

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus merupakan keluarga virus *coronaviridae* yang menyebabkan permasalahan kesehatan ringan hingga berat. Keluarga besar virus tersebut umumnya menyebabkan penyakit pada saluran pernafasan. Sebanyak empat tipe *coronavirus* yang terdeteksi tersebut hanya menyebabkan penyakit saluran nafas ringan dan tiga tipe lainnya menyebabkan gejala berat hingga kematian. Tiga jenis *coronavirus* yang menyebabkan gejala berat adalah *Severe Acute Respiratory Coronavirus* (SARS-CoV), *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), dan *Severe Acute Respiratory Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). SARS-CoV menyebabkan wabah penyakit gangguan saluran pernafasan akut yang pertama kali dilaporkan kasusnya pada November 2002 dan mereda di Tahun 2004. Wabah *coronavirus* muncul kembali pada September 2012 yang disebabkan transmisi dari unta ke manusia (Fehr and Perlman, 2015). SARS-CoV-2 merupakan jenis baru *coronavirus* yang menjadi penyebab wabah di Wuhan, Cina pada Desember 2019 (Huang, 2020; WHO, 2020).

Penyebaran SARS-CoV-2 terjadi secara cepat dan masif menjadikan COVID-19 sebagai salah satu permasalahan kesehatan global saat ini. Jalur penularan utama SARS-CoV-2 adalah melalui *droplets* yang dikeluarkan ketika seseorang yang terinfeksi sedang bersin, batuk, dan kontak. Virus ini dapat bertahan hingga tiga hari di permukaan benda plastik dan *stainless steel* atau dalam aerosol selama tiga jam (Gorbalenya,

2020). Tercatat sebanyak 215 negara melaporkan adanya kasus COVID-19 dengan total 90.335.008 penderita di seluruh dunia hingga Januari 2021 (WHO, 2020). Indonesia merupakan salah satu negara dengan kasus COVID-19 yang cukup tinggi di dunia. Pada 13 Januari 2021 tercatat sebanyak 846.765 kasus dan *case fatality rate* (2,91%). DKI Jakarta (211.252 kasus) dan Jawa Timur (94.249 kasus) merupakan provinsi dengan kasus tertinggi di Indonesia. Perbandingan jumlah kasus kematian dan kesembuhan di Indonesia masih kurang baik bila dibandingkan dengan negara di Asia tenggara lainnya, sebanyak 24.951 pasien dilaporkan meninggal dunia dan 703.464 pasien sembuh. Tingginya angka kematian akibat COVID-19 disebabkan *coronavirus* jenis ini dapat menyerang saluran nafas dan berbagai organ lain. Gejala COVID-19 yang paling umum yaitu demam (suhu $>38^{\circ}\text{C}$), rasa nyeri dan sakit, hidung tersumbat, pilek, nyeri kepala, konjungtivitis (mata merah), sakit tenggorokan, diare, hilang penciuman dan pembauan atau ruam kulit (WHO, 2020).

Beberapa pedoman yang telah diterbitkan saat ini merekomendasikan penggunaan terapi utama dan penunjang untuk pasien COVID-19. Salah satu terapi utama yang direkomendasikan adalah antivirus. Replikasi virus umumnya terjadi pada fase awal infeksi sehingga pemberian antivirus pada fase awal sebelum tahapan hiperinflamasi dapat menekan progresifitas penyakit. Penggunaan antivirus dapat bekerja pada beberapa tahapan seperti menghambat masuknya virus ke dalam sel melalui reseptor *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, 2020). Beberapa antivirus yang direkomendasikan untuk pengobatan COVID-19 adalah Oseltamivir, Remdesivir, Favipravir, dan Lopinavir-Ritonavir. Pedoman tata laksana

COVID-19 terus mengalami perbaikan mengikuti perkembangan hasil uji klinis. Perbaruan pedoman penggunaan antivirus yang dikeluarkan oleh WHO (*update* 03 November 2020) menyatakan bahwa saat ini agen antivirus yang direkomendasikan dan disetujui oleh FDA adalah Remdesivir (WHO, 2020). Antivirus lain yang terdahulunya dilaporkan berpotensi positif dalam pengobatan COVID-19 tidak lagi dianjurkan karena efektivitas yang rendah dan tingginya efek samping.

Terdapat beberapa perbedaan terkait rekomendasi penggunaan antivirus antara pedoman yang digunakan di Indonesia dan WHO. Adanya hipotesa mutasi genetik dan perbedaan subtype jenis SARS-CoV-2 di tiap negara memungkinkan adanya perbedaan rekomendasi terapi antivirus. Pedoman di Indonesia merekomendasikan pemilihan antivirus didasarkan pada kriteria keparahan penyakit, dimana Lopinavir-Ritonavir dapat digunakan untuk pasien COVID-19 derajat ringan hingga berat. Pemberian terapi kombinasi Lopinavir-Ritonavir pada pasien COVID-19 adalah 2 x 400/100 mg selama 10 hari (PDPI, 2020) sampai 14 hari (ASHP, 2020). Berbeda dengan rekomendasi pedoman yang beredar di Indonesia, WHO tidak merekomendasikan penggunaan Lopinavir-Ritonavir kecuali untuk kebutuhan uji klinis saja. Lopinavir-ritonavir merupakan antiretrovirus golongan protease inhibitor. Tujuan kombinasi Lopinavir-Ritonavir karena Lopinavir dimetabolisme secara cepat oleh enzim CYP3A4 sehingga memiliki durasi kerja yang cepat. Penambahan Ritonavir yang dapat menghambat aktivitas CYP3A4 dapat memperpanjang durasi kerja Lopinavir. Potensi Lopinavir-Ritonavir untuk pengobatan COVID-19 adalah melalui penghambatan aksi 3CLpro sehingga menyebabkan penghambatan replikasi virus dan pelepasan dari sel host (Jackson *et al.*, 2020; Darmayani *et al.*, 2020).

Penelitian oleh Hung *et al.*, (2020), menunjukkan efektivitas yang cukup baik yaitu hasil swab-PCR negatif setelah pemberian Lopinavir-Ritonavir 12 hari. Dalam penelitian oleh Cao *et al.*, (2020) juga memperoleh hasil yang sama, yaitu hasil swab-PCR negatif setelah 12 hari. Beberapa efek samping yang dilaporkan selama pelaksanaan uji klinis adalah gangguan pencernaan (mual, muntah, diare) dan sebanyak 13 pasien berhenti dari uji klinis akibat efek samping serius berupa peningkatan kadar kolesterol (Cao *et al.*, 2020). Efek samping lain juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Horby *et al.*, pemberian terapi Lopinavir-Ritonavir pada pasien COVID-19 menunjukkan adanya peningkatan *alanine aminotransferase* yang berarti adanya kerusakan pada hati (Horby *et al.*, 2020). Pada pasien diabetes militus juga dilaporkan adanya peningkatan kadar gula darah, maka harus dilakukan pemantauan (Dorward dan Gbinigie, 2020). Karena efek samping yang sering ditimbulkan oleh Lopinavir-Ritonavir, secara tertulis *Solidarity Trial's International Steering Committee* menyatakan penghentian uji klinis antivirus Lopinavir-Ritonavir pada pasien COVID-19. Saat ini kombinasi Lopinavir-ritonavir sudah tidak digunakan lagi di Indonesia untuk COVID-19 karena *emergency use authoriazation* (EUA) dari BPOM telah dicabut. Namun penggunaan terapi antivirus Lopinavir-ritonavir mungkin direkomendasikan untuk pasien dengan gangguan ginjal karena klirens obat tersebut melalui ginjal sangat kecil (BPOM, 2020).

Penelitian untuk mengkaji efektivitas dan keamanan penggunaan Lopinavir-ritonavir perlu untuk dilakukan, khususnya di Indonesia yang masih menggunakannya disaat beberapa negara lain telah tidak merekomendasikan. Berdasarkan uraian tersebut, maka perlu dilakukan tinjauan tentang pola penggunaan terapi dan mengetahui efektivitas serta monitoring terapi dari kombinasi Lopinavir-Ritonavir pada pasien COVID-

19. Analisa data akan dilaksanakan secara deskriptif untuk melihat pola penggunaan (frekuensi pemberian, rute, dosis, lama pemberian), efektivitas terapi (durasi PCR menjadi negatif) dan monitoring terapi (efek samping). Penelitian akan dilakukan pada pasien dengan diagnosa COVID-19 derajat ringan-sedang serta tidak memiliki penyakit penyerta (komorbid) yang mendapatkan terapi antivirus Lopinavir-Ritonavir. Hasil dari penelitian ini dapat memberikan masukan bagi para praktisi di lapangan untuk penggunaan terapi kombinasi Lopinavir-Ritonavir pada pasien COVID-19. Penelitian ini dilaksanakan dengan metode survey Retrospektif di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Bhayangkara H.S Samsueroi Mertojoso Surabaya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan penjabaran latar belakang penelitian ini maka didapatkan 3 (tiga) rumusan masalah dalam penelitian, antara lain:

1. Bagaimana pola penggunaan terapi kombinasi Lopinavir dan Ritonavir pada pasien COVID- 19 derajat ringan hingga sedang yang menjalani rawat inap di RS Bhayangkara Surabaya?
2. Bagaimana efektivitas terapi kombinasi Lopinavir dan Ritonavir pada pasien COVID-19 derajat ringan hingga sedang yang sedang menjalani rawat inap di RS Bhayangkara Surabaya?
3. Bagaimana monitoring terapi kombinasi Lopinavir dan Ritonavir pada pasien COVID-19 derajat ringan hingga yang sedang menjalani rawat inap di RS Bhayangkara Surabaya?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui secara deskriptif pola penggunaan (frekuensi pemberian, dosis, rute, dan lama

pemberian), efektivitas (durasi PCR menjadi negatif), dan monitoring terapi (efek samping) dari terapi antivirus Lopinavir-Ritonavir pada pasien COVID-19 derajat ringan hingga sedang. Hasil dari penelitian ini dapat menjadi data penting untuk rekomendasi pola terapi yang dilakukan oleh praktisi.

1.3.2 *Tujuan Khusus*

1. Untuk mengkaji pola penggunaan terapi Lopinavir dan Ritonavir meliputi dosis, frekuensi, rute, dan lama pemberian terapi pada pasien COVID-19 tanpa komorbid yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Bhayangkara Surabaya.
2. Untuk mengetahui monitoring efektivitas terapi Lopinavir dan Ritonavir dengan melihat parameter durasi swab PCR menjadi negatif.
3. Untuk mengetahui monitoring efek samping terapi Lopinavir dan Ritonavir dengan melihat parameter pre dan post kadar ALT dan AST beserta keluhan gastrointestinal (mual, muntal, diare).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 *Bagi Peneliti*

Peneliti diharapkan dapat mempelajari efektivitas terapi antivirus kombinasi Lopinavir dan Ritonavir serta mengetahui pola penggunaan dan monitoring terapi dari obat tersebut pada pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Bhayangkara Surabaya.

1.4.2 *Bagi Instansi Rumah Sakit*

Peneliti diharapkan dapat memberikan informasi kepada klinisi tentang penggunaan terapi antivirus kombinasi Lopinavir dan Ritonavir pada pasien COVID-19 derajat ringan hingga sedang di RS. Bhayangkara

H.S Samsoeri Mertojoso Surabaya, sehingga dapat dimanfaatkan sebagai sarana evaluasi dan pengawasan pengobatan pada pasien COVID-19.