

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Coronavirus* merupakan keluarga *coronaviridae* yang menyebabkan permasalahan kesehatan khususnya pada saluran pernapasan dengan gejala ringan hingga berat. Telah teridentifikasi 7 (tujuh) tipe coronavirus di dunia; dimana tiga tipe lainnya dapat memicu timbulnya gejala berat hingga mengancam jiwa. Tiga jenis coronavirus yang diketahui dapat menimbulkan gangguan pernapasan berat adalah *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-1* (SARS-CoV-1), *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), dan *Severe Acute Respiratory Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Pada 31 Desember 2019 China melaporkan untuk pertama kalinya ditemukan kasus pneumonia langka dengan etiologi yang masih belum diketahui di Kota Wuhan, Provinsi Hubei. Sejak pelaporan kasus pertama di Wuhan hingga saat ini kasus infeksi coronavirus jenis terbaru tersebut masih terus meningkat. Pada 11 Februari 2020, *World Health Organization* (WHO) memberi nama virus baru tersebut sebagai *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang menjadi penyebab *coronavirus disease 2019* (COVID-19) dan dinyatakan sebagai pandemi global (Kemenkes, 2020).

Penularan COVID-19 dapat terjadi melalui kontak langsung dengan penderita melalui *droplet* yang dikeluarkan penderita pada saat batuk atau bersin, serta tangan yang menyentuh mulut, hidung, dan mata setelah menyentuh benda yang terkontaminasi virus tersebut (BPOM RI, 2020). Tercatat sebanyak 219 negara melaporkan adanya kasus COVID-19 dengan total 61.869.330 penderita di seluruh dunia hingga November 2020 (WHO,

2020). Indonesia merupakan salah satu negara dengan kasus COVID-19 yang cukup tinggi di dunia. Pada November 2020 tercatat sebanyak 534.266 kasus dengan penambahan jumlah kasus baru yaitu 6.267 kasus dan *case fatality rate* 3,1%. DKI Jakarta (134.331 kasus) dan Jawa Timur (61.071 kasus) merupakan provinsi dengan kasus tertinggi di Indonesia. Perbandingan jumlah kasus kematian dan kesembuhan di Indonesia masih kurang baik dibandingkan dengan negara di Asia tenggara lainnya, sebanyak 16.815 pasien dilaporkan meninggal dunia dan 441.983 pasien sembuh. Tingginya angka kematian akibat COVID-19 disebabkan akibat SARS-CoV-2 dapat menyerang saluran nafas dan berbagai organ lain. Infeksi COVID-19 dapat menimbulkan gejala ringan dan muncul secara bertahap. Gejala COVID-19 yang paling umum yaitu demam (suhu  $>38^{\circ}\text{C}$ ), rasa lelah, batuk dan kesulitan bernapas. Gejala yang dirasakan pasien adalah rasa nyeri dan sakit, hidung tersumbat, pilek, nyeri kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, hilang penciuman dan pembauan atau ruam kulit. Pada kasus berat perburukan secara cepat dan progresif, seperti ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), syok septik, asidosis metabolik dan disfungsi sistem koagulasi dalam beberapa hari (PDPI, 2020). Menurut beberapa pedoman yang telah diterbitkan saat ini, penanganan COVID-19 terdiri dari terapi simtomatik dan suportif (Kemenkes, 2020).

Salah satu terapi utama yang dianjurkan dalam pengobatan COVID-19 adalah antivirus yang berfungsi menghambat replikasi SARS-CoV-2 dan endositosis virus ke dalam sel. Mekanisme molekuler penghambatan replikasi oleh antivirus dapat dilakukan melalui beberapa jalur antara lain menghambat masuknya virus ke dalam sel melalui *receptor angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) dan *transmembrane serine protease 2* (TMPRSS2), mengganggu proses endositosis virus, menghambat aktivitas *3-chymotrypsin-like protease* (3CLpro), dan aktivitas *RNA dependent*

*polymerase* (Sanders *et al*, 2020). Beberapa penelitian yang telah dilaksanakan memunculkan beberapa antivirus yang disebut memiliki potensi dalam penghambatan replikasi SARS-CoV-2 dan pernah digunakan di Indonesia sebagai terapi seperti klorokuin, hidroksiklorokuin, oseltamivir, remdesivir, favipravir, dan lopinavir-ritonavir. Pedoman yang digunakan di Indonesia saat ini merekomendasikan penggunaan antivirus salah satunya adalah klorokuin dan oseltamivir.

Klorokuin merupakan senyawa *4-aminoquinoline* yang digunakan untuk profilaksis dan pengobatan malaria, rheumatoid arthritis, dan lupus erimatosus (Akhtar Md., 2020). Sejumlah penelitian *in vitro* menunjukkan potensi klorokuin sebagai antivirus dengan cara meningkatkan pH endosomal yang diperlukan untuk fusi virus dengan sel inang, dan mengganggu glikosilasi reseptor selular SARS-CoV (Sanders *et al*, 2020; Gao *et al.*, 2020). Dosis penggunaan klorokuin yang direkomendasikan oleh pedoman di Indonesia adalah 500 mg 2 kali sehari secara oral untuk 5-7 hari atau hidroksiklorokuin dengan dosis 400 mg 1 kali sehari secara oral untuk 5-7 hari (PDPI, 2020). Penelitian eksperimental (randomized controlled trial) yang dilaksanakan di Perancis pada 36 subjek pasien COVID-19 terkait efektivitas klorokuin memiliki banyak keterbatasan. Dilaporkan bahwa kelompok klorokuin secara signifikan lebih cepat mengalami perbaikan hasil swab menjadi negatif pada hari ke-6 dibandingkan kontrol (70% vs 12,5%,  $p < 0,001$ ) (Gautret *et al*, 2020).

Meskipun penelitian *in vitro* dan *in vivo* penggunaan klorokuin menunjukkan potensi yang baik tetapi masih banyak limitasi pada hasil uji klinis. *Solidarity Trial's International Steering Committee* merekomendasikan penghentian klorokuin karena menunjukkan efektifitas yang rendah dengan efek samping perpanjangan interval QT pada beberapa subjek (WHO, 2020). Pada Oktober 2020, Badan Pengawas Obat dan

Makanan Republik Indonesia (BPOM RI) menerima laporan keamanan penggunaan hidroksiklorokuin dan klorokuin dari hasil penelitian observasional selama 4 bulan di 7 (tujuh) rumah sakit di Indonesia. Laporan tersebut menunjukkan dari 28,3% dari 213 subjek yang menggunakan hidroksiklorokuin atau klorokuin mengalami perpanjangan interval QT (BPOM, 2020). Efek samping lain juga telah dilaporkan pada pasien dengan sindrom gangguan pernapasan akut akibat COVID-19 menunjukkan peningkatan *transaminase* yang cepat setelah pemberian klorokuin/hidroksiklorokuin, diikuti dengan penurunan setelah obat dihentikan. Disfungsi hati dan peningkatan enzim hati terjadi pada 30 pasien COVID-19 yang dirawat di ICU (*Intensive Care Unit*) (Falcao *et al*, 2020). Efek toksik klorokuin pada pembuluh darah ginjal yang memicu penurunan GFR perlu diperhatikan, karena terbukti bahwa klorokuin diekskresikan di ginjal (Musabayane *et al*, 2016). Selain klorokuin, antivirus yang direkomendasikan untuk penggunaan pasien COVID-19 adalah oseltamivir.

Oseltamivir merupakan *inhibitor* enzim *neuramidase* virus influenza A dan B, sehingga menghambat infeksi virus influenza dan replikasi *in vitro*. Mekanisme farmakologis yang menunjang rekomendasi penggunaan oseltamivir masih menjadi perdebatan hingga saat ini, dimana enzim *neuraminidase* tidak terdapat pada SARS-CoV-2 sehingga dengan kata lain oseltamivir tidak memiliki aktivitas terhadap SARS-CoV-2 (PDPI, 2020; Sanders *et al*, 2020; WHO, 2020). Penggunaan oseltamivir sebagai obat COVID-19 dikaitkan dengan banyaknya kasus COVID-19 yang menyerupai influenza. Wabah COVID-19 di Tiongkok awalnya terjadi saat memasuki puncak musim influenza, sehingga sebagian besar pasien menerima terapi empiris oseltamivir empiris hingga SARS-CoV-2 ditemukan sebagai penyebab COVID-19 (Wang *et al*, 2020). Dosis penggunaan Oseltamivir

yang direkomendasikan adalah 75mg 2 kali sehari secara oral selama 5 hingga 7 hari (PDPI, 2020). Konsentrasi serum oseltamivir karboksilat, metabolit aktif dari oseltamivir, meningkat dengan menurunnya fungsi ginjal. Oleh karena itu, dosis harus disesuaikan pada pasien dengan insufisiensi ginjal (Katzung, 2020). Penelitian secara prospektif oleh Chiba (2020), pada 16 subjek menunjukkan bahwa oseltamivir dapat membantu memperbaiki gejala termasuk demam, kelelahan, sakit tenggorokan, batuk pada pasien yang diduga COVID-19 tanpa disertai hipoksia. Oseltamivir direkomendasikan diberikan dalam waktu 48 jam setelah timbulnya gejala pada pasien flu. Pemberian oseltamivir sejak dini pada pasien dengan gejala dapat meningkatkan efektivitas dan meminimalkan gejala (gangguan penciuman dan rasa). Kelompok oseltamivir menunjukkan penurunan suhu dalam waktu cepat (<24 jam) (63%) dibandingkan kelompok yang tidak menggunakan oseltamivir (14,88%).

Efek samping oseltamivir yang paling sering dilaporkan adalah mual, muntah, nyeri abdomen, epistaksis, gangguan pendengaran, dan konjungtivitis (BPOM, 2020). Meskipun efek samping oseltamivir yang ringan, telah dilaporkan kasus gangguan fungsi hati pada anak usia 6 tahun setelah diberikan oseltamivir dengan dosis 60 mg dua kali sehari selama 5 hari berupa peningkatan *alanine aminotransferase* (ALT) 80 U/L dan *aspartate aminotransferase* (AST) 69 U/L (nilai normal yaitu 5 – 35 U/L) (Fang *et al.*, 2018; Kemenkes, 2011). Oseltamivir juga dapat dikaitkan dengan beberapa efek samping kardiovaskular yang serius berupa aritmia, bradikardia, takikardia, henti jantung, torsade de pointes bahkan infark miokard (Shah *et al.*, 2018).

Pedoman tata laksana COVID-19 terus mengalami perbaikan mengikuti perkembangan hasil uji klinis. Pada tanggal 3 November pedoman perpenggunaan antivirus yang dikeluarkan oleh WHO

menyatakan bahwa saat ini agen antivirus yang direkomendasikan dan disetujui untuk pengobatan COVID-19 oleh *Food and Drug Administration* (FDA) adalah remdesivir (WHO, 2020). Terdapat perbedaan antara rekomendasi WHO dan pedoman Indonesia. Pedoman di Indonesia merekomendasikan klorokuin dan oseltamivir untuk seluruh pasien COVID-19 dengan gejala ringan hingga berat. Berbeda dengan pedoman di Indonesia, rekomendasi yang diberikan oleh WHO terkait penggunaan oseltamivir adalah hanya direkomendasikan untuk pasien COVID-19 dengan kecurigaan ko-infeksi influenza dan perlu dikombinasi dengan antivirus remdesivir yang memiliki aktivitas menghambat replikasi SARS-CoV-2. Mekanisme farmakologis yang menunjang rekomendasi penggunaan oseltamivir masih menjadi perdebatan hingga saat ini. Oseltamivir merupakan inhibitor enzim neuraminidase yang dimana enzim tersebut tidak terdapat pada SARS-CoV-2 sehingga dengan kata lain oseltamivir tidak memiliki aktivitas terhadap SARS-CoV-2 (PDPI, 2020; Sanders *et al*, 2020;WHO, 2020).

Penelitian dilakukan untuk mengkaji efektifitas dan keamanan penggunaan terapi kombinasi oseltamivir dan klorokuin masih perlu untuk dilaksanakan khususnya di Indonesia. Adanya hipotesa mutasi genetik dan perbedaan sub tipe jenis SARS-CoV-2 di tiap negara memungkinkan adanya perbedaan rekomendasi terapi. Masih terbatasnya data efektifitas dan efek samping di Indonesia terkait terapi COVID-19 menjadi alasan utama penelitian ini dilaksanakan. Desain penelitian yang akan dilaksanakan pada penelitian ini adalah observasional retrospektif dengan menggunakan data rekam medis. Penelitian akan dilaksanakan di Rumah Sakit Bhayangkara H.S Samsoeri Mertojoso Surabaya. Subjek penelitian yang akan dikaji adalah pasien rawat inap dengan diagnosa utama COVID-19 dan menggunakan terapi kombinasi oseltamivir dan klorokuin. Analisa data

akan dilaksanakan secara deskriptif untuk melihat efektifitas (durasi rawat inap, keluhan pasien dan, durasi PCR menjadi negatif), pola penggunaan dan monitoring efek samping (profil liver, profil ginjal dan EKG). Monitoring fungsi liver dan ginjal sangat penting dilakukan dikarenakan kedua obat tersebut diketahui terkonsentrasi di hati dan diekskresikan oleh ginjal sehingga risiko reaksi toksik terhadap obat ini dapat meningkat pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (BPOM, 2020). Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan masukan bagi para praktisi maupun pembuatan kebijakan di Indonesia dalam pembaruan pedoman tata laksana COVID-19.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pola penggunaan terapi kombinasi Oseltamivir dan Klorokuin pada pasien COVID-19 di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Bhayangkara Surabaya?
2. Bagaimana monitoring efektivitas terapi kombinasi Oseltamivir dan Klorokuin pada pasien COVID-19 di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Bhayangkara Surabaya?
3. Bagaimana monitoring efek samping terapi kombinasi Oseltamivir dan Klorokuin pada pasien COVID-19 di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Bhayangkara?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### *1.3.1 Tujuan Umum*

Mengetahui pola penggunaan, monitoring efektivitas, efek samping terapi kombinasi klorokuin dan oseltamivir pada pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap di RS Bhayangkara Surabaya.

### 1.3.2 *Tujuan Khusus*

1. Mengetahui pola penggunaan kombinasi terapi klorokuin dan oseltamivir meliputi: dosis, frekuensi pemberian, hingga durasi terapi pada pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap di RS Bhayangkara Surabaya.
2. Mengetahui profil efektivitas kombinasi terapi klorokuin dan oseltamivir dengan melihat parameter durasi rawat inap, keluhan pasien dan, durasi PCR menjadi negatif.
3. Mengetahui profil efek samping kombinasi terapi klorokuin dan oseltamivir dengan melihat parameter profil liver (ALT dan AST), profil ginjal (BUN dan Serum Kreatinin), serta profil EKG.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### 1. Bagi Peneliti

Peneliti diharapkan memahami terkait monitoring efektivitas, pola penggunaan dan monitoring efek samping Penggunaan Terapi Kombinasi Oseltamivir dan Klorokuin pada pasien COVID-19.

### 2. Bagi Institusi Rumah Sakit

Peneliti diharapkan memberikan gambaran mengenai studi efektivitas penggunaan terapi kombinasi Oseltamivir dan Klorokuin pada pasien COVID-19 sehingga dapat dimanfaatkan sebagai sarana evaluasi dan pengawasan penggunaan obat pada pasien. Bagi farmasis yang bergerak dalam bidang pelayanan, diharapkan dapat meningkatkan kualitas asuhan kefarmasian kepada pasien.