

**EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN BARICITINIB SEBAGAI  
KANDIDAT OBAT COVID-19: SEBUAH KAJIAN  
SISTEMATIK**

*EFFECTIVENESS AND SAFETY OF BARICITINIB AS A  
COVID-19 DRUG  
CANDIDATE: A SYSTEMATIC REVIEW*

**YAYUK SRI RAHAYU**

**N012201003**



**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2022**

**EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN BARICITINIB SEBAGAI  
KANDIDAT OBAT COVID-19: SEBUAH KAJIAN  
SISTEMATIK**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

**YAYUK SRI RAHAYU**

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN BARICITINIB SEBAGAI  
KANDIDAT  
OBAT COVID-19: SEBUAH KAJIAN SISTEMATIK**

Disusun dan diajukan oleh

**YAYUK SRI RAHAYU  
NIM N012201003**

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis yang dibentuk dalam  
rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Magister  
Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

pada tanggal

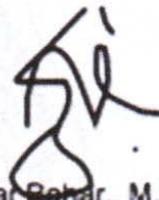
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan  
Menyetujui,

Pembimbing Utama



Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt  
NIP. 19560114 19860 1 2001

Pembimbing Pendamping



Muh. Akbar Bahar, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt  
NIP. 19860516 20091 2 1005

Ketua Program Studi Magister  
Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi,



Muhammad Aswad, M.Si., Ph.D., Apt  
NIP. 19800101 20031 2 1004

Dekan Fakultas Farmasi  
Universitas Hasanuddin,



Prof. Dr. rer.nat. Marianti A. Manggau., Apt  
NIP. 19670319 19920 3 2002

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Yayuk Sri Rahayu

NIM : N012201003

Program studi : Farmasi

Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

**“Efektivitas Dan Keamanan Baricitinib Sebagai Kandidat  
Obat COVID-19: Sebuah Kajian Sistematis”**

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain bahwa tesis yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 24 Agustus 2022

Yang Menyatakan  
  
Yayuk Sri Rahayu



## Prakata

Alhamdulillah Rabbil'alamiin, Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah ﷻ karena atas Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Magister Ilmu Farmasi di Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa banyak kekurangan yang terdapat dalam penulisan tesis ini, sebagai akibat keterbatasan pengetahuan penulis. Olehnya karena itu, kritik dan saran dari berbagai pihak sangat diharapkan untuk penyempurnaan tesis ini.

Alhamdulillah penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini karena adanya bantuan dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis banyak menyampaikan rasa terima kasih yang tulus dan ikhlas, serta penghargaan yang setinggi-tingginya, terutama kepada Allah ﷻ yang telah memberikan kemudahan dalam penulisan ini, hamba senantiasa bersyukur atas segala limpahan nikmat dan rahmat yang senantiasa Engkau berikan. Terima kasih kepada Tim pembimbing ibu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt. dan bapak Muh. Akbar Bahar, M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt yang telah banyak meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, saran dan dukungan selama proses penelitian sampai pada penyelesaian tesis ini. Terima kasih kepada tim penguji ibu Prof. Dr. Sartini, M.Si., Apt., bapak Firzan Nainu, M.Biomed., Ph.D., Apt dan bapak Prof. Dr. drg. A. Arsunan Arsin, M.Kes yang telah memberikan masukan dan saran dalam tesis ini. Terima

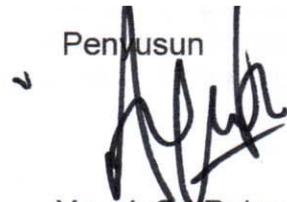
kasih kepada bapak Habibie, M.Pharm.,Sc., Ph.D., Apt dan ibu Andi Anggriani,S.Si., M.Clin.Pharm., Apt yang telah memberikan masukan dalam penulisan tesis ini. Tidak lupa pula penulis mengucapkan terima kasih kepada Dekan/Wakil Dekan, Ketua Prodi, Staf Dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Terima kasih juga penulis sampaikan kepada kedua orang tua tersayang, mertua, suami terkasih, ananda tercinta, kakak, adik dan ipar-iparku yang baik hati serta seluruh keluarga yang telah memberikan dukungan dalam doa dan semangat selama penulis menjadi mahasiswa magister di Fakultas Farmasi. Terima kasih kepada rekan-rekan mahasiswa/i Magister Farmasi Angkatan 2020, terkhusus kak Tuti, Matra, Akhmad, Azima dan Raudatul atas dukungan, kerjasama, motivasi dan kekompakannya selama ini.

Semoga Allah **سُبْحَانَهُ وَ تَعَالَى** memberikan balasan atas kebaikan yang telah Bapak/ibu/saudara/i berikan. Akhirnya, penulis berharap semoga tesis ini bermanfaat untuk ilmu pengetahuan khususnya dibidang farmasi.

Makassar, 24 Agustus 2022

Penyusun



Yayuk Sri Rahayu

## ABSTRAK

**YAYUK SRI RAHAYU. EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN BARICITINIB SEBAGAI OBAT COVID-19 KANDIDAT: TINJAUAN SISTEMATIS** (dibimbing oleh Elly Wahyudin dan Muh. Akbar Bahar).

Baricitinib adalah inhibitor selektif JAK1 / JAK2 yang dapat menghambat IL-6 sebagai pemicu utama terjadinya sindrom badai sitokin terkait COVID-19. Baricitinib juga dilaporkan dapat mengurangi endositosis virus yang dimediasi reseptor dengan menghambat AAK-1 (*Associated Protein Kinase-1*) sehingga mengganggu replikasi virus. Oleh karena itu, baricitinib secara off-label telah digunakan sebagai terapi untuk pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19. Tinjauan sistematis ini dilakukan untuk menilai efektivitas dan keamanan terapi baricitinib pada pasien COVID-19. Kami melaporkan penelitian ini dengan mengikuti pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA). Kami menggunakan mesin pencari Pubmed dan Embase untuk mencari artikel yang melaporkan efektivitas dan keamanan baricitinib pada pasien COVID-19, yang diterbitkan hingga Mei 2021. Protokol penelitian ini telah terdaftar di PROSPERO (CDR42021235282). Data disajikan secara metasintetik (deskriptif). Di antara 878 artikel yang teridentifikasi, ada 8 artikel yang memenuhi syarat yang terdiri dari tiga laporan kasus, satu studi *cross-sectional*, dua studi sebelum-sesudah (pra-pasca), satu studi kuasi-eksperimental, dan satu artikel uji klinis. Semua artikel menyatakan bahwa baricitinib dapat memperbaiki kondisi klinis pasien COVID-19 yang ditunjukkan dengan hasil tes PCR negatif, meningkatkan kualitas pernapasan, menurunkan kebutuhan ICU, dan menurunkan lama rawat inap. Baricitinib tidak menyebabkan efek samping yang serius. Hasil uji klinis menunjukkan bahwa pasien COVID-19 yang dirawat dengan dosis awal 8 mg baricitinib (*loading dose*) dilanjutkan dengan baricitinib 4 mg setiap hari selama dua minggu menghasilkan perbaikan klinis yang lebih cepat dibandingkan mereka yang tidak menerima *loading dose* baricitinib. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa baricitinib adalah kandidat terapi yang menjanjikan untuk pasien COVID-19. Namun, karena jumlah dan kualitas metodologi penelitiannya rendah, penelitian lebih lanjut dan lebih baik secara metodologi masih dibutuhkan untuk memastikan potensi penggunaan baricitinib pada COVID-19.

**Kata kunci:** Baricitinib, COVID-19, inhibitor JAK1/2

## ABSTRACT

**YAYUK SRI RAHAYU. *EFFECTIVENESS AND SAFETY OF BARICITINIB AS A COVID-19 DRUG CANDIDATE: A SYSTEMATIC REVIEW*** (supervised Elly Wahyudin and Muh. Akbar Bahar).

Baricitinib is an approved selective JAK1/JAK2 inhibitor which can inhibit IL-6 as the main driver of COVID-19 related cytokine storm syndrome. Baricitinib was also reported to may reduce receptor-mediated viral endocytosis by inhibiting AAK-1 (Associated Protein Kinase-1) thereby interfering with viral replication. Therefore, off-label baricitinib has been used in hospitalized patients with confirmed COVID-19. This systematic review was conducted to assess the effectiveness and safety of baricitinib therapy in COVID-19 patients. We reported this study by following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guideline. Pubmed and Embase were used to search eligible articles reporting the efficacy and safety of baricitinib on COVID-19 patients, published up to May 2021. The research protocol was registered at PROSPERO (CDR42021235282). The data were presented in a metasynthetic (descriptive) manner. Among 878 identified articles, there were 8 eligible articles consisting of three case reports, one cross-sectional study, two before-after (pre-post) studies, one quasi-experimental study, and one clinical trial article. All articles suggested that baricitinib could improve the clinical conditions of COVID-19 patients indicated by negative PCR test results, improving breathing quality, decreased ICU requirements, and decreased length of hospital stay. Baricitinib does not cause serious side effects. The trial study demonstrated that the COVID-19 patients treated with initial dose of 8 mg baricitinib (loading dose) continued with a 4 mg baricitinib daily for two weeks resulting in a faster clinical improvement than those without a loading dose of baricitinib. Therefore, it can be concluded that baricitinib is a promising candidate therapy for COVID-19 patients. However, since the number and methodological quality of the studies are low, we still need further and better studies to ascertain the potential use of baricitinib on COVID-19.

**Keywords:** Baricitinib, COVID-19, JAK1/2 inhibitor

## DAFTAR ISI

Prakata.....	v
ABSTRAK .....	vii
ABSTRACT .....	viii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR TABEL .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian .....	3
D. Manfaat Penelitian .....	3
BAB II.....	4
TINJAUAN PUSTAKA .....	4
A. COVID-19 .....	4
1. Definisi.....	4
2. Etiologi.....	5
3. Simptom .....	6
4. Penularan .....	7
5. Penatalaksanaan Terapi .....	9
6. Terapi infeksi penyerta.....	10
7. Pengobatan acute respiratory distress syndrome (ARDS) .....	11
8. Kortikosteroid digunakan sebagai terapi penunjang.....	11
B. BARICITINIB.....	19
C. Kajian sistematik.....	22
D. Kerangka Teori .....	25
E. Kerangka Konsep .....	26

BAB III .....	27
METODE PENELITIAN .....	277
A. Rancangan Penelitian.....	277
B. Waktu dan Lokasi Penelitian .....	277
C. Subjek Penelitian .....	277
D. Prosedur Penelitian .....	28
E. Alur Penelitian.....	33
BAB IV .....	34
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	34
A. HASIL.....	34
1. Penelusuran dan Penyeleksian Pustaka.....	34
2. Karakteristik Dan Ekstraksi Data Dari Pustaka Terpilih .....	45
3. Telaah kritis pustaka terpilih.....	57
4. Hasil Penelusuran Protocol Studi Klinik Di Database Uji Klinik ...	61
B. Pembahasan .....	79
BAB V .....	85
KESIMPULAN DAN SARAN .....	85
A. KESIMPULAN.....	85
B. SARAN.....	85
DAFTAR PUSTAKA.....	86

## DAFTAR TABEL

Tabel 1: Penatalaksanaan terapi farmakologi pada pasien COVID-19 berdasarkan tingkat keparahannya: .....	12
Tabel 2 Perbedaan Systematic Review dan Traditional Review.....	24
Tabel 3 Rumus mendapat nilai Kappa (Sim and Wright, 2005) .....	300
Tabel 4. Hasil penelusuran pustaka pada <i>database</i> Pubmed dan Embase .....	344
Tabel 5 Karakteristik tiap studi terpilih dan hasil yang mereka laporkan	455
Tabel 6. Daftar studi klinik baricitinib yang sedang berlangsung .....	610

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Rumus Bangun Baricitinib .....	19
Gambar 2 Flow Chart Hasil Kajian Sistematis .....	42

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran I Protokol Prospero .....	89
Lampiran II Tabel Hasil Telaah Kritis Artikel .....	98
Lampiran III Hasil Perhitungan Persetujuan .....	106

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Di penghujung tahun 2019, dunia sedang dialihkan dengan hadirnya virus corona jenis baru, yang disebut dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang menyebabkan terjadinya COVID-19 (*Coronavirus Disease-2019*). Virus ini berasal dari China tepatnya di kota Wuhan. (Yuliana, 2020). Virus ini menyebar begitu cepat ke seluruh negara di dunia dan pada tanggal 11 Maret 2020, WHO menyatakan COVID-19 sebagai pandemic. (Valerisha and Putra, 2020)

Pada tanggal 12 Januari 2022, ada 313.638.451 kasus positif COVID-19 di dunia. 261.575.434 pasien dinyatakan sembuh dan 5.520.187 meninggal dunia. Amerika Serikat menempati urutan pertama dengan total 63.312.876 kasus dan Indonesia menduduki peringkat ke-18 dunia. (*World Health Organization, 2022*) Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, jumlah kasus positif COVID-19 di Indonesia hingga 12 Januari 2022 mencapai 4.268.097 kasus positif. Jumlah pasien sembuh 4.116.962 kasus dan yang meninggal sebanyak 144.150 kasus. (Kementerian Kesehatan RI, 2022).

Pada pasien dengan COVID-19, Sindrom Badai Sitokin/*Cytokine storm syndrome* (CSS) yang ditandai dengan peningkatan IL-6 sering

terjadi. CSS dihubungkan dengan munculnya kondisi klinis yang berat seperti sindrom gangguan pernapasan akut, gangguan perfusi jaringan hingga akhirnya meninggal karena kegagalan beberapa fungsi organ. (Moore and June, 2020)

Baricitinib merupakan salah satu kandidat obat yang saat ini sedang diteliti sebagai pilihan dalam penanganan COVID-19. Baricitinib adalah inhibitor janus kinase, yang bekerja dengan menghambat JAK1/JAK2 secara intraseluler dan menghambat sinyal proinflamasi dari beberapa sitokin seperti IL-6, IL-12, IL-10, IL-23. Oleh karena itu, obat ini diharapkan dapat memblokir dan/atau meredakan CSS. (Zhang *et al.*, 2020)

Bronte dkk (2020) melaporkan bahwa baricitinib dapat mengurangi kadar IL-6, serta dapat menurunkan serum IL-1 dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), pemulihan cepat frekuensi sel T dan B; serta peningkatan produksi antibodi terhadap SARS-CoV-2 sehingga secara klinis dapat mengurangi kebutuhan terapi oksigen. (Bronte *et al.*, 2020)

Sebatas pengamatan kami, hingga saat ini belum ada laporan efektivitas dan keamanan baricitinib pada pasien pneumonia COVID-19. Oleh karena itu, tujuan dilakukan penelitian ini adalah untuk meninjau secara sistematis semua literatur yang relevan yang melaporkan efektivitas dan keamanan baricitinib sebagai kandidat obat COVID-19.

Kajian sistematis adalah suatu metode penelitian yang dilakukan untuk mengidentifikasi, mengevaluasi dan menafsirkan semua penelitian yang tersedia dan relevan dengan pertanyaan penelitian tertentu, topik tertentu, atau fenomena yang menarik. (Barbara Kitchenham, 2004). Pelaksanaan tinjauan sistematis melibatkan setidaknya dua peneliti yang akan bekerja mengevaluasi secara independen, menilai setiap artikel yang dipilih. (Rf, Mc and Sampaio, 2007)

### **B. Rumusan Masalah**

Bagaimana efektivitas dan keamanan penggunaan obat baricitinib terhadap pasien yang terinfeksi COVID-19 berdasarkan kajian sistematis dari berbagai artikel penelitian.

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dan keamanan obat baricitinib pada pasien yang terinfeksi COVID-19 berdasarkan kajian sistematis dari berbagai artikel.

### **D. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan masukan dan tambahan informasi serta tambahan pengetahuan tentang obat yang efektif dan aman digunakan pada pasien COVID-19.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. COVID-19

##### 1. Definisi

China melaporkan ke Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), adanya Virus Corona baru yang muncul pada pasien dari kota Wuhan, Provinsi Hubei, pada tanggal 31 Desember 2019. Virus tersebut saat ini dikenal dengan sebutan Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) dengan nama penyakit Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). COVID-19 dapat menginfeksi manusia dengan segala usia. Ada dua kelompok utama yang berisiko lebih tinggi terinfeksi virus ini, yakni orang tua dan orang dengan penyakit penyerta. Orang yang mengalami hipertensi, penyakit Kardiovaskuler, gangguan gula darah, gangguan hati kronis dan gagal ginjal mempunyai potensi lebih besar terinfeksi COVID-19. Ibu hamil, pasien Kanker serta yang sedang dalam pengobatan immunosupresif, akan mengalami tingkat keparahan yang lebih besar ketika terinfeksi COVID-19. (Azer, 2020)

Virus Corona adalah protein spike yang berbentuk mahkota, virus ssRNA (single strand RNA) sense positif, yang dilaporkan dalam bentuk pleomorfik dengan ukuran 80-160 nm. (Samudrala *et al.*, 2020)

## 2. Etiologi

Penyakit COVID-19 disebabkan oleh Corona Virus, lebih tepatnya disebut dengan Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). (Moanna *et al.*, 2020). COVID-19 merupakan bagian dari subgenus Sarbecovirus, genus Betacoronavirus family Coronaviridae. (Handayani, 2020)

Pengikatan protein spike di permukaan SARS-CoV-2 ke molekul ACE2 pada sel paru memfasilitasi masuknya virus ke pneumosit melalui endositosis. Reseptor ACE2 memiliki beberapa regulator diantaranya protein kinase-1 terkait AP2 (AAK1) dan kinase terkait siklik G. (Rodriguez-Garcia *et al.*, 2020)

Berdasarkan data yang ada, ARDS berperan pada terjadinya badai sitokin (cytokine storms). Hal ini sama seperti pada keadaan ARDS lainnya. Sejauh ini ditemukan sitokin dalam jumlah tinggi, yaitu: interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), inducible protein/CXCL10 (IP10) dan monocyte chemoattractant protein1 (MCP1) serta kemungkinan mengaktifkan T-helper-1 (Th1). Selain sitokin tersebut, COVID-19 juga meningkatkan sitokin T-helper-2 (Th2) misalnya, IL10 and IL4 yang mensupresi inflamasi berbeda dari SARS-CoV. Sementara itu, data lain juga menunjukkan pada pasien COVID-19 di ICU ditemukan kadar IP10, granulocyte-colony stimulating factor (GCSF), macrophage inflammatory proteins 1A (MIP1A), MCP1, dan jumlah TNF $\alpha$  yang lebih tinggi dibandingkan

pasien yang tidak memerlukan perawatan diruang di ICU. Hal ini mengindikasikan badai sitokin akibat infeksi COVID-19 memiliki hubungan erat dengan tingkat keseriusan penyakit. (Handayani, 2020)

### **3. Simptom**

Ruang lingkup klinis COVID-19 bermacam-macam, dari yang tanpa gejala, gejala sangat ringan hingga keadaan yang parah dan berhubungan dengan kegagalan pernapasan yang parah hingga memerlukan pemakaian ventilasi mekanik dan perawatan di ruang Intensive Care Unit (ICU). Pasien yang telah terinfeksi COVID-19, gejala klinis yang biasa terjadi antara lain, yaitu sakit kepala, demam, batuk kering, nyeri otot, fatigue, dan dispnea. Nyeri pada abdominal merupakan salah satu indikator keparahan pasien yang terinfeksi COVID-19. Manusia yang terinfeksi namun tanpa gejala dapat menjadi sumber penularan SARS-CoV-2 dan beberapa diantaranya mengalami progres yang cepat, bahkan dapat berakhir pada sindrom gangguan pernapasan akut dengan *case fatality rate* tinggi. Leukopenia ditemukan sebagai abnormalitas yang sering terjadi. (Nur indah Fitriani, 2020)

Beberapa penelitian laboratorium menunjukkan terjadinya cytokine storm, sepsis pada COVID-19. Studi kimia klinis telah menunjukkan adanya peningkatan jumlah alanine transaminase (ALT), laktat dehidrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), C-reactive protein (CRP), creatine kinase (CK), eritrosit sedimentasi

rate (ESR), sel darah putih (WBC), kadar D-dimer, prokalsitonin, urea, dan kreatinin. Penurunan hemoglobin, jumlah limfosit, jumlah eosinofil, dan albumin serum telah terdeteksi pada pasien yang terkena penyakit COVID-19. Hasil evaluasi pada 148 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa lebih dari sepertiga pasien yang dirawat di rumah sakit memiliki fungsi hati yang sudah tidak normal dan membutuhkan lama rawat inap yang lebih lama. Pasien tanpa gejala berkemungkinan menjadi pembawa virus. (Lotfi, Hamblin and Rezaei, 2020)

#### **4. Penularan**

Proses penularan virus terjadi melalui tetesan pernapasan yang ditularkan dari orang yang terinfeksi ke orang lain dalam jarak enam kaki dari orang. Untuk penularan melalui udara dari tetesan kecil dan partikel SARS-CoV-2 dapat terjadi pada jarak lebih dari enam kaki. Infeksi SARS-CoV-2 melalui udara transmisi partikel kecil cenderung terjadi setelah kontak yang lama (lebih dari 30 menit) ke orang menular yang berada di ruang tertutup dengan ventilasi yang kurang memadai. (NIH, 2020)

Hasil riset menunjukkan penularan yang terjadi kemanusia (human to human), diduga melalui tetesan kecil atau partikel air yang mengandung virus dan menyentuh virus yang terdapat dalam tetesan kecil atau partikel air tersebut. Suatu laporan kasus, mengatakan penyebaran virus terjadi saat belum ada gejala (asimtomatik) maupun

saat inkubasi. Suatu studi mencoba mengukur kecepatan penyebaran berdasarkan pada periode inkubasi, tanda dan waktu antara munculnya tanda dengan pasien yang sedang dikarantina. Hasil analisis menyebut penyebaran dari seorang pasien terhadap 3 orang yang ada di sekelilingnya akan, tetapi makin lama kontak pasien dengan orang sekitar, maka risiko penyebaran di masa inkubasi akan lebih besar. (Handayani, 2020).

Alat pelindung diri (APD) juga bisa menjadi sumber penularan melalui udara. SARS-CoV-2 dapat menyebar dan menular antarmanusia melalui kontak tidak langsung, misalnya benda yang telah terkontaminasi dan penularan melalui udara). Oleh sebab itu, isolasi di udara, ventilasi udara, dan penggunaan disinfektan yang sesuai dapat mengurangi penyebaran virus. (Lotfi, Hamblin and Rezaei, 2020)

Lama waktu inkubasi COVID-19 berkisar 5 hari, kebanyakan pasien akan mengalami masa inkubasi 15 hari. Oleh karena itu, dianjurkan untuk mengarangtina mereka yang terkena infeksi selama 14 hari. (Azer, 2020)

Risiko penularan SARS-CoV-2 dapat dikurangi dengan menutup mulut saat batuk dan bersin serta menjaga jarak minimal enam kaki dari orang sekitar. Ketika jarak yang konsisten tidak memungkinkan, penutup wajah mungkin mengurangi penyebaran tetesan infeksi dari individu dengan infeksi SARS-CoV-2 kepada

orang lain. Sering mencuci tangan juga efektif mengurangi resiko infeksi. (NIH, 2020)

## 5. Penatalaksanaan Terapi

Berikut merupakan tata laksana terapi untuk COVID-19 :

- a. Penggunaan antipiretik untuk demam sebagai terapi simptomatis
- b. Memberikan pengetahuan dan pembelajaran kepada pasien terkait gejala terburuk dan membutuhkan tindakan medis lebih lanjut
- c. Umumnya, yang tidak perlu dirawat inap di rumah sakit adalah pasien yang hanya mengalami gejala ringan. Pasien harus ditekankan melakukan karantina mandiri untuk mengecilkan risiko penularan virus. Isolasi diri dapat dilakukan di tempat yang sudah disiapkan oleh pemerintah setempat maupun negara. Karantina mandiri dapat dilakukan di rumah. Akan lebih baik melakukan isolasi di rumah sakit untuk menghindari risiko terjadinya penyebaran secara sporadis.
- d. Penggunaan oksigen  
Oksigen sangat dibutuhkan pada pasien-pasien yang mengalami sesak napas, syok, koma, hipoksemia, sentral sianosis, maupun konvulsi. Tata cara pemberian oksigen:
  1. Untuk dewasa: Untuk pasien dewasa, selama proses resusitasi, oksigen diberikan sebanyak 5L/menit sampai mencapai  $SpO_2 \geq 93\%$  dan dapat menggunakan *face mask*

sebanyak 10–15 L/menit untuk orang yang sedang kritis. Pada saat pasien telah stabil dan sedang tidak mengandung, target SpO<sub>2</sub> cukup >90%, sedangkan untuk pasien yang sedang hamil adalah ≥92–95%;

2. Untuk pasien Anak: Selama proses resusitasi, target pemberian oksigen SpO<sub>2</sub> ≥94%. Pemberian dilakukan melalui *nasal cannula*. ≥90% adalah target SpO<sub>2</sub> untuk anak yang sudah stabil;
3. Keadaan pasien harus terus dijaga dan dipantau dengan ketat serta terus melakukan identifikasi jika kondisinya memburuk. Segera berikan tindakan yang dapat menyelamatkan pasien dari kematian;
4. Perlu diperhatikan keadaan penyerta pasien, dan terapi yang sedang dijalani pasien COVID-19.

## **6. Terapi infeksi penyerta**

Perlu diberikan antibiotik empirik untuk mengobati patogen yang diduga bisa menyebabkan sepsis. Penyebab pasien harus dirawat inap di rumah sakit karena *Pneumonia* dengan berbagai tingkat keparahan. Pada pasien sepsis, harus diberikan antibiotik sejak satu jam pertama pada tahap awal identifikasi. Pertimbangan pemilihan antibiotik empirik antara lain pemeriksaan klinis, penularan penyakit, tingkat kepekaan bakteri yang ada di rumah sakit, dan tatalaksana terapi nasional

## **7. Pengobatan acute respiratory distress syndrome (ARDS)**

Pemasangan intubasi dan ventilator dalam menolong pasien, dilakukan oleh orang kesehatan yang telah terlatih serta terampil yang sesuai dengan tatalaksana pengobatan WHO. Pasien yang tidak mengalami hipoperfusi jaringan, perlu dilakukan terapi cairan. Hal ini merupakan pendekatan terapi cairan konservatif dan disesuaikan dengan aturan yang ada di rumah sakit. Sejam setelah penegakan diagnosis, perlu diberikan terapi pengobatan yang standar. Untuk mengatasi hipotensi, perlu dilakukan terapi antibiotik, terapi cairan, dan penggunaan vasopressor yang sesuai dengan tatalaksana pengobatan pada pasien anak maupun dewasa.

## **8. Kortikosteroid digunakan sebagai terapi penunjang**

Tidak disarankan penggunaan kortikosteroid sistemik secara terus-menerus pada pasien pneumonia yang disebabkan oleh virus, kecuali jika ada gejala lain. (Setiadi *et al.*, 2020)

Penatalaksanaan terapi farmakologi pada pasien Covid-19 berdasarkan tingkat keparahan penyakit : (NIH, 2020)

**Tabel 1: Penatalaksanaan terapi farmakologi pada pasien COVID-19 berdasarkan tingkat keparahannya:**

Tingkat Keparahan Penyakit	Rekomendasi
Pasien ringan hingga sedang yang tidak dirawat di rumah sakit	Dikomedasikan penggunaan deksametasone atau kortikosteroid lainnya. (AIII)
Pasien dirawat di rumah sakit tetapi tidak membutuhkan oksigen tambahan	Direkomendasikan penggunaan deksametasone atau kortikosteroid lainnya (AIII)
Pasien dirawat di rumah sakit dan membutuhkan oksigen tambahan. (tidak membutuhkan pengiriman oksigen melalui alat aliran tinggi, ventilasi noninvasif, ventilasi mekanis invasif, atau EMCO)	Pilihan rekomendasi berikut dapat digunakan: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remesivir untuk pasien yang menggunakan oksigen tambahan (BIIa)</li> <li>2. Deksametason plus remdesivir untuk pasien yang membutuhkan peningkatan jumlah</li> </ol>

	<p>oksigen tambahan (BIII)</p> <p>3. Deksametason digunakan saat terapi kombinasi dengan remdesivir tidak tersedia atau tidak dapat digunakan (BI)</p>
<p>Pasien dirawat di rumah sakit dan membutuhkan pengiriman oksigen aliran tinggi atau ventilasi noninvasif, tetapi bukan ventilasi mekanis invasif atau oksigen membran ekstrasorporeal (EMCO)</p>	<p>Gunakanlah salah satu opsi berikut :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Deksametason (AI)</li> <li>2. Deksametason plus remdesivir (BIII)</li> </ol>
<p>Pasien dirawat di rumah sakit dan membutuhkan ventilasi mekanis invasif atau oksigen membran ekstrasorporeal (EMCO)</p>	<p>Direkomendasikan penggunaan Deksametasone (AI)</p>

## **Pasien COVID-19 ringan hingga sedang yang tidak dirawat di Rumah Sakit.**

### Rekomendasi

Belum cukup bukti untuk merekomendasikan baik atau menentang penggunaan terapi antivirus atau antibody tertentu pada pasien ini. Antibodi penetralisir SARS-CoV-2 (bamlanivimab atau casirivimab plus imdevimab) tersedia melalui EUA untuk pasien rawat jalan yang memiliki risiko tinggi untuk perkembangan penyakit. EUA ini tidak mengizinkan penggunaan pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Merekomendasikan melawan penggunaan deksametason atau kortikosteroid lainnya (AIII). Pasien yang menerima deksametason atau kortikosteroid lain untuk indikasi lain harus melanjutkan terapi untuk kondisi yang mendasarinya seperti yang disarankan oleh penyedia layanan kesehatan.

## **Pasien Yang Rawat Inap Dengan COVID-19 Sedang, tetapi Tidak Membutuhkan Oksigen Tambahan .**

### Rekomendasi

Merekomendasikan melawan penggunaan deksametason atau kortikosteroid lainnya (AIIa). Pasien yang menerima deksametason atau kortikosteroid lain untuk indikasi lain harus melanjutkan terapi untuk kondisi yang mendasarinya seperti yang diarahkan oleh penyedia layanan kesehatan mereka. Belum ada bukti untuk merekomendasikan baik atau menentang penggunaan remdesivir secara rutin pada pasien ini.

Penggunaan remdesivir mungkin tepat untuk pasien yang memiliki risiko tinggi pengembangan penyakit.

**Untuk Pasien Rawat Inap dengan COVID-19 yang Memerlukan Oksigen Tambahan, tetapi Tidak Membutuhkan Pengiriman Oksigen Melalui Alat Aliran Tinggi, Ventilasi Noninvasif, Ventilasi Mekanis Invasif, atau EMCO**

Rekomendasi

Merekomendasikan salah satu opsi berikut untuk pasien ini:

- Remdesivir (misalnya, untuk pasien yang membutuhkan oksigen tambahan minimal) (BIIa);
- Deksametason plus remdesivir (misalnya, untuk pasien yang membutuhkan peningkatan jumlah oksigen) (BIII); atau
- Deksametason (misalnya ketika terapi kombinasi dengan remdesivir tidak dapat digunakan atau tidak tersedia).

Pertimbangan Tambahan

- Jika deksametason tidak tersedia, kortikosteroid alternatif seperti prednison, metilprednisolon, atau hidrokortison dapat digunakan (BIII).
- Dalam keadaan yang jarang terjadi ketika kortikosteroid tidak dapat digunakan, baricitinib plus remdesivir dapat digunakan (BIIa). Baricitinib sebaiknya tidak digunakan tanpa remdesivir.

**Untuk Pasien yang Dirawat Inap Di Rumah Sakit Dengan COVID-19 Yang Memerlukan Pengiriman Oksigen Melalui Alat Aliran Tinggi atau**

## **Ventilasi Noninvasif, tetapi Bukan Ventilasi Mekanik Invasif atau Oksigenasi Membran Ekstracorporeal**

### Rekomendasi

Panel merekomendasikan salah satu opsi berikut untuk pasien ini:

- Deksametason sendiri (AI); atau
- Kombinasi dari deksametason plus remdesivir (BIII).

### Pertimbangan Tambahan

- Kombinasi deksametason dan remdesivir belum dipelajari secara ketat dalam uji klinis. Karena ada alasan teoretis untuk menggabungkan obat-obat ini, Panel menganggap deksametason saja dan kombinasi remdesivir dan deksametason sebagai pilihan yang dapat diterima untuk mengobati COVID-19 pada kelompok pasien ini. Panel merekomendasikan menentang penggunaan remdesivir saja karena tidak jelas apakah remdesivir memberikan manfaat klinis pada kelompok pasien ini (AIIa). Untuk pasien yang awalnya menerima monoterapi remdesivir dan kemudian membutuhkan oksigen aliran tinggi atau ventilasi noninvasif, deksametason harus dimulai dan remdesivir harus dilanjutkan sampai pengobatan selesai. Jika deksametason tidak tersedia, dosis setara kortikosteroid lain seperti prednison, metilprednisolon, atau hidrokortison boleh digunakan (BIII). Dalam keadaan yang jarang terjadi di mana kortikosteroid tidak dapat digunakan, baricitinib plus remdesivir dapat digunakan (BIIa). Baricitinib sebaiknya tidak digunakan tanpa remdesivir.

## **Untuk Pasien Yang Di Rawat di Rumah Sakit Dengan COVID-19 Yang Memerlukan Ventilasi Mekanis Invasif atau Oksigenasi Membran Ekstracorporeal**

### Rekomendasi

Panel merekomendasikan untuk menggunakan deksametason pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 yang membutuhkan ventilasi mekanis invasif atau ECMO **(AI)**.

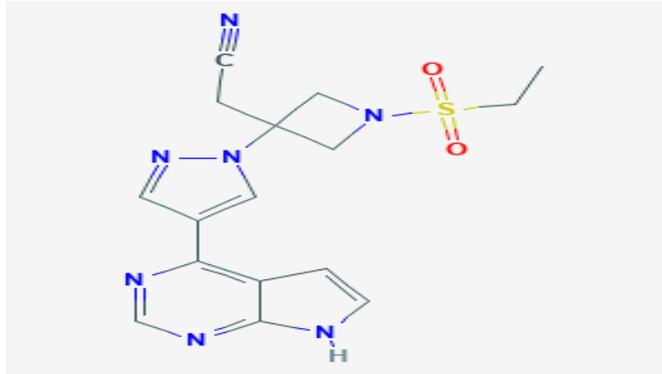
### Pertimbangan Tambahan

- Jika deksametason tidak tersedia, dosis kortikosteroid alternatif yang setara seperti prednison, metilprednisolon, atau hidrokortison boleh digunakan **(BIII)**.
- Untuk pasien yang awalnya menerima monoterapi remdesivir dan kemudian memerlukan ventilasi mekanis invasif atau ECMO, deksametason harus dimulai dan remdesivir harus dilanjutkan sampai pengobatan selesai.
- Panel merekomendasikan agar penggunaan monoterapi remdesivir **(Alla)**.

Belum ada vaksin yang disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) untuk SARS-CoV-2. Pada akhir tahun 2020, FDA mengeluarkan Otorisasi Penggunaan Darurat untuk dua vaksin mRNA, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) dan mRNA-1273 (Moderna). BNT162b2 dapat diberikan

kepada individu  $\geq 16$  tahun, sedangkan mRNA-1273 dapat diberikan kepada individu berusia  $\geq 18$  tahun. Dalam uji coba terkontrol, vaksin ini 94% hingga 95% berkhasiat dalam mencegah COVID-19 setelah peserta menyelesaikan seri dua dosis. Kedua vaksin juga menunjukkan kemanjuran melawan COVID-19 yang parah. Efek samping lokal dan sistemik relatif umum dengan vaksin ini, terutama setelah dosis kedua. Sebagian besar efek samping ringan atau sedang tingkat keparahan tidak menghalangi penerima untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Ada beberapa laporan reaksi alergi yang parah, termasuk beberapa laporan pasien yang mengalami anafilaksis setelah menerima vaksin mRNA SARS-CoV-2. Data keamanan terus dikumpulkan. Belum diketahui berapa lama efek perlindungan vaksin SARS-CoV-2 akan bertahan atau apakah SARS-CoV-2 vaksin dapat mencegah infeksi atau penularan tanpa gejala, apakah vaksin itu akan mencegah infeksi semua jenis SARS-CoV-2 saat ini atau yang muncul, baik yang efektif dalam sistem imun yang tertekan pasien, atau apakah mereka akan bekerja dengan baik pada pasien COVID-19 yang memiliki tingkat keparahan yang tinggi seperti pada mereka yang berisiko rendah. Populasi tertentu seperti ibu hamil dan menyusui, tidak dimasukkan dalam uji coba vaksin awal. Kemanjuran dan keamanan vaksin SARS-CoV-2 belum ditetapkan pada anak-anak, orang hamil, atau pasien dengan gangguan sistem imun. Uji klinis kandidat vaksin untuk SARS-CoV-2 sedang berlangsung. (NIH, 2020)

## B. Baricitinib



**Gambar 1**(PubChem, 2004)

Baricitinib adalah inhibitor janus kinase (JAK) oral yang selektif untuk JAK 1 dan JAK 2. Baricitinib sedang dalam evaluasi untuk pengobatan COVID-19 karena dapat mencegah aktivasi kekebalan seluler dan pembengkakan. Pada bulan Juni 2018, baricitinib disetujui oleh FDA sebagai pengobatan Pasien Rheumatoid arthritis (RA) sedang hingga berat.

Baricitinib adalah penghambat selektif oral JAK1 dan JAK2, dengan setengah maksimum konsentrasi penghambatan (IC 50) nilai-nilai  $5.9 \pm 0.9$  nM untuk JAK1,  $5.7 \pm 1.7$  nM untuk JAK2,  $\approx 560$  nM untuk JAK3 dan 53 nM untuk Tyk2. Tes invitro dengan menggunakan sel darah mononuklear perifer manusia menunjukkan bahwa baricitinib menghambat pensinyalan beberapa sitokin yang bergantung pada JAK1 / JAK2, termasuk IL-6 pensinyalan dalam cluster diferensiasi (CD) -4+ sel T dan monosit (5, 27, 28), dan IFN (JAK1 / JAK2, JAK1 / Tyk2) pensinyalan dalam sel CD4 + T, sel NK dan monosit. Baricitinib juga menghambat pensinyalan sejumlah hormon dan sitokin yang bergantung pada JAK2, termasuk pensinyalan

IL-23 (JAK2 / Tyk2) dalam sel CD4 + T, G-CSF (JAK2 / Tyk2) dan GM-CSF (JAK1 / JAK2) pensinyalan dalam monosit dan pensinyalan eritropoietin dalam sel CD34 + T (JAK2 / JAK2). Namun, itu kurang aktif terhadap sitokin yang bergantung pada JAK3, seperti IL-21 (JAK1 / JAK3) dan IL-15 (JAK1 / JAK3). (Choy *et al.*, 2019)

Dengan menekan JAK1 / JAK2, baricitinib secara intraseluler menghambat sinyal proinflamasi dari beberapa sitokin, seperti IL-6, IL-12, IL-23 dan IFN-  $\gamma$ . Telah terbukti manfaat klinisnya untuk pasien dengan RA sedang atau berat, termasuk mengurangi insiden kerusakan sendi structural. Obat ini mungkin bisa menurunkan hiperinflamasi atau yang disebut badai sitokin yang disebabkan oleh SARS-CoV-2, yang akan mencegah kerusakan pada paru-paru. (Zhang *et al.*, 2020)

Ketersediaan oral baricitinib sekitar 80%. Konsentraasi plasma puncak terjadi dalam waktu sekitat 1 jam, dengan penundaan 0,5 jam jika dikonsumsi dengan makanan berlemak. Makanan diperkirakan tidak memengaruhi hasil klinis. Volume distribusi 76 L dan obat ini terikat protein plasma 50% dan terikat serum 45%. Baricitinib adalah substrat trasporten Pgp, BCRP, OAT3 dan MATE2-K. Metabolisme terutama melalui CYP3A4 dan pembersihan ginjal terjadi melalui filtrasi dan sekresi aktif. Jarak bebas tubuh total 8,9 L/Jam dan waktu paruh kira-kira 12 jam. Sekitar 65% dari dosis dieliminasi dalam urine dan 20% di feses. Dari obat yang dihilangkan 69% dan 15% masing-masing diekskresikan dalam urine dan feses. (Mogul, Corsi and McAuliffe, 2019)

Farmakokinetik Baricitinib memperkenalkan interaksi obat yang potensial. Baricitinib tidak menghambat atau menginduksi enzim sitokrom P450 selama studi invitro atau farmakologisnya. Baricitinib menghambat OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, OATB1B3, BCRP, MATE-1, dan MATE2-K tanpa dampak klinis yang berarti. Inhibitor OAT3 yang kuat meningkatkan AUC 2 kali lipat, Oleh karena itu baricitinib tidak dianjurkan dengan penghambat OAT3 yang kuat, seperti probenesit. (Mogul, Corsi and McAuliffe, 2019)

Baricitinib bertindak sebagai substrat protein transporter ginjal, seperti organik anion transporter (OAT)-3 dan P-glycoprotein (P-gp). Secara teoretis, inhibitor OAT3 yang kuat dan inhibitor OAT3 yang kurang poten ibuprofen, diklofenak dan leflunomida, dapat memengaruhi paparan plasma baricitinib. Namun, pemodelan farmakokinetik berbasis fisiologis memprediksi tidak ada peningkatan paparan baricitinib dengan diklofenak dan hanya sedikit peningkatan eksposur dengan ibuprofen. Studi interaksi khusus antara leflunomide dan baricitinib belum dilakukan, oleh karena itu perlu hati-hati jika obat ini diberikan secara bersamaan. Farmakokinetik baricitinib tidak terpengaruh oleh pemberian bersama dengan metotreksat (MTX) dan sebaliknya. (Choy *et al.*, 2019)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa, baricitinib dapat memiliki efek biologis sinergis bila dikombinasikan dengan kortikosteroid pada pneumonia SARS-CoV-2 sedang sampai berat. Pasien yang menggunakan baricitinib dosis tinggi 4 mg menunjukkan peningkatan

fungsi pernapasan jauh lebih besar selama rawat inap dibandingkan pasien dengan baricitinib 2 mg. Konsentrasi plasma baricitinib, baik dengan dosis 2 mg dan 4 mg sekali sehari, sudah bisa menghambat AAK1. (Rodriguez-Garcia *et al.*, 2020)

Dosis yang disetujui oleh negara-negara Eropa dan Asia adalah 4 mg/hari. Sedangkan di Canada, menyetujui dosis yang lebih rendah 2 mg/hari. Efek samping yang paling sering terjadi adalah infeksi saluran pernapasan bagian atas (14-22%), sakit kepala (11-24%), dan nasofaring (11-18%). (Jorgensen *et al.*, 2020)

### **C. Kajian Sistematis**

Kajian sistematis adalah suatu desain penelitian yang dilakukan untuk mengevaluasi, mengidentifikasi dan interpretasi, terhadap semua hasil riset yang berarti dan berhubungan dengan pertanyaan riset tertentu, masalah tertentu, atau kejadian yang menarik perhatian. Studi sendiri (*individual study*) merupakan bentuk studi primer (*primary study*), sedangkan kajian sistematis adalah studi sekunder (*secondary study*). Untuk melakukan penegasan dari berbagai hasil penelitian yang relevan, perlu dilakukan kajian sistematis sehingga bukti yang disajikan kepada penentu kebijakan menjadi lebih komprehensif dan berimbang. (Siswanto, 2012)

Tinjauan sistematis sering disebut iktisar, merupakan studi ilmiah yang dapat digunakan untuk menilai, meringkas, dan mengomunikasikan hasil dan implikasi dari sejumlah penelitian. Pentingnya tinjauan sistematis

karena meringkas sejumlah besar informasi kesehatan berbasis penelitian dan meminimalkan risiko bias. Tinjauan sistematik berkontribusi pada penggunaan bukti untuk memecahkan masalah klinis. (S Green, 2005)

Karakteristik tinjauan sistematik antara lain: (Clarke, 2011)

1. Memiliki tujuan yang jelas dengan kriteria kelayakan dan relevansi yang telah ditentukan untuk studi.
2. Penelusuran dilakukan dengan teliti yang dirancang untuk menemukan semua studi yang memenuhi syarat.

Tahapan dalam proses tinjauan sistematik : (Needleman, 2002)

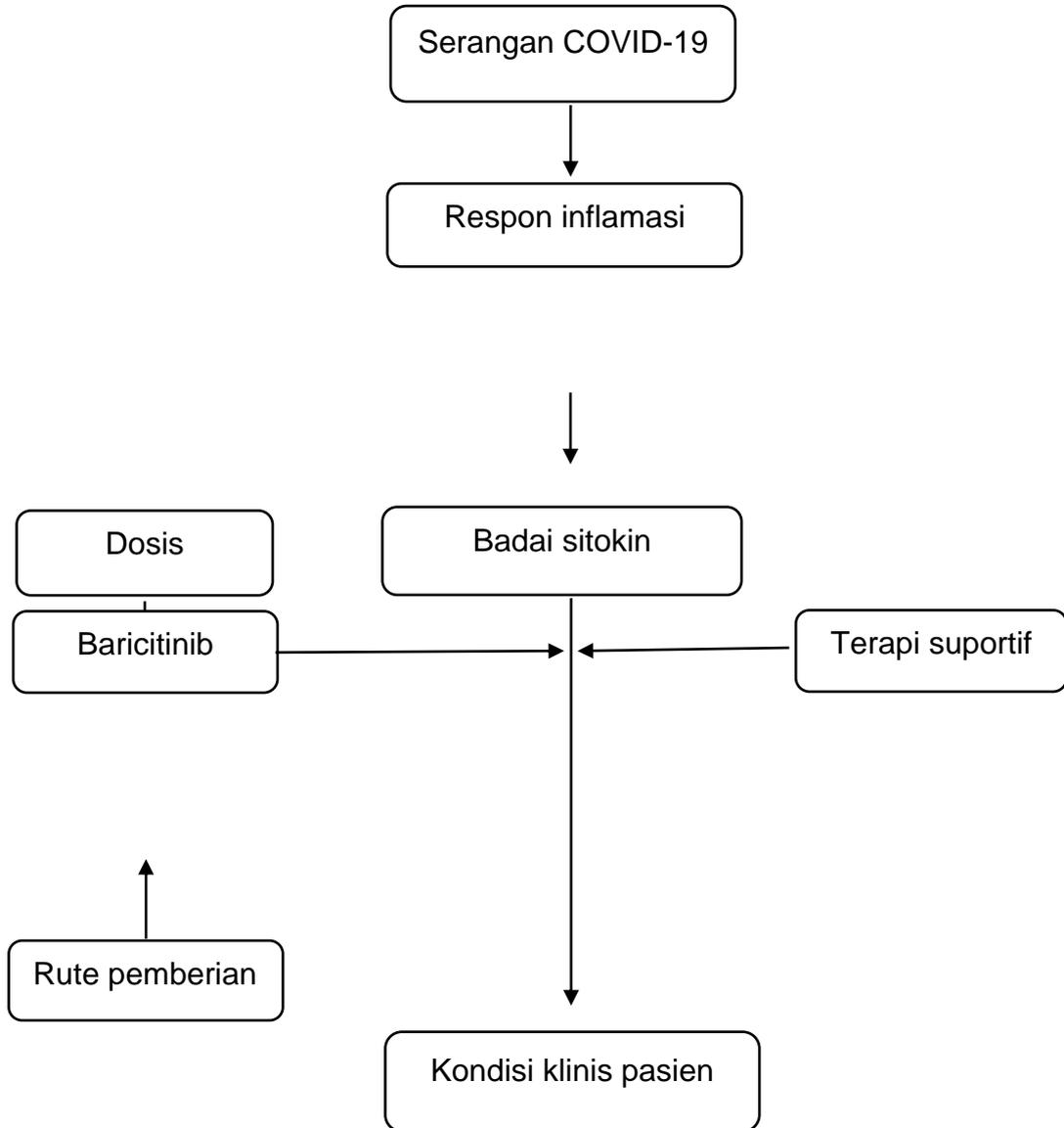
1. Menentukan pertanyaan penelitian yang jelas
2. Menentukan kriteria inklusi
3. Studi identitas dengan strategi pencarian
4. Abstrak & menilai informasi secara kritis
5. Mengumpulkan informasi secara sistematis
6. Membuat kesimpulan
7. Melaporkan hasil yang diketahui dan tidak diketahui

Perbedaan antara kajian sistematik dan kajian tradisional.  
(Needleman, 2002)

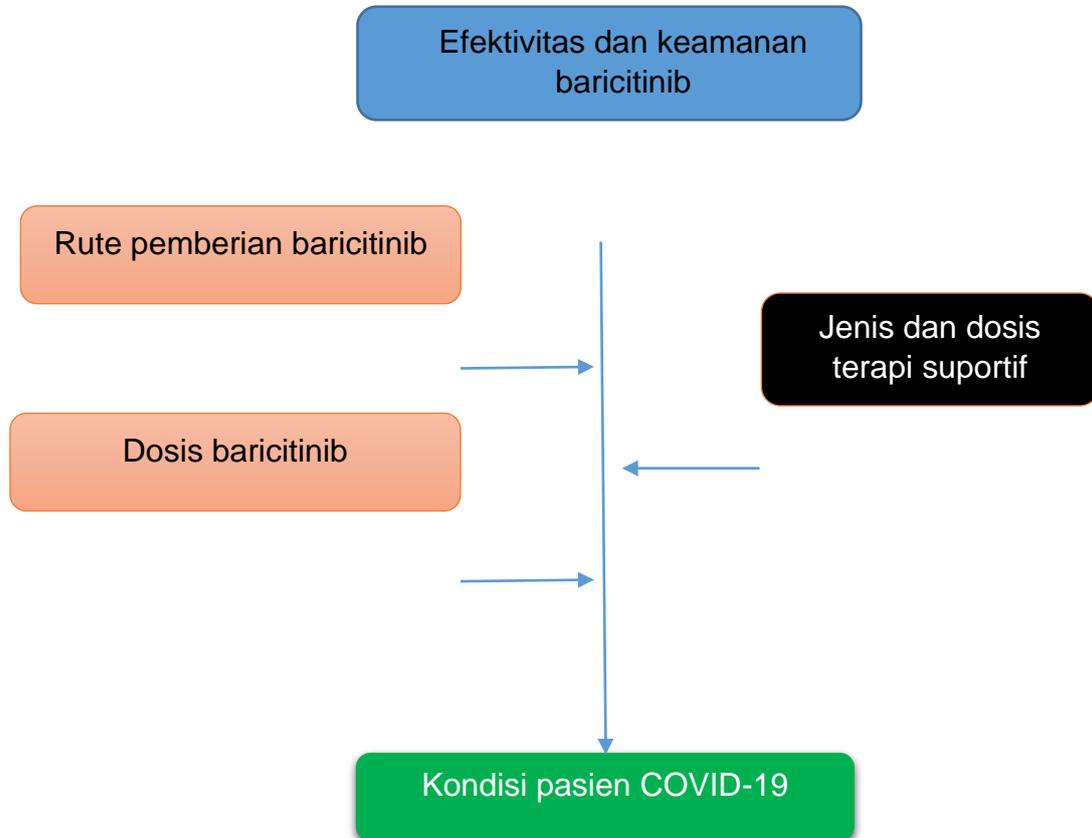
**Tabel 2 Perbedaan Systematic Review dan Traditional Review**

NO	<i>Systematic Review</i>	<i>Traditional Review</i>
1	Metode tinjauan dinyatakan	Metode tidak dinyatakan
2	Fokus menjawab pertanyaan penelitian dan memiliki ruang lingkup yang sempit	Tidak ada pertanyaan dan ruang lingkup sangat luas
3	Semua studi relevan	Pemilihan studi yang bias
4	Kualitas penelitian dinilai secara sistematis	Hasil studi tanpa ada penilaian kualitas
5	Dapat menggabungkan hasil secara statistik dalam metaanalisis. Kesimpulan berdasarkan data yang diperoleh	Hasil penelitian tidak dijelaskan secara nyata
6	Hasil dapat menggambarkan yang sebenarnya dari heterogenitas data yang memungkinkan ketidakpastian	Hasil penelitian yang disajikan masih hitam putih dan tidak menunjukkan kepastian.

#### D. Kerangka Teori



## E. Kerangka Konsep



Biru : variabel bebas

Hijau : variabel terikat

Orange : variabel moderat

Hitam : variable perancu

→ : Hubungan antar variabel

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Rancangan Penelitian**

Tinjauan sistematis ini disusun dan dilaporkan berdasarkan pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyses*). (Liberati *et al.*, 2009) Protokol penelitian ini telah didaftarkan ke PROSPERO ([www.crd.york.ac.uk](http://www.crd.york.ac.uk)) dengan nomor pendaftaran CRD42021235282. Protokol penelitian yang dimasukkan ke PROSPERO dapat ditemukan pada lampiran 1.

#### **B. Waktu Dan Lokasi Penelitian**

Penelitian kajian sistematis ini dilakukan pada bulan Maret 2021 hingga Januari 2022. Pubmed/MEDLINE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan Embase (<https://www.embase.com/>) digunakan untuk mencari artikel yang memenuhi syarat yang melaporkan efektivitas dan keamanan baricitinib pada pasien COVID-19, yang diterbitkan hingga Mei 2021.

#### **C. Subjek Penelitian**

Subjek penelitian ini adalah artikel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel yang akan dikaji adalah artikel berupa penelitian eksperimental (dengan rancangan acak terkendali maupun tidak), observasional (cohort, case-control, maupun cross-sectional) atau