalgia, sakit kepala, nyeri otot, mual, muntah, diare, kehilangan rasa dan penciuman. Tetapi tidak mengalami sesak napas, dispnea, atau *abnormal chest imaging* (*Treatment Guidelines*, 2021).

#### 2.1.5.2. *Moderate*

Pasien yang menunjukkan adanya penyakit pernapasan bagian bawah selama penilaian klinis atau pencitraan dan memiliki saturasi oksigen ( $SpO_2$ )  $\geq 94\%$  (*Treatment Guidelines*, 2021).

Gejala lainnya di antara sebagai berikut:

- a. Demam  $\geq 38^\circ C$
- b. Sesak napas, batuk, sakit tenggorokan
- c. Anak dengan pneumonia ringan mengalami batuk atau kesulitan bernapas, napas cepat, frekuensi napas  $< 2$  bulan  $\geq 60$  x/menit, 2-11 bulan  $\geq 50$  x/menit, 1-5 tahun  $\geq 40$  x/menit,  $> 5$  tahun,  $\geq 30$  x/menit dan tidak ada tanda pneumonia berat. (Burhan *et al.*, 2021)
- d. Dapat disertai sakit kepala, nyeri otot/terasa nyeri, mual, muntah, diare, nafsu makan menurun.

#### 2.1.5.3. *Severe*

Pasien yang dengan  $SpO_2 < 94\%$  pada udara dipermukaan laut, rasio parsial arteri tekanan oksigen ke fraksi oksigen inspirasi ( $PaO_2/FiO_2$ )  $< 300$  mm Hg, frekuensi pernapasan  $> 30$  x/menit atau infiltrat paru  $> 50\%$ .

Pada pasien anak dengan tanda klinis pneumonia batuk atau sulit bernapas dan beberapa gejala yang lainnya, yaitu:

- a.  $SpO_2 < 93\%$

- b. Kesulitan bernapas atau napas berat, seperti: napas cepat, *grunting*.
- c. Tanda umum yang berbahaya: tidak dapat minum, penurunan kesadaran atau kejang.
- d. Napas cepat, frekuensi napas <2 bulan  $\geq 60$ x/menit, 2–11 bulan  $\geq 50$ x/menit, 1–5 tahun  $\geq 40$ x/menit, >5 tahun  $\geq 30$ x/menit (Burhan *et al.*, 2021).

#### 2.1.5.4. *Critical*

Pasien dengan mengalami *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis, syok septik, disfungsi jantung, respon inflamasi yang berlebihan, adanya komorbiditas. Selain adanya penyakit paru pasien juga dapat mengalami penyakit jantung, hati, ginjal, sistem saraf pusat atau penyakit trombotik. (*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*, 2021).

Pasien dengan penyakit penyerta berisiko lebih besar terinfeksi SARS-CoV-2 yang parah. Komorbiditas termasuk dari rentang usia 65 tahun atau lebih, memiliki penyakit kardiovaskular, penyakit paru-paru kronis, penyakit *sickle cell*, diabetes, kanker, obesitas atau penyakit ginjal kronis, perokok dan penerima transplantasi atau terapi immunosuppressive, pihak kesehatan harus memantau pasien tersebut dengan cermat hingga pemulihan klinis tercapai. (Aditia, 2021).

## 2.2 Terapi COVID-19

Menurut pedoman tatalaksana COVID-19, algoritma penanganan terapi penatalaksanaan pasien COVID-19 edisi 3, sebagai berikut :

Tabel 2.1 Pilihan terapi pasien COVID-19

<b>Klasifikasi (WHO)</b>	<b>Antiviral</b>	<b>Anti-inflamasi</b>	<b>Vitamin dan Suplemen</b>	<b>Pengobatan lain</b>
<i>Mild</i>	Oseltamivir atau Favipiravir		Vitamin C Vitamin D Vitamin E	Terapi O2: arus rendah
<i>Moderate</i>	Favipiravir atau Remdesivir	Kortikosteroid, Anti interleukin-6 (IL-6) jika sangat dipertimbangkan	Vitamin C Vitamin D Vitamin E	Plasma konvalesens, sel punca Terapi O2: Noninvasif: arus sedang tinggi (HFNC)
<i>Severe</i>	Favipiravir atau Remdesivir	Kortikosteroid, IL- 6	Vitamin C Vitamin D Vitamin E	Plasma konvalesens, sel punca IVIG HFNC/ Ventilator
<i>Critical</i>	Favipiravir atau Remdesivir	Kortikosteroid, IL- 6	Vitamin C Vitamin D Vitamin E	Sel punca IVIG Ventilator/ ECMO

Tatalaksana pasien terinfeksi COVID-19 pada pasien derajat berat atau kritis menurut pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 3, yaitu:

2.2.1 Vitamin C dengan dosis 200 – 400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% dalam 1 jam pemberian secara intravena (IV) selama proses perawatan.

2.2.2 Vitamin B1 1 ampul/24 jam secara intravena

2.2.3 Vitamin D

- 2.2.3.1 Suplemen: 400 IU-1000 IU/hari (kapsul, tablet, tablet *effervescent*, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup)
- 2.2.3.2 Obat: 1000-5000 IU/hari (tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)
- 2.2.4 Azitromisin dengan dosis 500 mg/24 jam secara intravena atau per oral (5- 7 hari) atau alternatif lain Levofloksasin dapat diberikan apabila dicurigai ada infeksi bakteri dengan dosis 750 mg/24 jam secara intravena atau per oral (5-7 hari).
- 2.2.5 Antivirus
  - 2.2.5.1 Favipiravir (Avigan sediaan 200 mg) *loading dose* 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5).
  - 2.2.5.2 Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10).
- 2.2.6 Antikoagulan Low-Molecular Weight Heparin (LMWH) atau *Unfractionated heparin* (UFH).
- 2.2.7 Dexamethasone dengan dosis 6 mg/24 jam selama 10 hari atau kortikosteroid lain yang setara seperti hidrokortison, pada kasus berat yang mendapat terapi oksigen.
- 2.2.8 Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada.
- 2.2.9 Jika terdapat kondisi sepsis yang diduga karena ko-infeksi bakteri, dapat diberikan antibiotik yang disesuaikan dengan kondisi klinis, fokus ke infeksi dan faktor risiko kondisi pasien.
- 2.2.10 Obat suportif lainnya dapat diberikan sesuai indikasi.
- 2.2.11 Pertimbangkan pemberian terapi tambahan yang sesuai dengan kondisi klinis pasien dan ketersediaan di fasilitas pelayanan kesehatan masing-masing apabila terapi standar tidak memberikan respons perbaikan. Pemberian dengan pertimbangan hati-hati dan diskusi dengan tim COVID-19 rumah sakit. Dapat diberikan terapi tambahan, seperti: anti-IL 6 (tocilizumab), plasma konvalesen, IVIG atau *Mesenchymal Stem Cell* (MSCs) / Sel Punca, terapi *plasma exchange* (TPE) dan lain-lain.

## 2.2.1 Antivirus

### 2.2.1.1 Remdesivir

Remdesivir adalah obat antivirus, *monophosphoramidate adenosine analogue prodrug* baru yang dimetabolisme menjadi *tri-fosfat* aktif yang menghambat sintesis RNA virus. Remdesivir memiliki aktivitas antivirus in vitro dan in vivo terhadap beberapa virus, termasuk SARS-CoV-2, remdesivir banyak digunakan diberbagai negara dengan beberapa pedoman pada pasien COVID-19 dengan derajat parah dan kritis (WHO, 2021).

### 2.2.1.2 Favipiravir

Favipiravir adalah obat antivirus, yang bekerja dengan menghambat secara selektif RNA polimerase yang berperan dalam replikasi virus (FAVIKAL, 2021).

Tabel 2.2 Antivirus yang digunakan pada pasien COVID-19

Antivirus	Dosis	Cara Penggunaan
Remdesivir	< 40 kg: 5 mg/kg, loading dose pada hari ke-1, diikuti 2,5 mg/kg tiap 24 jam ≥ 40 kg: 200 mg, loading dose pada hari ke-1, diikuti 100 mg tiap 24 jam Drip selama 30-120 menit	Intavena
Favipiravir	- 10-15 kg: H1 500 mg, hari berikutnya 200 mg tiap 8 jam - 16-21 kg: H1 800 mg, hari berikutnya 400 mg tiap 12 jam - 22-35 kg: H1 1200 mg, hari berikutnya 600 mg tiap 12 jam - > 35 kg: H1 1600 mg, hari berikutnya 800 mg tiap 12 jam.	Per Oral

### 2.2.2 Antibodi monoklonal

Antibodi monoklonal yaitu protein buatan yang menyerupai sistem kekebalan tubuh manusia untuk melawan antigen yang berbahaya. Ada 2 kelas IL-6 inhibitor yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) yaitu: antibodi monoklonal reseptor anti-IL-6 (misalnya: sarilumab, tocilizumab) dan antibodi monoklonal anti-IL-6 (siltuximab). Tocilizumab biasanya digunakan pada pasien dengan gangguan reumatologi dan *cytokine release syndrome* (CRS). Sarilumab digunakan pada pasien dengan *rheumatoid arthritis* (*Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) *Treatment Guidelines*, 2021).

Tabel 2.3 Antibodi monoklonal anti-IL-6 yang digunakan pada pasien COVID-19

Anti-IL-6 receptor	Dosis	Cara Penggunaan
Tocilizumab	Infant: 8 mg/kg berat badan, dosis tunggal. BB < 30 kg: 12 mg/kg BB BB > 30 kg : 8 mg/kg BB Dosisi maksimum 800 mg	Intra Vena
Sarilumab	400 mg dan 200 mg	Intra Vena

### 2.2.3 Kortikosteroid

Terapi pada pasien COVID-19 menurut WHO 2021, pengobatan yang digunakan dalam penanganan pasien COVID-19 salah satunya yaitu kortikosteroid. Kortikosteroid dibedakan menjadi 2 kelas yaitu, glukokortikoid dan mineralokortikoid. Efek utama glukokortikoid yaitu penyimpanan glikogen hepar, efek anti inflamasi. Pada mineralokortikoid efek utamanya yaitu keseimbangan air dan elektrolit. (Farmakologi Obat Kortikosteroid, 2020).

Kortikosteroid dapat diberikan secara oral ataupun intravena. Bioavailabilitas dexamethasone sangat tinggi yaitu, konsentrasi yang dicapai sama pada plasma setelah pemberian oral dan intravena. Pada pasien kritis kemungkinan tidak dapat menyerap obat karena disfungsi

usus, oleh karena itu pemberian dexamethasone dapat mempertimbangkan dengan pemberian secara intravena. Dosis yang dianjurkan menurut WHO 2021 dexamethasone diberikan sekali sehari hal ini bertujuan untuk meningkatkan kepatuhan, dengan dosis 6 mg setiap hari hingga 10 hari. Durasi rejimen yang dievaluasi antara 5 sampai 14 hari, dan pengobatannya dihentikan saat keluar dari rumah sakit (WHO, 2021).

Pemberian Dexamethasone terbukti dapat mengurangi risiko kematian pada pasien COVID-19 rawat inap yang memerlukan oksigen tambahan. Penggunaan kortikosteroid pada pasien COVID-19 dengan *sindrom respiratori distres akut* (ARDS), dexamethasone tidak memiliki aktivitas *mineralocorticoid* dengan demikian memiliki efek minimal pada keseimbangan natrium dan volume cairan (*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*, 2021).

Kortikosteroid sistemik yang digunakan pada kombinasi dengan obat lain termasuk antivirus dan imunomodulator seperti tocilizumab (Interleukin-6 Inhibitor) atau baricitinib (inhibitor Kinase) telah menunjukkan manfaat klinis pada sebagian pasien COVID-19 rawat inap, pada penggunaan kortikosteroid metilprednisolon dan hidrokortison pada pasien COVID-19 menunjukkan hasil yang tidak kuat pada manfaat klinis dibandingkan dengan dexamethasone, oleh karena itu pada pengobatan pasien COVID-19 dengan kortikosteroid yang direkomendasikan Obat Dexamethasone (*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*, 2021).

Tabel 2.4 Kortikosteroid yang digunakan pada pasien COVID-19

Kortikosteroid	Dosis	Cara Penggunaan
Dexamethasone	- 0,15 mg/kg BB/hari tiap 24 jam/satu kali sehari - Dosis maksimal 6 mg	Intra Vena
Prednisolone	1 mg/kg BB satu kali sehari Dosis maksimal 40 mg	Oral/NGT
Metilprednisolon	0,8 mg/kg BB satu kali sehari Dosis maksimal 32 mg	Intavena
Hidrokortison	- Neonatus < 1 bulan: 0,5 mg/kg tiap 12 jam selama 7 hari, lanjutkan 0,5 mg/kg satu kali sehari selama 3 hari - Anak > 1 bulan: 1,3 mg/kg BB tiap 8 jam, dosis maksimum 50 mg per hari 150 mg.	Intavena

#### 2.2.4 Terapi tambahan/suplemen

Terapi tambahan/suplemen pada pasien COVID-19 menurut *Treatment Guidelines*, 2021:

##### 2.2.1.3 Vitamin C

Vitamin C (asam askorbat) adalah vitamin yang memiliki efek menguntungkan pada pasien COVID-19 dengan derajat parah dan kritis, antioksidan dan sebagai radikal bebas yang memiliki sifat anti-inflamasi, mempengaruhi imunitas seluler dan integritas pembuluh darah dan berfungsi sebagai kofaktor dalam pembentukan *endogenous catecholamines*. Potensi vitamin C dosis tinggi membantu meredakan peradangan dan cedera pembuluh darah pada pasien COVID-19, namun hal ini masih belum ada bukti yang kuat mengenai potensi terapi vitamin C. (*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*, 2021).

#### 2.2.1.4 Vitamin D

Vitamin D sangat penting untuk metabolisme tulang dan mineral, karena reseptor vitamin D diekspresikan pada sel imun, seperti sel B dan sel T dan *antigen-presenting cell*. Vitamin D memiliki potensi untuk *modulate innate* dan respon *adaptive immune* (*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*, 2021).

#### 2.2.1.5 Zink

Zink dapat meningkatkan sitotoksitas dan menginduksi apoptosis ketika digunakan secara *in vitro* dengan zink ionophore (misalnya: chloroquine). Klorokuin juga dapat meningkatkan penyerapan zink intraseluler secara *in vitro*. Zink didistribusikan sebagai komponen berbagai protein dan asam nukleat (*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*, 2021).

Tabel 2.5 Suplemen yang digunakan pada pasien COVID-19

Suplemen	Dosis	Cara Penggunaan
Vitamin C	- 1-3 tahun maksimal 400 mg/hari	Oral
	- 4-8 tahun maksimal 600 mg/hari	
	- 9-13 tahun maksimal 1,2 gr/hari	
	- 12-18 tahun maksimal 1,8 gram/hari	
Vitamin D	Suplemen 400-1000 IU/hari Obat: 1000- 5000 IU/hari	Oral
Zink	20 mg/hari	Oral

### 2.3 *Adverse Drug Reaction (ADR)*

*Adverse drug reaction (ADR)* adalah respon terhadap reaksi obat yang merugikan/berbahaya, tidak diinginkan dan terjadi pada dosis yang sesuai yang digunakan pada manusia untuk profilaksis, diagnosis atau terapi penyakit atau modifikasi fungsi fisiologis. (Hailu & Mohammed, 2020). ADR merupakan salah satu penyebab penting morbiditas dan mortalitas dan peningkatan biaya kesehatan. (Montané & Santesmases, 2020).

Secara umum setiap gangguan dapat disebabkan atau dipicu oleh obat dan harus selalu diperhitungkan dalam penilaian diagnosis pasien, riwayat farmakologis yang lengkap sangat penting. Klasifikasi reaksi obat yang merugikan (ADR) telah diklasifikasikan menjadi 2 jenis: reaksi tipe A yaitu reaksi ini bisa terjadi akibat dari efek farmakologis obat dan dapat diprediksi, misalnya efek samping atau interaksi obat. Dan reaksi tipe B yaitu reaksi yang sulit diprediksi berdasarkan farmakologi, hanya terjadi pada individu dengan faktor predisposisi. Namun klasifikasi ini tidak semua selalu bekerja sesuai ADR, skema klasifikasi alternatif dan mungkin lebih komprehensif adalah *Dose-Time-Susceptibility (DoTS)* yang mengklasifikasikan reaksi tergantung pada dosis obat, waktu reaksi dan faktor kerentanan yang relevan (seperti perbedaan genetik, patologis dan biologis lainnya). Klasifikasi dengan ‘DoTS’ memiliki keuntungan untuk membantu mempertimbangkan diagnosis dan pencegahan ADR dalam praktik. (Coleman & Pontefract, 2016)

#### 2.3.1 *Klasifikasi Adverse Drug Reaction*

Klasifikasi *Adverse Drug Reaction* menurut (Edward *et al.*, 2000)

##### 2.3.1.1 Reaksi tipe A (*Augmented*)

Reaksi ini merupakan reaksi yang dapat diprediksi sebelumnya dan tergantung dari dosis obat yang diberikan.

##### 2.3.1.2 Reaksi tipe B (*Bizzare*)

Reaksi ini merupakan reaksi tidak dapat diprediksi sebelumnya dan tidak berhubungan dengan farmakologi, reaksi ini dapat terjadi kemungkinan karena faktor imunologi dan

farmakogenetik. Reaksi ini juga tergantung pada dosis obat dan reaksi tipe B ini jarang terjadi.

#### 2.3.1.3 Reaksi tipe C (*Chronic*)

Reaksi ini berhubungan dengan dosis kumulatif.

#### 2.3.1.4 Reaksi tipe D (*Delayed*)

Reaksi ini juga tergantung dosis dan terjadi beberapa waktu setelah penggunaan obat.

#### 2.3.1.5 Reaksi tipe E (*End of use*)

Reaksi ini terjadi setelah pengobatan dihentikan secara mendadak.

#### 2.3.1.6 Reaksi tipe F (*Failure*)

Reaksi ini tergantung dosis dan sering disebabkan oleh adanya interaksi obat.

### 2.3.2 Penilaian *Adverse Drug Reaction*

Penilaian dugaan terjadi *Adverse Drug Reaction* menurut (Edward *et al.*, 2000)

2.3.2.1 *Certain*: Kejadian klinis, hasil laboratorium abnormal dan terjadi berhubungan dengan jarak waktu pemberian obat, efek yang terjadi tidak ada kaitannya dengan penyakit yang diderita atau dengan obat yang lainnya. Efek yang diakibatkan obat tersebut dapat dibuktikan secara farmakologi dan fenomenologi, jika ada obat yang dicurigai dihentikan maka akan terjadi respon.

2.3.2.2 *Probable/likely* : Kejadian klinis, hasil laboratorium abnormal, diduga berhubungan dengan waktu pemberian obat, sangat kecil kemungkinan berkaitan dengan efek penyakit yang diderita atau dari obat lainnya. Jika pemberian obat dihentikan akan terjadi respon.

2.3.2.3 *Possible* : Kejadian klinis, hasil laboratorium abnormal dengan dugaan yang berhubungan dengan pemberian suatu obat, tetapi masih ada kemungkinan berkaitan dengan efek penyakit yang diderita.

2.3.2.4 *Unlikely* : Kejadian klinis, hasil laboratorium abnormal, hubungan antara pemberian obat tertentu yang bersifat temporal hingga dugaan yang berkaitan dengan obat, tetapi besar kemungkinan berkaitan dengan penyakit yang diderita.

2.3.2.5 *Conditional/unclassified* : Kejadian klinis, hasil laboratorium abnormal, belum ada data yang jelas mengenai yang berkaitan dengan hubungan sebab-akibat dengan pemberian obat.

2.3.2.6 *Unassessable/unclassifiable* : laporan dugaan efek samping obat, tetapi tidak dapat dinilai kaitannya dengan hubungan sebab-akibat dari pemberian obat karena kurangnya informasi yang diperoleh atau kontradiksi, sehingga data tersebut tidak dapat diverifikasi.

### 2.3.3 Kortikosteroid

Penggunaan kortikosteroid perlu pemantauan kadar glukosa darah pada pasien COVID-19 pada pasien yang parah dan kritis, baik pada pasien dengan komorbid DM maupun tidak (WHO, 2021) penggunaan kortikosteroid dapat menyebabkan efek samping (misalnya, hiperglikemia, gejala neuropsikiatri, infeksi sekunder)(*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*, 2021).

#### 2.3.3.1 Pemantauan ADR dan interaksi obat menurut *Treatment Guidelines 2021*

- a. Pasien yang menerima dexamethasone efek samping yang mungkin terjadi seperti hiperglikemia, infeksi sekunder, efek *psychiatric, avascular necrosis*.
- b. Penggunaan kortikosteroid sistemik dapat meningkatkan risiko infeksi jamur *opportunistic* (misalnya: *mucormycosis, aspergillosis*) dan reaktivasi infeksi *latent* (misalnya: virus hepatitis B, infeksi virus herpes, *strongyloidiasis, tuberkulosis*). Saat pemberian dexamethasone, harus mempertimbangkan pengobatan yang tepat untuk mengurangi risiko *Strongyloides hyperinfection* pada pasien

yang memiliki risiko tinggi *Strongyloides* (misalnya: pasien daerah tropis, subtropis atau hangat) atau reaksi virus hepatitis B fulminan.

- c. Menggabungkan kortikosteroid sistemik dengan immunosupresan lain seperti tocilizumab atau baricitinib secara teoritis dapat meningkatkan risiko infeksi sekunder, namun efek samping ini belum dilaporkan dalam uji klinis.
- d. Dexamethasone merupakan *moderate cytochrome P450 (CYP) 3A4 inducer*. Dengan demikian dapat mengurangi konsentrasi dan potensi keefektivitasan obat bersamaan yang merupakan substrat CYP3A4.
- e. Dexamethasone harus dilanjutkan hingga 10 hari atau sampai keluar dari rumah sakit.

#### 2.3.3.2 Dexamethasone

Mekanisme kerja dexamethasone tergantung pada dosis yang digunakan, pada mekanisme *genomic* pada mekanisme ini dengan dosis rendah dan *non-genomic* pada mekanisme ini dengan dosis tinggi. Sebagian besar efek dexamethasone melalui mekanisme *genomic* yang memerlukan waktu lebih lama, sedangkan efek dexamethasone melalui mekanisme *non-genomic* terjadi lebih cepat dengan risiko lebih besar terjadi efek samping (Ahmed & Hassan, 2020).

Pada penggunaan dexamethasone juga dapat menimbulkan efek yang tidak diinginkan seperti infeksi sekunder, infeksi dapat disebabkan oleh bakteri, virus, jamur. Co-infeksi bakteri SARS-CoV 2 didefinisikan jika sampel kultur diambil <48 jam saat pasien masuk perawatan. Sedangkan infeksi bakteri sekunder didefinisikan jika sampel kultur diambil >48 jam setelah masuk perawatan. Menurut hasil penelitian (Asmarawati *et al.*, 2021) dampak klinis infeksi SARS-CoV 2 dapat dilihat dari hasil data laboratorium yaitu: leukosit, neutrofil, limfosit, *Neutrophil-*

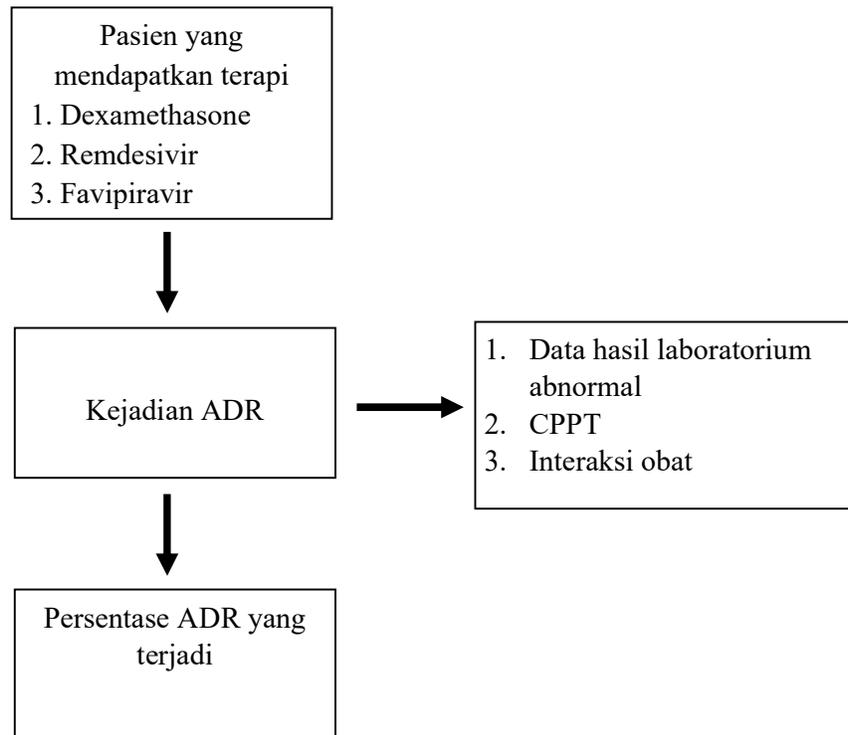
*Lymphocyte Ratio* (NLR), trombosit, protein C-reaktif, *basal urea nitrogen*, kreatinin, PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub> ratio. Terjadinya infeksi juga dipengaruhi dengan adanya penyakit penyerta. Menurut hasil penelitian (Tomazini *et al.*, 2020) menyatakan penggunaan dexamethasone juga mengakibatkan efek samping hiperglikemia atau pada pasien yang mendapat terapi dexamethasone diperlukan tambahan insulin untuk hiperglikemia.

#### 2.3.4 Adverse drug reaction pada beberapa obat

Tabel 2.6 *Adverse drug reaction* dari data studi pendahuluan

Terapi Pengobatan	<i>Adverse Drug Reaction</i> yang dicurigai
Dexamethasone	Hiperglikemia, infeksi sekunder, gejala neuropsikiatri
Azithromycin	Gastrointestinal, diare, mual, muntah
Vankomisin	Hypokalemia
Favipiravir	Diare, kadar albumin menurun, hiperurisemia
Remdesivir	Peningkatan enzim hati, gagal ginjal

## 2.4 Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka konsep