

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA JENIS TERAPI ANTIVIRUS DENGAN
MORTALITAS PASIEN COVID-19 SEVERITAS SEDANG DAN BERAT**

*RELATIONSHIP BETWEEN TYPE OF ANTIVIRAL THERAPY WITH
MORTALITY OF MODERATE AND SEVERE COVID-19 PATIENTS*

**Disusun dan diajukan oleh
FEBRIAN JUVENTIANTO GUNAWAN
C015171008**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**HUBUNGAN ANTARA JENIS TERAPI ANTIVIRUS DENGAN
MORTALITAS PASIEN COVID-19 SEVERITAS SEDANG DAN BERAT**

*RELATIONSHIP BETWEEN TYPE OF ANTIVIRAL THERAPY WITH
MORTALITY OF MODERATE AND SEVERE COVID-19 PATIENTS*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan diajukan oleh:

**FEBRIAN JUVENTIANTO GUNAWAN
C015171008**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN ANTARA JENIS TERAPI ANTIVIRUS DENGAN MORTALITAS
PASIEEN COVID-19 SEVERITAS SEDANG DAN BERAT**

*RELATIONSHIP BETWEEN TYPE OF ANTIVIRAL THERAPY WITH MORTALITY
OF MODERATE AND SEVERE COVID-19 PATIENTS*

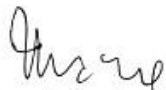
Disusun dan diajukan oleh :

FEBRIAN JUVENTIANTO GUNAWAN

Nomor Pokok : C015171008

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 25 April 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui



Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP. 197506132008121001




Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH
NIP. 195103181978031001

Ketua Program Studi Spesialis I

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP. 197506132008121001



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini:

Nama : dr. Febrian Juventianto Gunawan

NIM : C015171008

Program studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan Judul: "Hubungan antara Terapi Antivirus dengan Mortalitas Pasien COVID-19 Severitas Sedang dan Berat" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa Sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, April 2022



Yang menyatakan,

dr. Febrian Juventianto Gunawan

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Palubuhu, MA** selaku Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.GK, Sp.PD, K-GH** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan selaku Sekretaris Program Studi Sp-I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam dan senantiasa memberikan motivasi, membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan. Terima kasih telah menjadi sosok orang tua, guru, dan suri tauladan bagi saya selama ini.
3. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada masanya atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
5. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada masanya dan selaku Pembimbing 2 Penelitian yang senantiasa menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta

didik khususnya selama proses pembuatan tesis di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua dan suri tauladan untuk saya selama ini.

6. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua dan suri tauladan untuk saya selama ini.
7. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, K-P** selaku Ketua Program Studi Sp-I Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Hasanuddin dan selaku Pembimbing 1 Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, khususnya selama pembuatan tesis ini. Terima kasih telah menjadi sosok orang tua dan guru bagi saya.
8. **dr. Rahmawati Minhajat, PhD, Sp.PD, K-HOM** selaku Sekertaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingannya selama saya menempuh Pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
9. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH** selaku Ketua Program Studi Sp-I Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada masanya yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
10. **dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah menjadi sosok orang tua dan guru bagi saya.
11. Seluruh guru besar, konsultan dan staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka

mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

12. **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
13. **dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI, Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K); Dr. dr. Faridin H.P., Sp.PD, K-R; dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM** selaku penguji yang telah memberikan bimbingan dan masukkan dalam proses pembuatan tesis ini.
14. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Pendidikan Universitas Hasanuddin, RS Akademis Jaury, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris, dan RSUD Dayaku Raja Kota Bangun atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
15. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, dan Pak Razak**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Terima terima kasih bantuannya selama ini.
16. Kepada teman-teman angkatan saya tercinta dan terbaik, **Angkatan Juli 2017**. Berkat kalian semua, saya bisa menjadi saya yang sekarang, menjadi pribadi yang lebih baik. Terima kasih karena telah percaya dan telah menjadi saudara saya selama ini, menjadi keluarga yang selalu mendukung saya. Terima kasih **dr. Fausan Umar, Sp.PD, dr. Akiko Syawalidhani Tahir, Sp.PD, dr. Dwi Hendradianko, Sp.PD, dr. Refi Yulistian, Sp.PD, dr. Niza Amalya, Sp.PD, dr. Ulfa Ansfolorita, dr. Andhika Hamdany, dr. I Nyoman Yogi Wiraguna, dr. Roghaya Yudin, dr. Mohammad Rifal, dr. Andi Idfa Muidah, dr. Andika Sulaiman Tunasly, dr. Rizal Fahly, dr. Andi Purnamasari**. Kalian luar biasa dan kita sudah sampai di titik mengenal satu sama lain hingga berakhir menjadi keluarga.

17. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
18. Kepada **dr. Trina Primalia, Sp.PD dan dr. Dwi Putri Baso, Sp.PD**, yang senantiasa mendukung, memotivasi, dan membantu saya selama menjalani Pendidikan.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa cinta, hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Ayah dan Ibu saya tercinta **Gunawan Budi Santoso dan Handayani Utama**, yang tidak henti-hentinya memberikan cinta, doa, dan dukungannya selama ini. Juga kepada saudara-saudara saya, **Hadrian Renardianto Gunawan, S.T., M.Sc, Ivandrian Gregorianto Gunawan, dan Novi Yulita, S.T., M.Sc**, paman saya **Dr. dr. Carta Gunawan, Sp.PD, K-PTI** dan tante saya **Dra. Yovita Gunawan, Apt**, serta seluruh keluarga besar atas dukungan moril serta dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan YME selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, April 2022



Febrian Juventianto Gunawan

DAFTAR ISI

JUDUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
LEMBAR KEASLIAN TESIS	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	2
I.3. Tujuan Penelitian	3
I.3.1. Tujuan Umum	3
I.3.1. Tujuan Khusus	3
I.4. Manfaat Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1. Coronavirus Disease 2019	4
II.2. Pedoman Tatalaksana COVID-19	5
II.3. Terapi Antivirus pada COVID-19	7
II.3.1. Oseltamivir	7
II.3.2. Favipiravir	8
II.3.3. Remdesivir	9
BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS	11
III.1. Kerangka Teori	11
III.2. Kerangka Konsep	12
III.3. Hipotesis	12

BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	13
IV.1. Desain Penelitian	13
IV.2. Populasi Penelitian	13
IV.3. Kriteria Inklusi	13
IV.4. Metode Pengumpulan Sampel	13
IV.7. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	14
IV.8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	14
IV.9. Analisis Data	16
BAB V. HASIL PENELITIAN	17
V.1. Karakteristik Pasien	17
V.2. Hubungan Jenis Terapi Antivirus dengan Mortalitas Subjek Severitas Sedang	17
V.3. Hubungan Jenis Terapi Antivirus dengan Mortalitas Subjek Severitas Berat	18
V.4. Hubungan Faktor Risiko Jenis Kelamin, Usia, dan Komorbid dengan Mortalitas subjek severitas Sedang	19
V.5. Hubungan Faktor Risiko Jenis Kelamin, Usia, dan Komorbid dengan Mortalitas subjek severitas Berat.....	20
V.6. Hubungan komorbid DM dengan Motalitas Subjek Severitas Berat yang mendapat Favipiravir	20
V.7. Hubungan komorbid DM dengan Motalitas Subjek Severitas Berat yang mendapat Remdesivir.....	20
BAB VI. PEMBAHASAN	23
VI.1. Hubungan Jenis Terapi Antivirus dengan Mortalitas Subjek Severitas Sedang	23
VI.2. Hubungan Jenis Terapi Antivirus dengan Mortalitas Subjek Severitas Berat	24
VI.3. Hubungan Faktor Risiko Jenis Kelamin, Usia, dan Komorbid dengan Mortalitas Subjek	25
VI.4. Hubungan Komorbid DM dengan Mortalitas Subjek Severitas Berat yang Mendapatkan terapi Remdesivir	25
BAB VII. PENUTUP	27

VII.1. Ringkasan	27
VII.2. Kesimpulan	27
VII.3. Saran	28
DAFTAR PUSTAKA	29
Lampiran	33

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik subjek	16
Tabel 2. Analisis Hubungan Terapi Antivirus dengan Mortalitas Pasien Severitas Sedang	17
Tabel 3. Analisis Hubungan Terapi Antivirus dengan Mortalitas Pasien Severitas Berat	17
Tabel 4.1. Analisis Hubungan Faktor Risiko Jenis Kelamin, Usia, dan Komorbid dengan Mortalitas Pasien Severitas Sedang	18
Tabel 4.2. Analisis Hubungan Faktor Risiko Jenis Kelamin, Usia, dan Komorbid dengan Mortalitas Pasien Severitas Berat	19
Tabel 5. Analisis Hubungan Terapi Antivirus dan Komorbid dengan Mortalitas Subjek Severitas Berat	20
Tabel 6. Analisis Hubungan Komorbid DM dengan Mortalitas Subjek Severitas Berat yang mendapat terapi Favipiravir	20
Tabel 7. Analisis Hubungan Komorbid DM dengan Mortalitas Subjek Severitas Berat yang mendapat terapi Remdesivir	21

DAFTAR SIGKATAN

COVID-19	Coronavirus disease 2019
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
MERS-CoV	Middle east respiratory syndrome coronavirus
WHO	World health organization
SpO ₂	Saturasi oksigen perifer
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
UFH	Unfractionated heparin
LWMH	Low weight molecular heparin
IL	Interleukin
MSCs	mesenchymal stem cells
RNA	Ribonucleic acid
NAAT	Nucleic acid amplification testing
RT-PCR	Reverse transcription-polymerase chain reaction
GGO	Ground glass Opacity
CT	Computed tomography
ICU	Intensive care unit
CRP	C-reactive protein
LDH	lactate dehydrogenase
PaO ₂	Partial pressure of oxygen
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen
HFNC	High flow nasal cannula
NRM	Non-rebreathing mask
NIV	Non-invasive mechanical ventilation
IVIg	Intravenous immunoglobulin
TPE	Terapi plasma exchange
ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2
RdRp	RNA-dependent RNA polymerase
RTP	Ribofuranosyl-5'-triphosphate

SGOT	Serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	Serum glutamic pyruvic transaminase
GFR	Glomerulus filtration rate
PT	Prothrombin time
aPTT	activated partial thromboplastin time
DVT	Deep vein thrombosis
CT	Cycle threshold
DM	Diabetes mellitus
TDS	Tekanan darah sistolik
TDD	Tekanan darah diastolik
HIV	Human immunodeficiency virus
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
OR	Odds ratio
CI	Coincidence interval

ABSTRAK

Febrian Juventianto Gunawan: Hubungan antara Terapi Antivirus dan Mortalitas Pasien COVID-19 Severitas Sedang dan Berat (dibimbing oleh Harun Iskandar dan Syakib Bakri).

Latar Belakang: *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) merupakan infeksi virus yang telah menjadi Pandemi dengan lebih dari 394 juta kasus terkonfirmasi di 223 negara dan lebih dari 5,7 juta kematian hingga Februari 2022. Meskipun telah banyak studi mengenai efektifitas antivirus, sampai sekarang data di Indonesia masih sangat terbatas.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan terapi antivirus dengan mortalitas pasien COVID-19 severitas sedang dan berat.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode observasional dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien COVID-19 di RS Wahidin Sudirohusodo dan RS Pendidikan Universitas Hasanuddin sejak Januari sampai Juni 2021. Hubungan terapi antivirus yang diberikan dengan mortalitas dinilai dengan uji statistik *chi square*, dimana hasil uji statistik signifikan bila nilai $p < 0,05$.

Hasil: Pada pasien COVID-19 severitas sedang yang mendapat antivirus oseltamivir, favipiravir, dan remdesivir tidak berpengaruh terhadap mortalitas ($p = 0,061$). Pada pasien COVID-19 severitas berat yang mendapat remdesivir, mortalitas lebih tinggi 17,1% dibanding subjek yang mendapat favipiravir ($p = 0,000$; 95%CI 0,063-0,462). Komorbid diabetes pada pasien COVID-19 severitas berat meningkatkan mortalitas 2,395 kali dibanding non-DM ($p = 0,030$; 95%CI 0,846-3,253). Komorbid hipertensi tidak berpengaruh terhadap mortalitas pasien COVID-19 severitas berat ($p = 0,07$). Pasien COVID-19 severitas berat yang mendapatkan remdesivir, komorbid DM meningkatkan mortalitas 2,527 kali dibandingkan subjek non-DM ($p = 0,018$; 95%CI 1,153-5,540).

Kesimpulan: Pasien COVID-19 severitas sedang yang mendapat antivirus oseltamivir, favipiravir, dan remdesivir tidak berpengaruh terhadap mortalitas. Pasien COVID-19 severitas berat yang mendapat remdesivir memiliki risiko mortalitas lebih tinggi dibanding favipiravir, dimana hal ini dipengaruhi oleh adanya komorbid DM.

Kata kunci: COVID-19, severitas, antivirus, mortalitas.

ABSTRACT

Febrian Juventianto Gunawan: Relationship Between Antivirals Therapy and Mortality of Moderate and Severe COVID-19 Patients (supervised by Harun Iskandar and Syakib Bakri).

Background: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral infection that has become a Pandemic with more than 394 million confirmed cases in 223 countries and more than 5.7 million deaths as of February 2022. Although there have been many studies on the effectiveness of antivirals until now the data in Indonesia is still very limited.

Objectives: This study aims to know the relationship between antiviral therapy with mortality of moderate and severe COVID-19 patients.

Methods: This study used an observational method using secondary data from medical records of COVID-19 patients at the Wahidin Sudirohusodo Hospital and Hasanuddin University Teaching Hospital from January to June 2021. The relationship between antivirals therapy and mortality was assessed by the chi-square statistical test, where the results of the test were statistically significant if the p-value < 0.05.

Results: In moderate-severity COVID-19 patients receiving the antiviral oseltamivir, favipiravir, and remdesivir had no effect on mortality ($p = 0.061$). In patients with severe COVID-19 who received remdesivir, mortality was 17.1% higher than in subjects receiving favipiravir ($p = 0.000$; 95% CI 0.063-0.462). Comorbid diabetes in patients with severe COVID-19 increased mortality 2,395 times compared to non-DM ($p = 0.030$; 95%CI 0.846-3.253). Comorbid hypertension had no effect on mortality in severe COVID-19 patients ($p = 0.07$). Patients with severe COVID-19 who received remdesivir, comorbid DM increased mortality 2.527 times compared to non-DM subjects ($p = 0.018$; 95%CI 1.153-5.540).

Conclusions: Moderate severity COVID-19 patients receiving the antiviral oseltamivir, favipiravir, and remdesivir had no effect on mortality. Patients with severe COVID-19 who received remdesivir had a higher mortality risk than favipiravir, which was influenced by the presence of comorbid DM.

Keywords: COVID-19, severity, antiviral, mortality.

BAB I PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah infeksi akibat *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* yang merupakan virus *ribonucleic acid (RNA) single-stranded Betacoronavirus*. Virus ini memiliki kemiripan 79% dengan SARS-CoV dan 50% dengan *Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)*.¹ Pada akhir Desember 2019 terjadi *outbreak* dari COVID-19 yang di mulai dari wilayah Wuhan di China dan menyebar secara cepat sampai ke berbagai negara, sehingga pada 12 Maret 2020 *World Health Organization (WHO)* menetapkan COVID-19 sebagai pandemi.²

Berdasarkan data dari WHO pada Februari 2022 dilaporkan lebih dari 394 juta kasus terkonfirmasi positif COVID-19 di 223 negara dengan angka kematian 5,7 juta jiwa.³ Di Indonesia berdasarkan data dari Satuan Tugas Penanganan COVID-19 Kementerian Kesehatan melaporkan sampai Februari 2022 telah tercatat 4,5 juta kasus terkonfirmasi positif COVID-19 dengan 144.719 kasus pasien dinyatakan meninggal.^{4,5} Di Sulawesi Selatan sendiri telah tercatat 110.803 kasus terkonfirmasi positif dan 2.247 (2%) kasus kematian hingga Februari 2022.⁶

Pasien COVID-19 berdasarkan severitasnya dibedakan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis. Tanpa gejala merupakan kondisi paling ringan, pasien tidak ditemukan gejala.⁷ Severitas ringan adalah pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, fatigue, anoreksia, napas pendek, mialgia. Severitas sedang adalah pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak napas, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk SpO₂ 93 - 95 % dengan udara ruangan.⁸ Severitas berat adalah pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas > 30 kali/menit dan distress pernapasan berat dengan

SpO₂ < 93% pada udara ruangan. Sedangkan pasien kritis adalah pasien dengan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis, atau syok sepsis.⁴

Beratnya penyakit dan mortalitas pasien COVID-19 ditentukan oleh beberapa faktor; seperti usia 65 tahun ke atas, jenis kelamin laki-laki, perokok aktif, adanya komorbid (hipertensi, diabetes melitus, penyakit kardiovaskuler, penyakit ginjal kronik, penyakit hati kronik, penyakit paru sebelumnya, keganasan, dan penyakit imunodefisiensi), kecepatan penanganan, dan jenis terapi yang diberikan.^{9,10} Pemberian terapi antiviral diketahui memiliki hubungan bermakna terhadap luaran klinis pasien.¹¹

Terapi farmakologis pasien COVID-19 severitas ringan meliputi pemberian antivirus (salah satu dari oseltamivir atau favipiravir), antibiotik azitromisin, vitamin C dan vitamin D. Terapi farmakologis pasien COVID-19 severitas sedang meliputi pemberian antivirus (salah satu dari favipiravir atau remdesivir), antibiotik (salah satu dari azitromisin atau levofloksasin) dan vitamin C dengan/tanpa ditambahkan antikoagulan. Pada pasien COVID-19 severitas berat, terapi farmakologis yang diberikan adalah antivirus (salah satu dari favipiravir atau remdesivir), antibiotik, kortikosteroid, vitamin C, vitamin B, dan vitamin D dengan/tanpa ditambahkan antikoagulan dan terapi tambahan lainnya (anti-IL 6, plasma konvalesen, IVIg, atau MSCs).⁸

Terapi antivirus seperti remdesivir, mewakili jenis antivirus lainnya yang menjanjikan efektif menghambat kerja virus dan perjalanan penyakit.¹² Meskipun telah banyak studi mengenai efektifitas antivirus terhadap COVID-19, sampai sekarang data masih sangat terbatas di Indonesia. Belum adanya terapi antivirus definitif pada COVID-19 dan masih berbeda-beda pada beberapa *guidelines*, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan jenis antivirus yang diberikan dengan mortalitas pasien COVID-19.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut di atas, maka diajukan rumusan masalah yaitu bagaimana hubungan jenis terapi antivirus dengan mortalitas pasien COVID-19 severitas sedang dan berat.

I.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara jenis terapi antivirus dengan mortalitas pasien COVID-19 severitas sedang dan berat.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui hubungan jenis terapi antivirus dengan mortalitas pasien COVID-19 severitas sedang dan berat.
- b. Mengetahui hubungan faktor risiko jenis kelamin, usia, dan komorbid (diabetes mellitus dan hipertensi) dengan mortalitas pasien COVID-19 severitas sedang dan berat yang mendapat terapi antivirus.

I.4. Manfaat Penelitian

Diharapkan dapat mengetahui jenis antivirus yang efektif dalam menurunkan mortalitas pasien COVID-19 severitas sedang dan berat.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Coronavirus Disease 2019

Coronavirus disease 2019 merupakan virus *ribonucleic acid* (RNA) *single stranded* yang termasuk dalam *Betacoronavirus*.¹ Virus ini menyebabkan infeksi SARS-CoV-2 yang saat ini menjadi permasalahan di berbagai negara.² Manifestasi klinis dari COVID-19 sangat bervariasi, mulai dari gejala ringan dengan gangguan pernafasan yang bersifat *self-limiting* (81%), tetapi proporsi kecil dari pasien (5%) secara umum mengalami penurunan sistem imun seperti pada lanjut usia atau pasien yang memiliki komorbid, sehingga dapat mengalami pneumonia berat yang progresif, kegagalan multiorgan, hingga kematian.¹³

World Health Organization merekomendasikan semua kasus pasien suspek COVID-19 untuk dilakukan pengambilan spesimen pernapasan untuk *nucleic acid amplification testing* (NAAT), sebagai contoh pemeriksaan *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR). Pemeriksaan berulang pada saluran napas atas dan/atau saluran napas bawah diperlukan untuk menegakan diagnosis.¹⁴ Selain pemeriksaan RT-PCR di Indonesia sendiri telah ditetapkan bahwa pemeriksaan *Rapid Diagnostic Test Antigen* sebagai salah satu metode dalam pemeriksaan COVID-19 untuk pelacakan kontak, penegakan diagnosis, dan skiring COVID-19 dalam kondisi tertentu.¹⁵ Pemeriksaan radiologis pneumonia SARS-CoV-2 sangat bervariasi. Lebih dari 75% pasien didapatkan gambaran keterlibatan paru bilateral dan 71% bersifat multilobular.¹⁶ Gambaran yang paling sering ditemukan pada pemeriksaan *computed tomography* (CT) scan dada adalah *ground-glass opacity* (GGO) (86%) dan konsolidasi (29%).¹⁷

Berdasarkan severitas gejala klinis, COVID-19 dibedakan menjadi tanpa gejala, severitas ringan, severitas sedang, severitas berat dan kritis. Tanpa gejala merupakan kondisi paling ringan, pasien tidak ditemukan gejala.⁷ Severitas ringan adalah pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, fatigue,

anoreksia, napas pendek, dan mialgia. Severitas sedang adalah pasien dengan tanda klinis pneumoni (demam, batuk, sesak napas, napas cepat) tanpa tanda pneumonia berat termasuk SpO₂ 93-95% dengan udara ruangan.⁸ Severitas berat adalah pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari frekuensi napas > 30 kali/menit, distres pernapasan berat, atau SpO₂ < 93% pada udara ruangan. Pasien kritis adalah pasien dengan ARDS, sepsis, atau syok sepsis.⁴

II.2. Pedoman Tatalaksana COVID-19

Berdasarkan Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3 tahun 2020, pemberian terapi standar pasien COVID-19 dikelompokkan berdasarkan severitas penyakitnya, yaitu:⁸

1. Tatalaksana COVID-19 tanpa gejala

Pasien COVID-19 tanpa gejala dapat melakukan isolasi mandiri selama 10 hari sejak pengambilan specimen diagnosis konfirmasi. Bila terdapat penyakit penyerta/komorbid, diajurkan untuk tetap melanjutkan pengobatan yang rutin. Terapi farmakologis yang diberikan adalah vitamin C 500 mg/12 jam oral untuk 14 hari, vitamin D 400-1000 IU/hari, obat suportif, dan obat-obatan yang memiliki sifat antioksidan dapat diberikan.

2. Tatalaksana COVID-19 severitas ringan

Pasien COVID-19 severitas ringan dapat melakukan isolasi mandiri di rumah atau fasilitas karantina selama maksimal 10 hari sejak munculnya gejala ditambah 3 hari bebas gejala demam dan gangguan pernapasan. Tatalaksana farmakologis yang diberikan berupa vitamin C 500mg/12 jam oral selama 14 hari, vitamin D 400-1000 UI/hari, dan azitromisin 500 mg/hari selama 5 hari. Antivirus pilihan untuk pasien severitas ringan adalah oseltamivir 75 mg/12jam/oral selama 5-7 hari atau favipiravir *loading dose* 1600 mg/12jam/oral hari pertama dan selanjutnya 600 mg/12 jam hari kedua sampai hari kelima, pengobatan simtomatis, dan obat-obatan suportif.

3. Tatalaksana COVID-19 severitas sedang

Pasien COVID-19 severitas sedang memerlukan perawatan isolasi di rumah sakit rujukan atau rumah sakit darurat COVID-19. Terapi farmakologis yang diberikan adalah vitamin C 200-400 mg/8jam dalam 100 cc NaCl 0,9% habis dalam 1 jam intravena selama perawatan. Antivirus pilihan untuk covid-19 severitas sedang adalah favipiravir *loading dose* 1600 mg/12jam/oral hari pertama dan selanjutnya 600 mg/12 jam hari kedua sampai hari kelima atau remdesivir 200 mg/hari intravena hari pertama dilanjutkan 100 mg/hari untuk hari kedua hingga 5-10 hari. Antikoagulan LWMH/UFH dapat diberikan berdasarkan evaluasi DPJP.

4. Tatalaksana COVID-19 severitas berat atau kritis

Pasien COVID-19 severitas berat dan kritis memerlukan perawatan intensif. Pasien COVID-19 severitas berat atau kritis membutuhkan monitoring tanda vital dan keadaan kritis seperti gagal napas, syok atau kegagalan multiorgan yang membutuhkan unit perawatan intensif (ICU). Pemantauan laboratorium darah perifer lengkap berikut dengan hitung jenis, bila memungkinkan ditambahkan dengan *c-reactive protein* (CRP), fungsi ginjal, fungsi hati, hemostasis, *laktate dehydrogenase* (LDH), dan d-dimer. Pemeriksaan foto thoraks serial dilakukan bila terjadi perburukan. Monitoring tanda-tanda takipneu (frekuensi napas ≥ 30 kali/menit), saturasi oksigen dengan pulse oxymetri $\geq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 300$ mmHg, peningkatan sebanyak $> 50\%$ di keterlibatan area paru pada pencitraan thoraks dalam 24-48 jam, limfopenia progresif, peningkatan CRP progresif, dan asidosis laktat progresif.

Terapi oksigen diberikan jika ditemukan $\text{SpO}_2 < 93\%$ dengan udara bebas menggunakan nasal kanul, *non-rebreathing mask* (NRM), *high flow nasal cannula* (HFNC) atau *non-invasive mechanical ventilation* (NIV). Terapi farmakologis pasien COVID-19 severitas berat berupa vitamin C 200-400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% habis dalam 1 jam diberikan secara drip intravena, vitamin B 1 ampul/24 jam/ intravena, vitamin D 1000-5000 IU/hari, azitromisin 500 mg/24 jam per intravena atau sebagai alternatif levofloksasin 750 mg/24 jam per intravena untuk 5-

7 hari. Antivirus favipiravir *loading dose* 1600 mg/12 jam oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5) atau remdesivir 200 mg intravena drips (hari ke-1) dilanjutkan 1 x 100 mg intravena drips (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10). Antikoagulan LWMH/UFH berdasarkan evaluasi DPJP. Dekسامetason dengan dosis 6 mg/24 jam selama 10 hari atau kortikosteroid lain yang setara seperti hidrokortison pada kasus berat yang mendapat terapi oksigen atau kasus berat dengan ventilator. Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada. Pertimbangan untuk diberikan terapi tambahan seperti anti-IL 6 (tocilizumab), plasma konvalesen, IVIg, atau MSCs/ sel punca, TPE, dan lain-lain.

Kriteria keluar perawatan isolasi pasien dengan COVID-19 adalah kasus pasien dengan gejala 10 hari setelah onset gejala ditambah paling sedikit 3 hari berikutnya tanpa gejala (termasuk tanpa demam dan tanpa gejala pernapasan) dan kasus pasien tanpa gejala 10 hari setelah tes dinyatakan positif SARS-CoV-2. Pasien COVID-19 severitas berat/kritis yang dirawat di rumah sakit dinyatakan selesai isolasi apabila telah mendapat hasil pemeriksaan RT-PCR 1 kali negative ditambah minimal 3 hari tidak lagi menunjukkan gejala demam dan gangguan pernapasan.⁸

II.3. Terapi Antivirus pada COVID-19

Beberapa agen yang dinilai memiliki potensi anti-COVID-19 masih dalam penelitian. Beberapa negara menggunakan terapi yang berbeda dan kombinasi terapi yang bervariasi. Beberapa jenis antivirus dan agen lain seperti oseltamivir, favipiravir, umifenovir, lopinavir, redemsvir, hidrosiklorokuin, azitromisin, asam askorbat, kortikosteroid dinilai menurunkan badai sitokin yang menjadi alasan utama mortalitas terkait SARS-CoV-2.¹

1. Oseltamivir

Oseltamivir tersedia dalam bentuk oseltamivir fosfat, dimana merupakan *prodrug* yang dimetabolisme oleh plasma dan esterase hepatic menjadi bentuk aktif oseltamivir karboksilat. Oseltamivir diberikan sebagai terapi influenza tipe A dan B.¹⁸ Oseltamivir secara luas digunakan sebagai

terapi influenza dengan > 65 juta peresepan di seluruh dunia. Oseltamivir juga merupakan terapi anti-MERS-CoV di Korea Selatan dan terapi anti-SARS-CoV2 di China.² Oseltamivir tidak cukup efektif sebagai terapi empirik dari infeksi COVID-19 dengan dispneu atau hipoksia di Wuhan.¹⁹ Oseltamivir digunakan dalam 48 jam saat onset gejala muncul pada pasien influenza. Inisiasi awal oseltamivir setelah onset gejala meningkatkan efek terapeutik, meskipun pasien yang diberi inisial terapi dalam 36 jam setelah onset penyakit memiliki penurunan durasi 25% untuk influenza.²

Oseltamivir tidak efektif sebagai terapi empiris COVID-19 dengan gejala dispneu atau hipoksia di Wuhan. Oseltamivir digunakan dalam 48 jam onset gejala dari influenza. Terapi ini dapat diberikan pada pasien COVID-19 rawat jalan tanpa gejala hipoksia.² Tidak seperti virus influenza, coronavirus tidak memiliki neuramidase. Setelah berreplikasi pada tubuh host, virus membutuhkan bantuan protein E dan eksositosis untuk terlepas. Oseltamivir diberikan secara empiris pada awal *outbreak* COVID-19 di China sebelum diketahui penyebabnya adalah virus SARS-CoV-2.¹⁴

2. Favipiravir

Favipiravir (6-fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide) pertama kali diproduksi di Jepang (Avigan®) dan dipasarkan sebagai terapi pasien influenza yang tidak memberikan respon terhadap terapi konvensional.²⁰ Favipiravir merupakan *prodrug* yang mengalami ribosilasi dan fosforilasi intraseluler ke dalam bentuk aktif favipiravir ribofuranosyl-5'-triphosphate (favipiravir RTP). Favipiravir-RTP berikatan dan menghambat RdRp virus, menghasilkan penghambatan transkripsi dan replikasi dari genom virus. Sumber katalitik dari RdRp memiliki kemiripan dengan RNA virus, yang berkontribusi pada aktivitas spektrum luas favipiravir sebagai anti-RNA virus.²¹

Favipiravir tersedia dalam bentuk oral. Konsumsi makanan menunda puncak kadar plasma selama 1,5 jam. Sekitar 54% dari favipiravir berikatan dengan protein plasma dan secara luas didistribusikan ke seluruh tubuh. Favipiravir dimetabolisme di hati menjadi metabolit utama (M₁) oleh *aldehyde oxidase*, dimana metabolit aktifnya dibentuk intraselular. Waktu

paruh mencapai 6 jam dan memanjang pada dosis tinggi (≥ 800 mg). Metabolit favipiravir diekskresikan melalui ginjal.²⁰

Pada penelitian klinis fase tiga sebagai terapi influenza, efek samping dari favipiravir adalah peningkatan kadar asam urat, gangguan gastrointestinal, diare, peningkatan SGOT dan SGPT. Berdasarkan studi eksperimental pada hewan coba favipiravir bersifat teratogenik dan embriotoksik. Pemberian favipiravir dikontraindikasikan pada wanita hamil. Risiko pemanjangan QT interval pada favipiravir tidaklah tinggi, dimana efek dosis tunggal 1200 mg dan 2400 mg favipiravir sama dengan subjek yang menerima plasebo dalam memengaruhi QT interval.¹⁴

Penelitian mengenai efikasi dan keamanan favipiravir sebagai terapi COVID-19 masih sangat terbatas. Sebuah studi klinis mengenai favipiravir yang melibatkan total 320 pasien COVID-19 di China membenarkan bahwa favipiravir terbukti efektif dan aman.²² Dosis favipiravir yang diberikan pada pasien influenza adalah 1200 mg oral sebagai dosis inisial dan 400 mg sebagai dosis kedua pada hari pertama, diikuti 400 mg oral 2 kali sehari pada hari kedua sampai hari kelima. Sebagai terapi COVID-19, favipiravir diberikan secara oral selama 7-10 hari, maksimal 14 hari dengan dosis awal 1600 mg 2 kali sehari diikuti 600 mg 2 kali sehari pada hari kedua sampai hari ke sepuluh.²³

3. Redemsivir

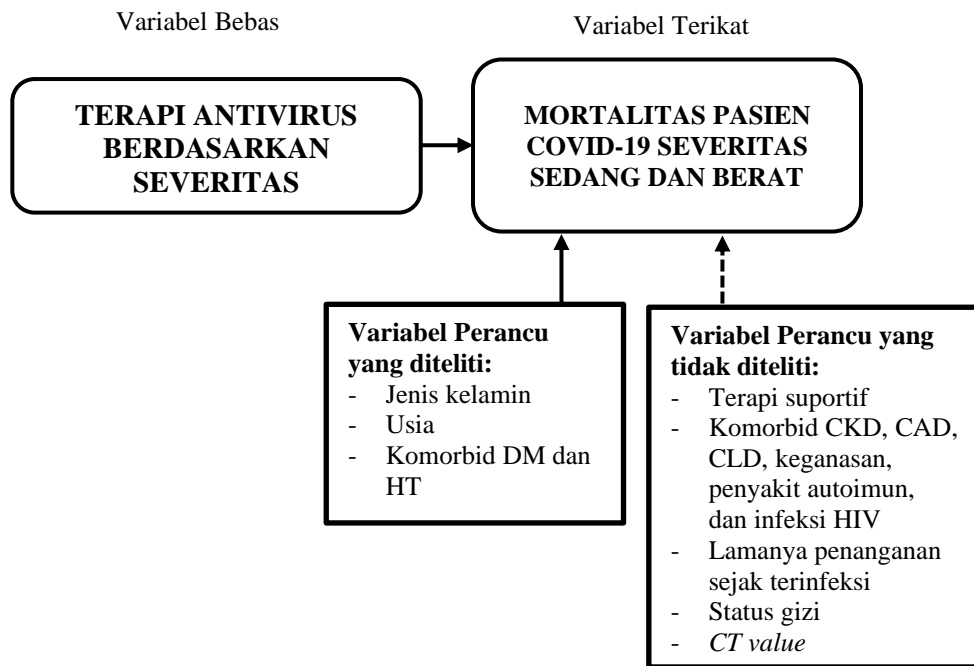
Redemsivir adalah antivirus spektrum luas yang awalnya digunakan untuk infeksi virus Ebola. Redemsivir merupakan *prodrug* dari analog adenosin yang dimetabolisme menjadi nekleosida trifosfat dalam bentuk aktif.²⁴ Redemsivir berperan menghambat RdRp virus, suatu kompleks protein yang digunakan untuk replikasi genom berbasis RNA. Bentuk aktif (RTP) berkompetisi dengan adenosin trifosfat dan bergabung dengan untaian RNA menyebabkan terminasi prematur sintesis RNA dan menghentikan replikasi RNA.²⁵

Redemsivir menunjukkan efek farmakokinetik pada dosis 3 sampai 225 mg. Farmakokinetik redemsivir dapat dicapai dengan pemberian secara infus selama 1 jam setiap harinya dengan dosis 150 mg selama 14 hari. waktu

paruh obat ini dalam intraselular lebih dari 35 jam. Peningkatan reversibel SGOT dan SGPT dapat terjadi selama pemberian redemsvir. Pemberian redemsvir tidak direkomendasikan pada pasien dengan GFR < 30 ml/menit.²⁶ Penggunaan obat ini dalam 12 jam setelah inokulasi virus dapat menurunkan gejala klinis, menekan replikasi virus pada jaringan paru, dan menurunkan beratnya lesi paru.²⁷

Laporan sementara dari sebuah penelitian kohort yang mengevaluasi penggunaan redemsvir pada pasien COVID-19 didapatkan perbaikan pada 68% pasien yang diberikan redemsvir intravena selama 10 hari. Pasien yang termasuk dalam penelitian adalah pasien COVID-19 dengan saturasi oksigen 94% atau kurang atau yang menerima oksigenasi. Dosis yang diberikan 200 mg pada hari pertama dan 100 mg pada hari kedua sampai hari ke sembilan. Mortalitas didapatkan pada 13% pasien, 18% pasien menerima ventilasi invasif, dan 5% mendapatkan oksigen non-invasif. Risiko kematian terutama pada pasien usia 70 tahun ke atas dan pasien dengan kadar serum kreatinin yang tinggi. Efek samping terbanyak adalah peningkatan enzim hepatic, diare, ruam, gangguan fungsi ginjal, dan hipotensi. Efek samping berat didapatkan pada 23% pasien yaitu sindroma kegagalan multiorgan, syok sepsis, gagal ginjal akut, dan hipotensi.²⁹

III.2. Kerangka Konsep



III.3. Hipotesis

- a. Terapi antivirus menurunkan mortalitas pada pasien COVID-19 severitas sedang dan berat.
- b. Faktor risiko jenis kelamin, usia, dan komorbid (DM dan HT) berpengaruh terhadap mortalitas pasien COVID-19 severitas sedang dan berat.