

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Corona Virus Disease* (COVID-19) merupakan serangkaian penyakit pernapasan atipikal akut yang disebabkan oleh *Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Penyakit ini pertama kali ditemukan pada tahun 2019 di Wuhan, China dan terus menyebar ke seluruh dunia. SARS-CoV-2 adalah virus RNA untai tunggal yang terselubung positif dalam genus  $\beta$ -coronavirus. SARS-CoV-2 secara genom mirip dengan virus pernapasan akut parah 1 (SARS-CoV-1), yang menyebabkan wabah sindrom pernapasan akut parah (SARS) pada awal 2000-an (Francis dan Joshua, 2020). Dibandingkan dengan SARS-CoV-1, infeksi SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia lebih mudah menular dan menyebar ke hampir semua benua. Coronavirus termasuk ke dalam keluarga *Coronaviridae* dan dibagi menjadi *alpha* ( $\alpha$ -CoV), *beta* ( $\beta$ -CoV), *gamma* ( $\gamma$ -CoV), dan *delta* ( $\delta$ -CoV) coronavirus. Virus alfa dan betacoronavirus dapat menginfeksi mamalia, dan virus yang ditemukan pada manusia secara genetik mirip dengan genus  $\beta$ -CoV (Dhanusha *et al.*, 2020).

Sejak laporan awal dari China, COVID-19 menyebar dengan cepat dan jumlah kasus meningkat secara eksponensial. Pada 11 Januari 2020, Thailand mengkonfirmasi pasien pertama di luar China, dan dalam beberapa bulan, penyakit ini menyebar ke semua benua kecuali Antartika. Per 1 Juli 2021, lebih dari 182 juta kasus COVID-19 yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 telah dilaporkan secara global, termasuk lebih dari 3,9 juta kematian. Sebagian besar angka kasus COVID-19 masih banyak terjadi pada daerah berpenghasilan rendah dan menengah dimana perbedaan dalam distribusi usia, komorbiditas, akses ke layanan kesehatan yang berkualitas

dan faktor lainnya dapat sangat mempengaruhi penyebarannya. Indonesia adalah negara terpadat keempat (populasi 274 juta) dengan jumlah kasus dan kematian terkonfirmasi COVID-19 tertinggi di Asia Tenggara, kedua setelah India di Asia (Henry *et al.*, 2021). Menurut data WHO tahun 2021 angka kejadian COVID-19 di Indonesia yang telah terkonfirmasi semenjak bulan Januari 2020 hingga September 2021 yaitu sebanyak 4.216.728 kasus dengan 142.026 kematian.

Menurut WHO penyebaran COVID-19 dapat melalui *droplet* (percikan) saat seseorang batuk, bersin, bahkan saat berbicara. Penyebaran yang lainnya dapat melalui udara (*airborne*), fomit, fekal-oral, melalui darah, ibu ke anak, binatang ke manusia dan permukaan yang terkontaminasi oleh virus dari orang penderita COVID-19. Penularan infeksi COVID-19 terjadi sangat cepat dari individu ke individu. Masa inkubasi COVID-19 terjadi kurang lebih 5,2 hari, setelah itu akan timbul gejala yang akan dialami oleh penderita. Individu yang lebih rentan terinfeksi COVID-19 adalah orang dewasa dengan usia >65 tahun, serta pasien yang memiliki penyakit komorbid. Beberapa pasien COVID-19 terkadang tidak merasakan gejala. Gejala yang paling umum pada awal penyakit COVID-19 adalah demam, batuk, dan kelelahan, sementara gejala lain termasuk produksi sputum, sakit kepala, hemoptisis, diare, *dyspnea*, dan limfopenia (Rothan and Byrareddy, 2020).

Mayoritas pasien COVID-19 mengalami gejala ringan hingga sedang; Sementara itu, 9-14% mengalami gejala berat dan 5% mengalami kondisi kritis seperti gagal nafas, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), syok septik, dan *multiple organ dysfunctions*. ARDS dan sepsis yang terjadi pada pasien COVID-19 disebabkan oleh reaksi inflamasi parah yang melibatkan *cytokine storm* dan kemokin. Resiko ARDS dan sepsis yang lebih tinggi akan menyebabkan kematian, kejadian seperti ini ditemukan pada

pasien usia lanjut dan mereka yang memiliki penyakit penyerta seperti diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, penyakit paru-paru kronis, dan kanker (Elhidsi *et al.*, 2021).

Pengobatan untuk COVID-19 saat ini belum ada yang spesifik, pengobatan dilakukan dengan obat antivirus spektrum luas seperti analog nukleosida dan *HIV-protease inhibitor* (Rothan dan Byrareddy, 2020). Selain pengobatan antivirus, pengobatan suportif pada pasien COVID-19 juga dibutuhkan, salah satunya adalah mukolitik. Mukolitik dapat meningkatkan sekresi mukus bronkus atau mengurangi kekentalan mukus dan selanjutnya memudahkan pengeluarannya dengan batuk. Mukus dalam saluran nafas dikenal sebagai *first line* pertahanan pada saluran nafas terhadap patogen, termasuk virus corona. Hipersekreksi lendir saluran nafas sebagai respons defensif terhadap patogen diyakini dapat menyebabkan obstruksi jalan nafas yang mengarah pada gangguan pernapasan. (Sharma *et al.*, 2021). Beberapa agen mukolitik yang direkomendasikan untuk pengobatan COVID-19 adalah N-acetylcysteine, bromhexine dan ambroxol, erdosteine (Scaglione and Petrini, 2019). Mekanisme kerja dari NAC sebagai mukolitik yaitu melalui gugus sulfhidril bebasnya yang dapat membuka ikatan disulfida dalam mukoprotein sehingga menurunkan viskositas mukus (Lacy *et al.*, 2009).

Selain digunakan sebagai mukolitik, N-acetylcysteine juga memiliki manfaat sebagai antioksidan yang dapat bermanfaat dalam pengobatan infeksi saluran pernapasan atas (Scaglione and Petrini, 2019). Infeksi SARS-CoV-2 dikaitkan dengan ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan yang dapat mengakibatkan peradangan dan kerusakan jaringan. Pada pasien COVID-19 terjadi peningkatan kadar Angiotensin II serum dan peningkatan ekspresi ACE2. Peningkatan lokal AngII setelah inaktivasi ACE2 oleh SARS CoV-2 mengarah ke ketidakseimbangan redoks dalam sel epitel alveolar, menyebabkan apoptosis, pecahnya penghalang alveolar-kapiler dan,

akibatnya, gangguan pertukaran gas dan kegagalan pernapasan (Hanum dan Hanifa, 2021).

Sinyal intraseluler fisiologis Angiotensin II melibatkan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS), baik melalui aktivitas enzim Nox atau mitokondria. Selain produksi ROS yang berlebihan, terjadi penurunan pertahanan antioksidan, terutama penipisan *Glutathione* (GSH), di sel inang yang secara langsung atau tidak langsung mendukung replikasi virus. *Glutathione* merupakan antioksidan yang banyak terdapat di dalam tubuh dan berperan dalam melindungi sel dari stres oksidatif. Pemberian N-acetylcysteine (NAC) sebagai “*glutathione-boosting treatment*” dapat menurunkan sitokin proinflamasi untuk mengurangi risiko keparahan COVID-19 yang disebabkan oleh *cytokine storm* dalam tubuh (Hanum dan Hanifa, 2021).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Horowitz *et al.* (2020), N-acetylcysteine (NAC) baru-baru ini disarankan sebagai terapi tambahan untuk SARS-CoV-2 dengan mempertimbangkan rasio risiko dan manfaat yang menguntungkan selain digunakan sebagai terapi mukolitik dan efeknya pada sintesis glutathione, meningkatkan fungsi kekebalan, dan memodulasi respons inflamasi. NAC dapat mengurangi frekuensi dan keparahan batuk dan kekentalan sputum lebih efektif daripada plasebo dan lebih efisien dalam mengurangi adhesi sputum daripada ambroxol. Selain itu, salah satu keunggulan utama NAC yang menjadikannya kandidat yang tepat dalam mencegah dan mengobati COVID-19 adalah keamanan dan tolerabilitasnya yang sangat baik bahkan ketika digunakan dalam dosis tinggi (Wong *et al.*, 2021). Penelitian oleh Taher *et al.* (2021) menunjukkan pemberian NAC intravena aman dan tidak menyebabkan efek samping yang tidak dapat ditoleransi atau parah. Disebutkan bahwa NAC pada konsentrasi serum tinggi

(10 mM atau lebih) menunjukkan efek antioksidan dan imunomodulator maksimumnya pada kondisi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).

Seperti yang telah diketahui, NAC telah digunakan dalam praktik selama beberapa dekade untuk pencegahan dan pengobatan *adjuvant* dalam kondisi dengan produksi lendir yang kental dan *persistent*, seperti pneumonia, *cystic fibrosis*, bronkitis kronis, dan komplikasi paru pasca operasi (Rangel-Mendez and Moo-Puc., 2020). Pada terapi COVID-19, N-acetylcysteine dapat diberikan dalam bentuk intravena, oral, dan nebulisasi. Bentuk inhalasi dapat diberikan dengan nebulisasi melalui *face mask*, *mouthpiece*, atau trakeostomi. Efek samping dari NAC tergantung pada rute pemberian dan dosis. Penelitian oleh Al-Abdulbaqi (2020) menjelaskan kemungkinan efek samping yang terjadi dari pemberian NAC dengan dosis 150 mg/kg sebanyak 2 kali sehari selama 14 hari yaitu pruritus, urtikaria (1% hingga 3%), diare, mual muntah (2% hingga 7%), reaksi anafilaktoid dengan IV (0,1% hingga 0,2%). Penelitian lain oleh Qi *et al.* (2019) melaporkan efek samping dari pemberian NAC pada 81 pasien dengan dosis 600 mg sebanyak 2 kali sehari selama 12 bulan, efek samping yang paling umum dilaporkan adalah muntah (1,3%), anoreksia atau mual (8,6%), diare (1,2%), ruam (2,5%), *epigastric discomfort* (9,9%).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Assimakopoulos *et al.* (2019) untuk mengevaluasi efek menguntungkan dari NAC pada pasien rawat inap dengan pneumonia COVID-19, dalam hal perkembangan menjadi kegagalan pernapasan parah dan kematian. Dari total 82 pasien ini dibagi menjadi 2 kelompok, yakni 42 pasien pada kelompok NAC dan 40 pada kelompok kontrol. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa pengobatan dengan NAC oral (1200 mg/hari) selama 28 hari, menyebabkan tingkat perkembangan penyakit menjadi *Severe Respiratory Failure* (SRF) secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol (suplai oksigen, antibiotik,

cairan intravena dan elektrolit) ( $p < 0,01$ ). Pasien kelompok NAC menunjukkan pengurangan mortalitas pada 14 dan 28 hari yang secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol (masing-masing dengan nilai  $p < 0,001$  dan  $p < 0,01$ ) (Assimakopoulos *et al.*, 2019).

Mengingat jumlah kasus COVID-19 saat ini masih terus bertambah, maka sangat penting dalam mempertimbangkan pengobatan yang efektif dan aman untuk pasien COVID-19. Meskipun NAC diduga memiliki berbagai manfaat dalam pengobatan pada saluran pernapasan, tetapi saat ini belum banyak penelitian atau bukti klinis yang memadai untuk membuktikan efektivitas serta efek samping dari NAC pada pasien COVID-19. Maka dari itu perlu dilakukan kajian pustaka terkait efektivitas (dengan parameter sesak nafas, nilai  $SpO_2$ , nilai  $PO_2/FiO_2$ , nilai *C-Reactive Protein* (CRP) dan nilai leukosit) dan efek samping N-acetylcysteine (bronkospasme) serta seluruh efek samping potensial yang terjadi selama penggunaan NAC pada pasien COVID-19.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana efektivitas (sesak nafas, nilai  $SpO_2$ , nilai  $PO_2/FiO_2$ , nilai *C-Reactive Protein* (CRP) dan nilai leukosit) N-acetylcysteine pada pasien COVID-19?
2. Bagaimana efek samping (bronkospasme serta efek samping potensial lainnya) N-acetylcysteine pada pasien COVID-19?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Untuk mengetahui efektivitas dari N-acetylcysteine pada pasien COVID-19 dengan parameter sesak nafas, nilai SpO<sub>2</sub>, nilai PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, nilai *C-Reactive Protein* (CRP) dan nilai leukosit.
2. Untuk mengetahui efek samping N-acetylcysteine pada pasien COVID-19 seperti bronkospasme serta efek samping potensial lainnya yang terjadi selama penggunaan N-acetylcysteine.

### **1.4 Manfaat penelitian**

1. Bagi Masyarakat  
Dapat memberikan gambaran informasi terkait terapi pada pasien COVID-19.
2. Bagi Tenaga Medis  
Dapat digunakan oleh tenaga medis sebagai bahan pertimbangan dalam pemberian rekomendasi untuk meningkatkan mutu pelayanan kesehatan pada pasien COVID-19.
3. Bagi Pasien  
Dengan adanya penelitian ini diharapkan para pasien COVID-19 bisa mendapatkan terapi yang efektif dan aman selama proses pengobatan.
4. Bagi Peneliti  
Dapat menambah pengalaman dan pengetahuan tentang pengobatan pada dunia farmasi dengan melaksanakan kajian pustaka terkait efektivitas dan efek samping N-acetylcysteine pada pasien COVID-19.