



FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM BANDUNG

KOPIID PEDIA

Bunga Rampai Artikel Penyakit Virus Korona (COVID-19)



Editor
Titik Respati
Hilmi Sulaiman Rathomi

KOIPEDIA

Bunga Rampai Artikel Penyakit Virus Korona (COVID-19)

Editor:

Titik Respati
Hilmi Sulaiman Rathomi



KOIPEDIA

Bunga Rampai Artikel Penyakit Virus Korona (COVID-19)

Editor:

Titik Respati

Hilmi Sulaiman Rathomi

Diterbitkan oleh Pusat Penerbitan Universitas (P2U) Unisba © 2020
Jl.Purnawarman no.63 Bandung 40116 Jawa Barat
Telp. (022) 420.3368 ext.6733
lppmunisbamdy@gmail.com

ISBN: 978-602-5917-42-4



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan acara dan dalam bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan penerbit.

Diterbitkan pertama kali oleh:

P2U Unisba

Bandung, 2020

Penerbitan Buku ini dikelola oleh:

P2U Unisba

Koordinator Penerbitan: Dadi Achmadi

Penulis:

Tim Dosen Fakultas Kedokteran Unisba

Editor:

Titik Respati dan Hilmi Sulaiman Rathomi

Desain Cover dan Tata Letak:

Hilmi Sulaiman Rathomi

ISBN NO: 978-602-5917-42-4



KATA PENGANTAR

Pandemi Global Corona Virus Disease (COVID-19) mengubah kehidupan seluruh masyarakat dunia. Tingkat penularan yang amat tinggi menyebabkan penyakit ini memiliki dampak yang jauh lebih besar dibandingkan penyakit akibat virus korona sebelumnya, seperti SARS dan MERS. Cerita perjalanan virus ini sejak awal ditemukan hingga menimbulkan wabah di seluruh belahan dunia sangat singkat, terhitung hanya satu bulan sejak awal kemunculannya. Berbagai informasi membanjiri masyarakat dan seringkali membuat gagap para pembaca untuk memilih informasi yang tepat. Pencegahan yang paling utama memerlukan kerja sama semua pihak. Edukasi yang tepat tentang COVID-19 ini menjadi sangat penting untuk meningkatkan kesadaran masyarakat agar mampu bekerjasama berperan dalam upaya menekan jumlah kasus COVID-19 yang saat ini terus bertambah secara signifikan.

Di tengah peperangan melawan COVID-19 di seluruh dunia, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung (Unisba) turut berkontribusi dengan mengurai segala hal mengenai penyakit ini. Uraian tersebut tertuang dalam buku ini, **KOIPEDIA “Bunga Rampai Artikel Penyakit Virus Korona (COVID-19)”**. Buku ini diharapkan dapat memberikan pemahaman kepada para tenaga medis baik di rumah sakit maupun klinik, para mahasiswa kedokteran, dan juga masyarakat. Selain mengupas tuntas aspek klinis dan kesehatan dari COVID-19, buku ini juga menyajikan perspektif kedokteran islam yang menjadi keunggulan FK UNISBA, seperti panduan islam dalam menghadapi wabah penyakit dan pemulasaraan jenazah pasien.



Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada semua pihak yang telah berperan membantu penulisan buku ini. Kami menyadari masih banyak kekurangan yang harus kami perbaiki, sumbang kritik dan saran sangat kami harapkan untuk meningkatkan kualitas penulisan di waktu yang akan datang..

Bandung, April 2020

Tim Penyusun



Tim Penyusun

1. Alya Tursina
2. Budiman
3. Cice Tresnasari
4. Dony Septriana Rosady
5. Eka Nurhayati
6. Fajar Awalia Yulianto
7. Heni Muflihah
8. Julia Hartati
9. Lelly Yuniarti
10. Lisa Adhia Garina
11. Maya Tejasari
12. Meike Rachmawati
13. Mia Kusmiati
14. Miranti Kania Dewi
15. Noormartany
16. Poernomo
17. R. Anita Indriyanti
18. Ratna Damilya
19. Rika Nilapsari
20. Rizky Suganda Prawiradilaga
21. Santun Bhakti Rahimah
22. Siska Nia Irasanti
23. Siti Annisa Devi Trusda
24. Susanti Dharmmika
25. Wida Purbaningsih
26. Widhy Yudhistira Nalapraya
27. Yani Triyani
28. Yudi Feriandi
29. Yuke Andriane
30. Yuli Susanti



DAFTAR ISI

Kata Pengantar	v
Tim Penyusun	vii
Kata Pengantar Dekan Fakultas Kedokteran UNISBA	x
PRAKATA	xii
COVID DAN ILMU KEDOKTERAN DASAR	
COVID-19 dalam Angka	2
<i>Eka Nuhayati, Fajar Awalia Yulianto</i>	
COVID-19 dan Karakteristik serta Patogenesis	13
<i>Julia Hartati, Ratna Damailia, Siti Annisa Devi Trusda</i>	
COVID-19 dan Tinjauan Molekuler	24
<i>Lelly Yuniarti, Maya Tejasari, Wida Purbaningsih</i>	
COVID DAN ILMU KEDOKTERAN KLINIS	
COVID-19 dan Gambaran Klinis serta Diagnosis Banding	37
<i>Widhy Yudistira Nalapraya , Siti Annisa Devi Trusda</i>	
COVID-19 dan Peran Pemeriksaan Laboratorium	45
<i>Yani Triyani, Noormartany dan Rika Nilapsari</i>	
COVID-19 dan Tatalaksana Gizi	63
<i>Rizky Suganda Prawiradilaga</i>	
COVID-19 dan Alternatif Penggunaan Vitamin dan Herbal	76
<i>R.Anita Indriyanti, Yuke Andriane</i>	
COVID-19 dan Tatalaksana Kedokteran Fisik serta Rehabilitasi Pasien	93
<i>Cice Tresnasari, Susanti Dharmmika</i>	
COVID-19 dan Tatalaksana Farmakoterapi	106
<i>Santun Bhukti Rahimah, Miranti Kania Dewi, Heni Muflihah</i>	
COVID-19 dan Tatalaksana pada Anak	131
<i>Lisa Adhia Garina</i>	



COVID-19 dan Lansia	143
<i>Alya Tursina</i>	
COVID-19 dan Kesehatan Industri	152
<i>Poernomo</i>	
COVID-19 dan Alat Pelindung Diri (APD).....	164
<i>Yuli Susanti</i>	
COVID-19 dan Pencegahan Transmisi Infeksi di Tempat-tempat Umum	187
<i>Budiman</i>	
COVID-19 dan Pencegahan Transmisi Infeksi Di Tingkat Individu	193
<i>Siska Nia Irasanti, Ratna Damailia</i>	
COVID-19 dan Manajemen Bencana	203
<i>Yudi Feriandi</i>	
COVID DAN HUMANIORA	
COVID-19 dan Perspektif Sosiologis serta Yuridis Kesehatan	216
<i>Dony Septriana Rosady</i>	
COVID-19 dalam Perspektif Islam.....	224
<i>Mia Kusmiati</i>	
COVID-19 dan Pemulasaraan Jenazah Penyakit Menular dalam Perspektif Islam	238
<i>Meike Rachmawati</i>	
PENUTUP	243



Kata Pengantar Dekan Fakultas Kedokteran UNISBA

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

Puji syukur ke hadirat Allah Subhanahu Wata'ala yang telah memberi kenikmatan dan kesehatan dalam kondisi saat ini dimana kita sedang menghadapi wabah COVID-19. Salam dan Sholawat semoga tercurah kepada junjungan kita nabi besar Muhammad SAW.

Sejak pertengahan januari 2020 wabah yang berasal dari Wuhan-China mulai menyebar dan menjangkiti ribuan orang di berbagai negara. Indonesia termasuk salah satu Negara yang telah dijangkiti wabah COVID-19. Sejumlah langkah dan upaya untuk mengatasi wabah ini telah dilaksanakan oleh berbagai pihak: pemerintah, tenaga medis, akademisi, dan masyarakat sendiri.

Selama kondisi melalui COVID-19 Fakultas Kedokteran Unisba melaksanakan pendidikan on line untuk tahap sarjana dan menunda kegiatan di rumah sakit untuk program profesi/kepaniteraan. Untuk mahasiswa program profesi melaksanakan tugas-tugas yang diberikan oleh Fakultas yaitu membuat laporan-laporan kasus sesuai dengan SKDI dan menyusun artikel mengenai COVID-19 mereka juga melaksanakan penyuluhan dalam bentuk KIE terhadap masyarakat secara online sebagai relawan sesuai arahan kemendikbud.

Selain mahasiswa tingkat profesi, dosen juga membuat artikel mengenai COVID-19. Tim Editor Fakultas Kedokteran menghimpun



artikel yang dibuat mahasiswa program profesi dan dosen menjadi buku yang nanti dapat disebarakan kepada masyarakat.

Kami mengucapkan terima kasih kepada tim editor, mahasiswa dan dosen yang telah memberikan sumbangannya untuk mengurangi atau menghapuskan COVID-19, semoga buku yang akan diterbitkan akan berguna bagi akademisi dan untuk masyarakat luas.

والسلام عليكم ورحمة الله وبركاته

Prof.Dr.Ieva B.Akbar,dr.,AIF



PRAKATA

Bunga rampai ini ditulis ketika dunia sedang menghadapi wabah virus COVID-19. Pada tanggal 15 Mei 2020, WHO menyatakan sebanyak 213 negara sudah melaporkan ditemukannya kasus COVID-19 di Negara mereka. Data tercatat sebanyak 4.417.903 kasus dengan 297.382 kematian dan tingkat pertumbuhan kasus baru sebesar 7% per hari di seluruh dunia. Indonesia mencatat sejumlah 15.483 kasus dengan 1.028 kematian pada saat yang sama.

Beberapa negara telah berhasil mengendalikan penyebaran COVID-19 ini dengan baik. Cina sebagai negara yang paling awal melaporkan kasus ini berhasil mengendalikan keadaan kurang lebih hanya setelah 30 hari sejak 100 confirmed cases pertama terjadi sedangkan Korea Selatan berhasil mengendalikan dalam waktu 20 hari sejak 100 kasus pertamanya dilaporkan. Sedangkan negara-negara yang terkenal dengan kehebatan sistem kesehatan mereka ternyata tidak berdaya berhadapan dengan COVID-19 ini. Termasuk di dalamnya antara lain negara Amerika Serikat, Jerman, Inggris, Denmark, Italy, dan masih sederet negara lain yang biasanya kita sebut sebagai negara maju.

Indonesia sampai saat ini masih berjuang untuk dapat mengalahkan virus ini. Beberapa program baik di bidang Kesehatan maupun di bidang lain telah digulirkan agar kehidupan masyarakat masih dapat terlaksana dengan aman.

COVID-19 telah menjadi angsa hitam pada seluruh sektor dalam kehidupan manusia pada saat ini. Angsa hitam adalah sebuah metafora untuk menggambarkan suatu kejadian tidak terduga yang menimbulkan konsekuensi ekstrim. Kejadian ini juga memunculkan istilah baru “The New Normal” yang menunjukkan perubahan perilaku dan budaya luar biasa yang terpaksa dilakukan masyarakat di seluruh dunia untuk mencegah semakin menyebarnya virus ini.



Di tengah peperangan melawan COVID-19 di seluruh dunia, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung (Unisba) turut berkontribusi dengan mengurai segala hal mengenai penyakit ini. Uraian tersebut tertuang dalam publikasi KOIPEDIA “Bunga Rampai Artikel Penyakit Virus Korona (COVID-19)”.

Bunga rampai ini terbagi menjadi tiga bagian yang saling melengkapi. Bagian pertama membahas mengenai COVID-19 dan Ilmu Kedokteran Dasar selain dari sudut pandang epidemiologi juga termasuk didalamnya dari sisi patogenesis dan molecular. Bagian kedua adalah COVID-19 dan Ilmu Kedokteran Klinis yang membahas segala aspek sejak diagnosis, penatalaksanaan hingga pengaruh COVID-19 pada berbagai kelompok masyarakat. Bagian terakhir membahas COVID-19 dalam sudut pandang humaniora yang membahas dari perspektif sosiologis dan yuridis kesehatan. Selain itu COVID-19 dalam perspektif Islam dipaparkan secara tuntas, termasuk dalam memberikan informasi mengenai pemulasaran jenazah secara khusus.

Semoga sumbangsih sederhana ini dapat menjadi salah satu sumber informasi yang dapat dipergunakan untuk memahami fenomena COVID-19 dalam berbagai sudut pandang.

Bandung, Mei 2020



COVID-19 dan Tatalaksana Farmakoterapi

Santun Bhakti Rahimah, Miranti kania Dewi, dan Heni Mufliah

Latar Belakang

Virus COVID-19 saat ini menjadi masalah kesehatan publik yang sangat serius dan menyebabkan pandemik di berbagai negara termasuk Indonesia. Situasi pandemik ini menimbulkan kondisi emergensi yang memaksa setiap negara harus siap menghadapi situasi seperti ini. Kejadian luar biasa ini memerlukan strategi penatalaksanaan atau terapi yang tepat baik secara preventif maupun kuratif. Kajian keilmuan mengenai antivirus dan terapi lain yang diperlukan dalam penanganan COVID-19 diharapkan dapat memberikan pedoman dalam penanganan kasus COVID-19 agar angkat kematian dan kematian dapat ditekan.

Pada tanggal 28 Januari 2020 WHO mengeluarkan "*WHO guidelines and scientific evidence derived from the treatment of previous epidemics from HcoVs*", berisi pedoman untuk mengenali tanda dan gejala pasien, strategi pencegahan dan kontrol, terapi suportif serta preventif, pedoman diagnosis, manajemen gagal napas and *acute respiratory distrees syndrome* (ARDS); manajemen syok, pencegahan komplikasi, terapi dan penanganan pada ibu hamil.

Managemen pasien COVID-19 pada prinsipnya dilakukan secara farmakologi maupun non-farmakologi. Strategi penatalaksanaannya bervariasi dari mulai kondisi ringan sampai kondisi berat. Penatalaksanaan kasus yang berat dapat dilakukan untuk pencegahan gagal napas dengan menggunakan *protective*

mechanical ventilation dan *high-flow nasal oxygen* (HFNO) atau *non-invasive ventilation* (NIV).

Intubasi pada pasien COVID-19 memerlukan persyaratan khusus. Tindakan ini harus dilakukan oleh seorang ahli dibidangnya dan wajib menggunakan *personal protective equipment* (PPE) seperti FFP3 atau masker N95, kaca mata pelindung, baju hazmat yang sebaiknya sekali pakai, *disposable double socks*, dan sarung tangan. Bila memungkinkan dapat dilakukan *rapid sequence intubation* (RSI). Oksigenasi (100% O₂ selama 5 menit) sebaiknya dilakukan dengan metode *continuous positive airway pressure* (CPAP). Perlu diatur posisi *heat and moisture exchanger* (HME) antara masker dan sirkulasi fan atau ventilasi. Panel para ahli mengemukakan bahwa prosedur *non-invasive ventilation* (NIV) harus dilakukan dengan sistem kontak pada wajah yang baik (*good interface fitting*) jangan sampai terdapat udara ekshalasi yang keluar karena dapat berisiko terjadi transmisi melalui udara. Tindakan ini dapat dilakukan pada kondisi pasien gagal napas yang tidak parah, akan tetapi bila situasi memburuk harus siap dengan ventilasi mekanik.

Pemberian antivirus pada pasien COVID-19

Salah satu terapi farmakologi yang diharapkan mampu mengatasi infeksi COVID-19 adalah dengan pemberian antivirus. Saat ini terapi yang diberikan lebih bersifat terapi suportif dan pencegahan transmisi dalam komunitas, akan tetapi pada akhirnya kita akan berhadapan dengan terapi kuratif yang akurat untuk menekan angka kejadian, serta mencegah kematian dan penularan yang semakin meluas. Menemukan obat yang tepat untuk terapi kausatif pada COVID-19 adalah suatu

tantangan yang sangat berat. Kajian berbagai literatur dan beberapa penelitian yang telah dilakukan diharapkan dapat memberikan terapi antivirus efektif untuk COVID-19. Namun, hingga saat ini tidak ada pengobatan antivirus berlisensi atau vaksin untuk COVID-19.

Target atau *site of action* obat atau vaksin CoV antara lain adalah glikoprotein atau protein S pada permukaan sel virus. Meskipun beberapa kandidat obat telah menunjukkan efikasi yang baik dalam studi *in vitro*, tetapi tidak banyak yang berkembang ke uji *in vivo* pada hewan maupun *randomized clinical trial*. Hal ini menyebabkan penggunaan obat ini terbatas untuk melawan infeksi COVID-19.

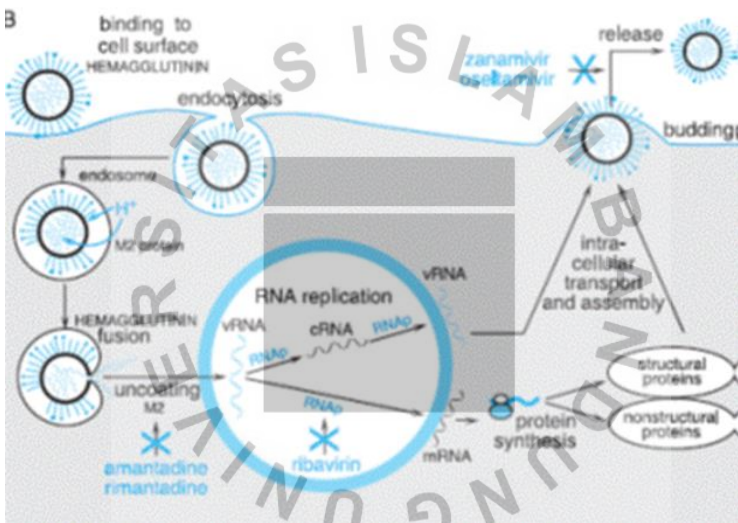
Patofisiologi virus CoVs terkait dengan struktur protein yang diduga dapat memblokir respons imun *host*. Patogenesis penyakit ini sangat erat kaitannya dengan proses replikasi virus, mulai proses penempelan pada sel inang dan pelepasan protein virus baru. Terkait struktur virus COVID-19 ini, diduga tonjolan glikoprotein atau *spike* pada permukaan virus memegang peran penting pada patogenesisnya. Struktur ini mempunyai 2 subunit yaitu, S1 dan S2. Subunit S2 mengandung protein atau peptida yang berperan dalam fusi yang mempunyai domain transmembran dan domain sitoplasmik. Struktur ini dapat menjadi target antivirus pada pasien COVID-19. Diduga masih banyak struktur lain yang diduga berperan dalam patogenesis virus ini.

Virus pada prinsipnya adalah mikroorganisme parasit obligat intraseluler yang kehidupannya sangat bergantung pada proses dalam sel inang. Agar antivirus yang digunakan efektif, mekanisme kerja antivirus ini diharapkan dapat mencegah virus untuk masuk ke

dalam sel atau mencegah supaya virus baru tidak dapat keluar dari sel inang yang dapat menyebabkan infeksi sel inang lainnya dan dapat menularkan pada manusia lainnya. Antivirus yang dapat aktif dalam sel inang akan sangat efektif membunuh virus. Penggunaan antivirus juga harus hati-hati karena penggunaan antivirus yang tidak selektif dapat memengaruhi proses fisiologis dalam sel dan dapat menyebabkan toksisitas pada sel itu sendiri.

Penggunaan antiviral sebagai profilaksis harus dipertimbangkan juga karena penyakit virus baru akan bermanifestasi pada saat *virul load* mencapai *peak* atau puncak tertentu yang pada saat itu virus akan terus bereplikasi.(3) Antivirus akan bekerja pada fase atau tahap tertentu dalam replikasi virus, yaitu 1) penempelan atau *attachment* virus dan penetrasi virus pada membran sel inang pada sel *host* (*soluble receptor decoys, antireceptor antibodies, fusion protein inhibitors, mAbs targeting host receptor or interfere with S1 RBD, antiviral peptide targeting S2*); 2) *uncoating* asam nukleat virus (*ion channel blockers, capsid stabilizers*), 3) sintesis regulatori protein awal atau transkripsi genom virus (*inhibitors of viral DNA polymerase, RNA polymerase, reverse transcriptase, primase, atau integrase, specific enzymes involved in viral replication and transcription, small-molecule inhibitors targeting helicase*); 4) sintesis RNA to DNA (siRNA, anti-sense RNA and ribozyme); 5) sintesis protein virus baru (*Interferons, antisense oligonucleotides, ribozymes, proteqase inhibitor*); dan 6) *release* atau pelepasan virus baru (*neuraminidase inhibitors, antiviral antibodies, cytotoxic lymphocytes, interferon*).

Sejauh ini tidak ada spesifik antiviral yang direkomendasikan untuk COVID-19 dan juga belum tersedia vaksin yang memadai. Pedoman WHO menyatakan bahwa pasien yang terinfeksi COVID-19 akan menerima perawatan suportif termasuk terapi oksigen, terapi cairan, dan antibiotik untuk mengobati infeksi bakteri sekunder. WHO juga merekomendasikan isolasi pasien yang dicurigai atau dikonfirmasi COVID-19.



Gambar 1. Replikasi Virus RNA

Sumber: Hilal-Dandan, R., & Brunton, L. (2013)

Beberapa antivirus diduga dapat efektif dalam mengelola COVID-19 walaupun sebagian besar masih merupakan senyawa praklinis ataupun dalam fase uji klinis tahap III untuk COVID-19, antara lain lopinavir/ritonavir baik secara tunggal maupun dalam kombinasi dengan interferon- β , plasma konvalesen remdesivir, oseltamivir,

ASC09F (HIV protease inhibitor), darunavir, dan *cobicistat*. Beberapa inhibitor MERS dan/atau SARS-CoV perlu dilakukan uji efikasi. Namun demikian, sebelum menggunakan obat ini untuk pasien pneumonia COVID-19, efikasi klinis dan studi keamanan harus dilakukan. Walaupun belum ada antiviral yang terbukti efektif, penggunaan alpha-interferon (misal., 5 juta unit secara inhalasi dua kali per hari). Studi preklinis memperlihatkan data bahwa remdesivir (GS5734)—yang merupakan inhibitor RNA polimerase dapat digunakan profilaksis maupun sebagai terapi dari infeksi HCoV. Obat ini telah diuji pada *a rhesus macaque model of MERS-CoV infection*. Ikatan COVID-19 dengan ACE2 memengaruhi keseimbangan sistem renin-angiotensin (RAS), yang berpotensi menyebabkan eksaserbasi pneumonia berat. Dengan demikian, dispekulasikan bahwa penghambat ACEI dan angiotensin tipe-1 receptor (AT1R) kemungkinan dapat mengurangi respons inflamasi paru sehingga mengurangi mortalitas. Lebih lanjut lagi, inhibitor sintesis RNA (seperti 3TC, TDF), remdesivir, inhibitor neuraminidase, peptida (EK1), obat anti-inflamasi, abidol, obat tradisional Cina, seperti Lianhuaqingwen dan kapsul ShuFengJieDu dapat menjadi pengobatan COVID-19 yang menjanjikan. Namun, uji klinis lebih lanjut diperlukan untuk memastikan keamanan dan kemanjuran untuk COVID-19.

Tantangan terbesar untuk pengembangan obat anti-Covid adalah keterbatasan waktu karena pengembangan obat atau anti virus membutuhkan waktu yang tidak sebentar bahkan memerlukan waktu lebih dari 10 tahun. Diperlukan waktu berbulan-bulan bahkan beberapa tahun bagi peneliti untuk mengembangkan, memproduksi,

menstandarisasi, mengevaluasi, menyetujui, dan mengomersialkan agen terapeutik untuk COVID-19. Oleh karena itu, saat ini dapat dimanfaatkan antivirus yang telah ada dan diduga efektif pada agen mikroorganisma atau virus yang mirip dengan virus korona. Antivirus jenis ini memiliki beberapa keunggulan antara lain ketersediaannya yang mudah, sifat farmakokinetik serta farmakodinamik yang sudah diketahui, dan kelarutan, stabilitas, efek samping, serta regimen dosis yang sudah jelas. Obat yang direposisi ulang adalah pilihan terapi potensial untuk infeksi CoV. Penggunaan obat-obatan yang memiliki aktivitas anti-MERS-CoV secara *in vitro* dapat digunakan, seperti lopinavir/ritonavir dan interferon-1 β .

Penelitian *in vivo* yang dilakukan pada model primata non-manusia menunjukkan bahwa hewan yang diobati dengan lopinavir/ritonavir dan interferon-1 β memiliki hasil yang lebih baik daripada hewan yang tidak diobati. Kombinasi lopinavir-ritonavir dan interferon-1 β sedang dievaluasi untuk MERS dalam uji coba MIRACLE. Dua protease inhibitor yang sama, lopinavir, dan ritonavir, ketika dikombinasikan dengan ribavirin, cukup efektif pada pasien SARS dan menunjukkan kemanjuran terapi. Sebagai upaya awal untuk mengevaluasi obat yang digunakan kembali dalam COVID-19, uji klinis ritonavir, lopinavir dan interferon- α 2b telah diberikan pada pasien yang dirawat di rumah sakit di Cina (ChiCTR2000029308).

Pemberian inhibitor neuraminidase oral seperti oseltamivir telah digunakan sebagai obat empiris untuk dugaan COVID-19 di rumah sakit Cina walaupun tidak ada bukti kemanjurannya. Baru-baru ini, kemanjuran antivirus *in vitro* dari antivirus yang di-approve FDA

adalah ribavirin, *penciclovir*, *nitazoxanide*, *nafamostat*, dan *klorokuine* selain dua obat antivirus spektrum luas sebelumnya yaitu remdesivir dan favipiravir untuk COVID-19. Di antara obat yang dievaluasi, baik remdesivir dan *klorokuine* ditemukan sangat efektif dalam mengendalikan COVID-19 *in vitro*. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa tiga analog nukleosida seperti ribavirin, *penciclovir*, dan favipiravir mungkin tidak memiliki efek antivirus *in vivo* yang bermakna terhadap COVID-19 karena konsentrasi yang lebih tinggi diperlukan untuk mengurangi infeksi virus *in vitro*. Remdesivir dan *klorokuine* digunakan untuk pengobatan penyakit lain dan memiliki profil keamanan yang jelas. Oleh karena itu, obat-obatan tersebut dapat digunakan untuk mengevaluasi kemanjurannya pada pasien infeksi CoV baru.

Pencapaian dalam pengembangan vaksin dan agen terapeutik untuk SARS- dan MERS-CoV serta kemajuan COVID-19 yang sedang berlangsung baru-baru ini akan memfasilitasi pengembangan vaksin dan terapi yang efektif terhadap virus yang muncul ini. Namun, skenario COVID-19 saat ini menjamin diperlukan tindakan pencegahan dan pengendalian yang kuat karena potensi infeksi nosokomial. Kita perlu menekankan tindakan preventif karena diperlukan waktu yang lama untuk mengembangkan vaksin atau antivirus baru.

Dibawah ini kajian farmakokinetik untuk beberapa antivirus yang direkomendasikan oleh WHO sebagai anti COVID-19.

a. Lopinavir/Ritonavir

Obat ini termasuk golongan protease inhibitor yang bekerja pada tahap akhir replikasi virus. Protease adalah enzim yang bertanggung jawab

dalam pembelahan prekursor molekul yang akan membentuk protein untuk membentuk molekul virus akhir. Protease inhibitor diduga ada kaitannya dengan perdarahan spontan pada pasien hemophilia A or B. Lopinavir 100/ritonavir 400 adalah kombinasi obat legal dan terapi subterapi akan menghambat inhibit CYP3A- yang memediasi metabolisme lopinavir sehingga meningkatkan kadar lopinavir. lopinavir/ritonavir pada umumnya dapat ditoleransi dengan baik. Absorpsi lopinavir akan dipengaruhi oleh makanan. Lopinavir secara ekstensif akan dimetabolisme oleh CYP3A *isoenzyme* dari *cytochrome* P450 sistem yang dapat dihambat oleh ritonavir. Kadar serum lopinavir dapat meningkat pada pasien dengan gangguan hati. Efek samping yang sering dilaporkan adalah diare, nyeri perut, muntah, dan astenik. Potensi interaksi obat sangat tinggi. Peningkatan dosis lopinavir dianjurkan apabila diberikan bersama dengan efavirenz atau nevirapin.

b. Remdesivir

Remdesivir (GS-5734) adalah antivirus yang bersifat *broad-spectrum*. Obat ini dikembangkan Gilead Sciences 2017 sebagai terapi infeksi virus Ebola. Obat ini adalah analog adenosin dan *prodrug monophosphoramidate*. Remdesivir dimetabolisme menjadi bentuk aktifnya GS-441524 yang bekerja dengan menghambat kerja viral RNA polimerase dan menyebabkan penghentian *nascent* RNA virus Ebola dan penurunan produksi virus RNA. Studi *in vitro* memperlihatkan bahwa remdesivir dapat menghambat *coronavirus* seperti replikasi SARS-CoV dan MERS-CoV. Studi *in vitro* menggunakan sel *line* epitel saluran pernapasan manusia, remdesivir efektif menghambat CoVs, *prepandemic bat* CoVs, dan *circulating*

contemporary human CoV pada sel primer paru manusia. Suatu studi memperlihatkan efektivitas remdesivir dan interferon lebih baik dibandingkan dengan lopinavir, ritonavir dan interferon beta baik *in vitro* maupun model tikus MERS-CoV. Berdasar atas hasil penelitian-penelitian di atas, remdesivir mungkin dapat menjadi salah satu pilihan terapi 2019-nCoV (COVID-19). Studi kasus terapi remdesivir pada pasien 2019-nCoV (COVID-19) diberikan dengan dosis intravena selama 7 hari.

c. Oseltamivir

Oseltamivir carboxylate adalah analog asam sialik yang mempunyai efikasi yang baik sebagai *inhibitor virus neuraminidases*. Influenza A dan B virus *Oseltamivir carboxylate* mempunyai spektrum dan potensi antiviral mirip dengan *zanamivir*. Mekanisme kerjanya menghambat aktivasi enzim neuraminidase yang berfungsi dalam proses pelepasan virus baru dari sel yang terinfeksi sehingga mencegah penyebaran virus dalam saluran pernapasan. *Oseltamivir phosphate* diabsorpsi cepat dalam saluran cerna dan diubah menjadi bentuk aktif *carboxylate* di hepar. Bioavailabilitasnya sekitar 80% dan waktu paruh *oseltamivir carboxylate* sekitar 6–10 jam. Eliminasi di ginjal. Efek samping yang sering dilaporkan adalah mual, abdominal *discomfort*, emesis, dan iritasi lokal. Beberapa melaporkan nyeri kepala progresif.

d. Favipiravir

Favipiravir (T705) adalah asam nukleat purin yang bersifat antivirus yang *broad spektrum*. Obat ini dikenal juga dengan merk dagang Avigan dan merupakan tipe baru dari RNA-dependent RNA polimerase (RdRp) inhibitor. Saat ini sedang dilakukan uji preklinis

dan klinis untuk melihat efikasinya sebagai terapi COVID-19. Favipiravir pertama kali dikembangkan di Jepang dan diindikasikan untuk pasien influenza yang tidak respon terhadap pengobatan konvensional. Beberapa studi memperlihatkan efektivitas favipiravir terhadap virus Ebola.

Mekanisme kerja obat ini akan berkompetisi dengan asam nukleat purin dan menginterferensi replikasi virus RNA dengan menghambat *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) dari virus. Obat ini dianggap sebagai salah satu kandidat antivirus yang efektif untuk menghambat COVID-19. Uji klinis untuk menguji efikasi dan efek toksisitas favipiravir pada kasus COVID-19 dikembangkan di Shenzhen dengan melibatkan 80 pasien dan hasilnya 35 pasien memperlihatkan *viral clearance time* yang lebih cepat dibanding dengan 45 pasien lainnya. Artikel ini karena alasan tertentu, pada akhirnya ditarik kembali oleh penulis/editornya.

Favipiravir secara umum dapat ditoleransi dengan baik, akan tetapi tidak dianjurkan untuk ibu hamil (teratogenik) dan anak-anak. Efek samping yang sering muncul adalah gangguan saluran cerna (diare), peningkatan asam urat, serta peningkatan SGOT & SGPT. Hati-hati penggunaan obat ini bersamaan dengan *chlorokuin* karena mempunyai potensi interaksi, begitu pula dengan oseltamivir, walaupun efek klinisnya belum diketahui secara pasti.

e. Ribavirin

Terapi strain virus corona pertama yg terdeteksi di Wuhan (WIV04) menggunakan enam obat yang secara *in vitro* telah di-approve oleh FDA sebagai anti Covid, yaitu: ribavirin, *penciclovir*, *nitazoxanide*, *nafamostat*, *klorokuine* dan dua (2) obat eksperimental: remdesivir

dan favipiravir. Ribavirin adalah analog guanosin yang efektif menghambat replikasi virus DNA maupun RNA. Mekanisme ribavirin bukan hanya menghambat polimerase virus tetapi juga menghambat pembentukan guanosin endogen dengan secara langsung menghambat *inosine monophosphatedehydrogenase*. Enzim ini memegang peranan penting dalam perubahan prekursor guanin menjadi guanosin. Antivirus indirek dari ribavirin diduga terkait dengan mekanisme imun pasien, walaupun dengan mekanisme yang belum diketahui pasti.

f. Penciclovir

Penciclovir adalah analog guanosin, yang merupakan metabolit aktif dari *famciclovir*. Sediaan tersedia secara oral maupun topikal. Obat ini dapat digunakan untuk terapi herpes labialis pada pasien imunokompeten. Sejauh ini efek samping jarang dilaporkan.

g. Inhibitor sintesis RNA (seperti 3TC, TDF)

lamivudin (3TC) adalah analog sitosin yang merupakan nukleoside & nukleotide *reverse transcriptase inhibitors* (NRTI) yang efektif sebagai obat HIV yang efeknya sinergi dengan obat antiretroviral analog nukleosid lainnya seperti zidovudin dan stavudin. Bioavailabilitasnya sekitar 80% dan absorpsinya tidak dipengaruhi oleh makanan. Waktu paruhnya sekitar 2,5 jam. Sebagian besar lamivudin dieliminasi dalam bentuk utuh dalam urin. dan dosisnya perlu disesuaikan pada pasien gangguan ginjal. Resistensi lamivudin juga memengaruhi sensitivitas terhadap *abacavir*, didanosin, and zalcitabin. Efek samping yang dapat timbul akibat pemberian lamivudin adalah nyeri kepala, insomnia, *fatigue*, dan gangguan gastrointestinal walaupun umumnya ringan.

h. Tenofovir (TDF)

Tenofovir adalah nucleosid fosfat yang merupakan analog adenosin. Obat ini sifatnya komepetitif menghambat *reverse transcriptase* dan menyebabkan *chain termination* ke dalam DNA. Tenofovir *disopoxilfumarate* adalah *pro-drug* yang bersifat larut air dan akan menjadi tenofovir aktif. Bioavailabilitas oral pada pasien yang puasa sekitar 25% dan meningkat menjadi 39% setelah makan tinggi lemak. Waktu paruh dalam serum 17 dan waktu paruh dalam sel dapat memanjang bisa mencapai 60 jam. Eliminasi merupakan kombinasi filtrasi glomerulus dan aktif tubular sekresi, serta perlu ada penyesuaian dosis pada pasien ginjal. Efek samping yang sering dilaporkan adalah gangguan pencernaan seperti mual, diare, muntah dan flatulensi, tetapi umumnya keluhan hilang setelah pemberian dihentikan. Efek samping yang lain adalah nyeri kepala dan astenia. Studi preklinik memperlihatkan toksisitas pada tulang osteomalasia, walaupun pada manusia belum terbukti. Pernah dilaporkan kasus kerusakan ginjal seperti gagal ginjal akut dan sindrom *Fanconi's*. Tenofovir akan berkompetisi dengan obat lain seperti *cidofovir*, *acyclovir*, dan *ganciclovir* untuk secara aktif disekresikan oleh ginjal. Kombinasi tenofovir dengan didanosine sebaiknya dihindari karena akan menurunkan efikasi keduanya dan meningkatkan toksisitas.

i. Umifenovir (Arbidol/ARB)

Arbidol (ARB) atau umnifenovir adalah antivirus yang mempunyai spektrum luas. Struktur kimianya adalah *ethyl-6-bromo-4-[(dimethylamino)methyl]-5-hydroxy-1-methyl (phenylthio)methyl]-indole-3-carboxylate hydrochloride monohydrate* yang merupakan derivat indol. Pada awalnya arbidol digunakan di Rusia dan China

untuk influenza. Sejauh ini tidak ada laporan efek samping mayor dari pasien yang minum arbidol. Efikasi arbidol sudah terbukti secara *in vivo* dan *in vitro* sehingga diharapkan obat ini dapat menjadi salah satu agen dalam mengatasi infeksi COVID-19.

Mekanisme kerja arbidol adalah mengambat beberapa fase dalam siklus hidup virus dan diduga mempunyai dual efek, yaitu *direct-acting agent* (DAA) dan *host-targeting agent* (HTA). Arbidol juga diketahui dapat mencegah fusi virus dalam sel inangnya. Suatu penelitian melakukan uji klinis yang membandingkan efek favipiravir dengan arbidol pada 240 pasien COVID-19 yang *moderate* dan belum pernah mendapat antivirus sebelumnya. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa pemberian favipiravir tampak lebih efektif dibanding dengan arbidol karena memperlihatkan rerata *recovery of day* sekitar 7 hari dan lebih efektif menurunkan insidensi demam dan batuk. Arbidol dapat menghambat aktivitas beberapa virus secara *in vitro*, antara lain virus hepatitis B (HBV), virus hepatitis C (HCV), virus chikungunya (CHIKV), reovirus, virus Hantaan, dan virus *Coxsackie*.

Klorokuin sebagai alternatif pengobatan COVID-19

Pandemic COVID-19 yang terjadi sekarang ini menimbulkan kekhawatiran dan perhatian yang besar dari seluruh dunia, akibat daya tularnya yang tinggi dan juga angka mortalitas serta morbiditas yang cukup besar. Berbagai upaya dilakukan untuk mencegah penyebaran dan mengobati mereka yang positif terkena COVID-19. Salah satu upaya yang dilakukan diantaranya dengan melakukan studi atau penelitian-penelitian terkait obat yang efektif melawan COVID-19.

Selain obat antivirus, klorokuin disebut-sebut memiliki potensi untuk digunakan mengobati pasien yang positif terkena COVID-19.

Terdapat beberapa hipotesa yang diajukan terkait mekanisme klorokuin dan hidroksiklorokuin melawan SARS-Cov-2. Virus SARS-Cov-2 diduga menginvasi sel melalui ikatan dengan enzim angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Ekspresi ACE2 juga diduga mengalami upregulated dengan adanya infeksi SARS-Cov-2 tersebut. Klorokuin diketahui dapat mengurangi proses glikosilasi SARS-Cov-2 terhadap ACE2 sehingga menghambat COVID-19 untuk berikatan dengan sel host. Hipotesa lain menyatakan bahwa klorokuin diduga dapat menghambat produksi sitokin proinflamasi, seperti interleukin-6, sehingga menghambat jalur yang bertanggungjawab terhadap munculnya acute respiratory distress syndrome (ARDS). Beberapa virus masuk ke dalam sel host melalui proses endositosis. Virus mengalami replikasi dalam suatu vesikel yang berasal dari sel membran yang disebut endosom. Saat endosom mengalami fusi dengan lisosom, endosom akan pecah dan melepaskan virus yang terdapat didalamnya. Klorokuin diketahui terakumulasi dalam lisosom dan dapat mengganggu terjadinya proses replikasi virus tersebut. Klorokuin juga diduga meningkatkan pH endosome yang dapat menghambat proses masuk atau keluarnya virus.

Klorokuin selama ini digunakan sebagai obat pilihan untuk terapi dan profilaksis malaria sejak tahun 1940. Beberapa studi in vitro melaporkan klorokuin dan hidroksiklorokuin memiliki aktivitas antiviral untuk melawan SARS-Cov-2. Hidroksiklorokuin memiliki tingkat kelarutan yang lebih baik dan metabolit yang kurang toksik dibanding klorokuin, sehingga hidroksiklorokuin dianggap lebih aman

karena memiliki efek samping yang lebih minimal. Efek samping yang pernah dilaporkan pada penggunaan hidroksiklorokuin adalah gangguan gastrointestinal, sedangkan efek samping pada klorokuin diantaranya kardiomiopati dan gangguan irama jantung. Toksisitas terhadap retina juga pernah dilaporkan pada penggunaan klorokuin dan hidroksiklorokuin jangka panjang dan dosis besar. Penggunaan klorokuin harus dihindari pada pasien dengan porfiria. Baik klorokuin maupun hidroksiklorokuin mengalami metabolisme di hepar dan mengalami ekskresi melalui ginjal sehingga penggunaannya harus disesuaikan pada pasien gagal hati atau gagal ginjal.

Penelitian Liu,dkk menunjukkan bahwa CC50 (konsentrasi yang menyebabkan 50% sel mengalami kematian) antara klorokuin dan hidroksiklorokuin sama besarnya, akan tetapi EC50 (konsentrasi yang dapat menghambat 50% virus RNA) untuk klorokuin lebih rendah dibandingkan hidroksiklorokuin. Hal ini menunjukkan bahwa efektifitas klorokuin secara invitro lebih rendah dibanding hidroksiklorokuin. Penelitian lain yang dilakukan Yao, dkk menunjukkan bahwa potensi hidroksiklorokuin terhadap SARS-Cov-2 lebih baik dibanding klorokuin secara invitro.

Studi empiris secara invivo untuk mengetahui efektifitas klorokuin terhadap COVID-19 telah dilakukan saat ini, namun sayangnya studi tersebut masih sedikit dan memiliki banyak keterbatasan. Laporan klinis pertama kali disampaikan pada bulan Februari 2020 oleh Pemerintah Cina, yang menyatakan bahwa sekitar 100 pasien positif COVID-19 yang mendapatkan terapi klorokuin memperlihatkan hasil signifikan berupa perbaikan gejala pneumonia, perbaikan gambaran rontgen paru dan juga penurunan lama waktu

sakit. Tidak ditemukan adanya efek samping obat dalam laporan tersebut. Akan tetapi laporan tersebut masih berdasar pada data awal dari beberapa studi yang sampai saat ini masih berjalan. Belum ada publikasi resmi data empirik terkait laporan tersebut.

Penelitian klinis mengenai efektifitas klorokuin terhadap COVID-19 juga dilakukan di Perancis terhadap 36 pasien yang didiagnosis COVID-19 secara open-label non-randomised controlled trial. Sebanyak enam orang pasien yang diteliti tidak menunjukkan gejala (asimtomatik), 22 orang pasien menunjukkan gejala infeksi saluran pernafasan atas dan 8 orang lainnya menunjukkan gejala infeksi saluran pernafasan bawah. Penelitian dibagi menjadi kelompok perlakuan yang terdiri dari 20 orang pasien dan sisanya masuk pada kelompok kontrol. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi hidroksiklorokuin 200mg tiga kali sehari selama 10 hari dan kelompok kontrol mendapatkan terapi umum. Enam orang pada kelompok perlakuan mendapatkan kombinasi terapi dengan azitromisin untuk mencegah superinfeksi bakteri. Hasil studi menunjukkan bahwa sebesar 70% pasien pada kelompok perlakuan dan 12,5% pasien pada kelompok kontrol mendapatkan hasil tes negatif untuk COVID-19 di hari ke-6 ($p < 0,001$). Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa kelompok pasien yang mendapatkan terapi kombinasi hidroksiklorokuin dan azitromisin seluruhnya menunjukkan hasil tes negatif untuk COVID-19 pada hari ke-6. Hal ini menunjukkan adanya efek sinergis yang dihasilkan oleh kombinasi terapi hidroksiklorokuin dan azitromisin dalam pengobatan COVID-19.

Berdasarkan hasil penelitian klinis yang telah dilakukan The National Health Commission of the People's Republic of China

merekomendasikan pemberian 500mg klorokuin fosfat (300mg untuk klorokuin) dua kali per hari, dengan waktu maksimum pemberian 10 hari, sedangkan di Italia rekomendasi pengobatan yang diberikan untuk penanganan COVID-19 adalah 400mg hidroklorokuin per hari atau 500mg klorokuin per hari, dikombinasikan dengan obat antivirus lain. Meskipun beberapa hasil penelitian sudah menunjukkan adanya keberhasilan klorokuin dan hidroklorokuin untuk perbaikan klinis pasien dengan COVID-19, namun penelitian klinis lebih lanjut tetap dibutuhkan untuk mendapatkan pemahaman dan hasil yang lebih baik mengenai efektifitas klorokuin dan hidroklorokuin dalam penanganan COVID-19.

Terapi Tocilizumab pada COVID-19

Pada penderita COVID-19 berat, badai sitokin (cytokine storm) merupakan keadaan yang sering dan dikaitkan dengan peningkatan resiko kematian. Cytokine storm yang juga dikenal sebagai cytokine release syndrome (CRS) adalah respon inflamasi sistemik yang ditandai dengan peningkatan berbagai sitokin pro-inflamasi yang dapat menyebabkan kegagalan organ dan mengancam nyawa. Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin pro-inflamasi yang berperan penting dalam patogenesis CRS. Beberapa penelitian menunjukkan kadar IL-6 yang tinggi pada pasien COVID-19 yang kritis atau meninggal. Oleh karena itu, penghambatan IL-6 dianggap mampu mencegah perburukan kondisi klinis dan kematian akibat badai sitokin pada COVID-19.

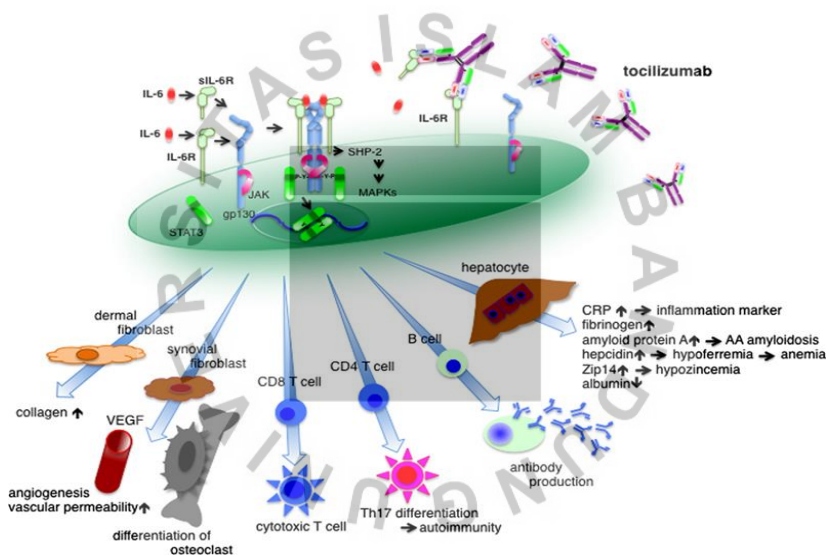
Mekanisme aksi Tocilizumab

Tocilizumab adalah suatu antibodi IgG1 manusia rekombinan yang memiliki kemampuan untuk berikatan dengan reseptor IL-6 (IL-6R) baik yang berada pada membran sel maupun IL-6R yang soluble (sIL-6R) sehingga menghambat transduksi signal IL-6. Ikatan IL-6 dengan reseptornya akan memacu transduksi sinyal IL-6 yang diperantarai protein transmembrane gp130 dan menimbulkan efek biologis pada berbagai organ (Gambar 1).

Tocilizumab berkompetisi dengan IL-6 untuk berikatan pada reseptornya dan menghambat pathogenesis terjadinya CRS yang dipicu oleh IL-6. Pada keadaan kadar IL-6 rendah, IL-6 hanya berikatan dengan sel yang mengekspresikan IL-6R yaitu makrofag, sel T cell dan hepatosit. Sedangkan pada keadaan IL-6 tinggi, transduksi sinyal IL-6 terjadi di berbagai sel karena ikatan IL-6 dengan sIL-6R memacu gp130 yang diekspresikan oleh banyak sel. Tocilizumab digunakan di Indonesia untuk artritis rheumatoid derajat aktivitas sedang-berat yang tidak berespon dengan minimal satu DMARD dan pada juvenile idiopathic arthiritis (JIA) poliartikuler atau sistemik di atas usia 2 tahun.

Berbagai efek biologis IL-6. Ikatan IL-6 dengan IL-6R baik yang terikat membrane maupun yang soluble (sIL-6R) menyebabkan homodimerisasi gp130 dan memacu aktivitas Janus family tyrosine kinase (JAKs). Aktivasi JAKs memicu fosforilasi tirosin pada gp130 dan rekrutmen signal transducer and activator transcription 3 (STAT3) melalui domain SH-2. Selanjutnya STAT3 mengalami fosforilasi oleh JAKs dan menuju ke nukleous untuk aktivasi gen. Ekspresi gen yang dipicu IL-6 menyebabkan biologis efek pada berbagai sel. Pada

hepatosit memicu produksi protein inflamasi fase akut. Pada sel limfosit B memacu produksi imunoglobulin. Pada sel limfosit T CD4 memacu diferensiasi menjadi tipe Th17, sedangkan limfosit T CD8 diaktivasi menjadi sel sitotoksik. Efek pada fibroblast synovial yaitu angiogenesis, sedangkan pada fibroblas kulit yaitu produksi kolagen. Obat tocilizumab berikatan dengan IL-6R dan sIL-6 R secara kompetitif dengan IL-6 dan mengakibatkan penghambatan transduksi sinyal dan efek biologis IL-6.



Gambar 2. Efek biologis IL-6 dan mekanisme aksi Tocilizumab.
 Sumber: Tanaka 2014.

Pemberian Tocilizumab pada COVID-19

Bukti manfaat klinis pemberian tocilizumab pada penderita COVID-19 hingga pertengahan April 2020 masih terbatas pada penelitian

retrospektif. Sebuah penelitian menunjukkan manfaat tozilizumab dalam memperbaiki kondisi klinis penderita COVID-19. Pada penelitian ini, tocilizumab diberikan dengan dosis 400 mg sekali secara intravena drip kepada 21 pasien COVID-19 dalam kategori berat dan kritis. Hasil terapi menunjukkan perbaikan manifestasi klinis yang signifikan dalam beberapa hari yaitu demam kembali normal sehari setelah terapi, oksigenasi membaik pada 75% penderita, dan perbaikan gambaran lesi opak CT scan pada 90.5% pasien. Penelitian retrospektif lain di Wuhan menganalisis hasil pemberian terapi tocilizumab pada 15 orang pasien COVID-19 yang mengalami peningkatan kadar IL-6 2 hingga 90 kali (16.4 sampai 627.1 pg/ml) dari kadar normal. Setelah terapi, IL-6 serum pada mulanya meningkat tajam namun kemudian menurun. Peningkatan IL-6 sementara diperkirakan karena ikatan tocilizumab pada IL-6R menyebabkan jumlah IL-6 yang tidak berikatan tinggi, dan turunnya mekanisme clearance IL-6 yang melalui ikatan reseptor. Pada beberapa pasien COVID-19 yang sangat berat, kadar IL-6 tetap tinggi dan pemberian ulang tocilizumab berhasil memperbaiki kondisi klinis dibandingkan kombinasi tocilizumab dengan obat glukokortikoid metilprednisolon. Meskipun dengan keterbatasan jumlah subyek penelitian, hasil penelitian ini merekomendasikan pemberian tocilizumab pada pasien COVID-19 yang memiliki resiko mengalami cytokine storm serta pemberian ulang tocilizumab pada kondisi klinis yang sangat berat. Uji klinis tocilizumab masih berlangsung di Cina (ChiCTR2000029765), Italia (NCT04317092). Sedangkan uji klinis sarilumab, obat anti IL-R lain juga berlangsung di Amerika (NCT04315298).

Di Indonesia, Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) dan Perhimpunan Reumatologi Indonesia atau Indonesian Rheumatology Association (IRA) memasukkan dan merekomendasikan tocilizumab dalam terapi COVID-19. BPOM merekomendasikan dosis 400 mg (4-8 mg/kg BB). Pemberian ulang setelah 12 jam dengan dosis yang sama diberikan jika pemberian dosis pertama tidak efektif. Pemberian tidak melebihi dua kali dosis 400 mg atau satu kali dosis tunggal 800 mg. IRA sebagai wadah organisasi dokter ahli yang berpengalaman dalam menggunakan tocilizumab pada penyakit reumatik autoimun membuat dan merekomendasikan protokol baku pemberian tocilizumab (Actemra®) secara intravena. Pada protokol ini, Actemra® injeksi 20 ml yang mengandung 400 mg tocilizumab dilarutkan dengan NaCl 0.9% 100 ml untuk diberikan melalui infus.

Evaluasi Terapi Tocilizumab pada penderita COVID-19

Evaluasi terapi didasarkan pada efek samping tocilizumab dan faktor-faktor yang berhubungan dengan kematian pada COVID-19. Penggunaan tocilizumab perlu diwaspadai pada keadaan infeksi berat atau aktif, hepatotoksisitas, resiko hipersensitivitas, penggunaan vaksin hidup, neutrophil < 500/mm³ dan trombosit <50.000/mm. Sedangkan faktor-faktor yang berkorelasi dengan kematian penderita COVID-19 di Wuhan meliputi usia, limfopenia, leukositosis, peningkatan kadar alanine transferase (ALT), laktat dehydrogenase (LDH), high sensitivity cardiac troponin I, creatin kinase (CK), d-dimer, ferritin serum, IL-6 serum, waktu prothrombin, kreatinin dan prokalsitonin. Oleh karena itu pemeriksaan penunjang biomarker ini perlu dilakukan pra- dan pasca- terapi tocilizumab jika memungkinkan untuk

monitoring efek samping obat dan perbaikan klinis penyakit COVID-19.

Daftar Pustaka:

- Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2020). Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- Dhama, K., Sharun, K., Tiwari, R., Dadar, M., Malik, Y. S., Singh, K. P., & Chaicumpa, W. (2020). COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 1-7.
- Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (Eds.). (2015). *Basic & clinical pharmacology* (pp. 619-20). New York: McGraw-Hill Education.
- Hilal-Dandan, R., & Brunton, L. (2013). *Goodman and Gilman Manual of Pharmacology and Therapeutics*, 2 (pp. 852-854). McGraw Hill Professional, Philadelphia.
- Dong, L., Hu, S., & Gao, J. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug discoveries & therapeutics*, 14(1), 58-60.
- Al-Tawfiq, J. A., Al-Homoud, A. H., & Memish, Z. A. (2020). Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Medicine and Infectious Disease*.
- PERDAFKI. (2020). *Kajian farmakoterapi pengobatan COVID-19*.
- Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., ... & Shen, C. (2020). Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*.
- Khalili, J. S., Zhu, H., Mak, A., Yan, Y., & Zhu, Y. (2020). Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for

- evaluation concerning COVID-19. *Journal of Medical Virology*.
- Blaising, J., Polyak, S. J., & Pécheur, E. I. (2014). Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral research*, 107, 84-94.
- Chen, C., Huang, J., Cheng, Z., Wu, J., Chen, S., Zhang, Y., ... & Yin, P. (2020). Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv.
- Frie, K. Gbnigie, K. (2020). chloroquine and Hydroxychloroquine : Current Evidence for Their Effectiveness in Treating COVID-19. The Centre for Evidence-Based Medicine develops, promotes and disseminates better evidence for healthcare. diunduh dari <https://www.cebm.net/COVID-19/klorokuine-and-hydroxyklorokuine-current-evidence-for-their-effectiveness-in-treating-COVID-19/>
- Bergman, SJ. (2020). Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) : Investigational Drugs and Other Therapies. Medscape. diunduh dari : <https://emedicine.medscape.com/article/2500116-overview>
- Fu, B., Xu, X., & Wei, H. (2020). Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19?. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 1-5.
- Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., Wang, Q., Li, T., Liu, Z., ... & Zeng, X. (2020). The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology*, 108393.
- Zhang, C., Wu, Z., Li, J. W., Zhao, H., & Wang, G. Q. (2020). The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 105954.

- Indonesian Rheumatology association (IRA). Pemberian Tocilizumab (@Actemra) Pada Penyakit Inflamasi Dengan Badai Sitokin. 163/PBIRA/IV/2020.14 April 2020.
- Lee, D. W., Gardner, R., Porter, D. L., Louis, C. U., Ahmed, N., Jensen, M., ... & Mackall, C. L. (2014). Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 124(2), 188-195.
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., ... & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Guan, L. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*.
- Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2011). Anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS letters*, 585(23), 3699-3709.
- Xu, X., Han, M., Li, T., Sun, W., Wang, D., Fu, B., ... & Zhang, X. (2020). Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv*, 202003(00026), V1.
- Luo, P., Liu, Y., Qiu, L., Liu, X., Liu, D., & Li, J. (2020). Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *Journal of Medical Virology*.
- Badan pengawas obat nasional (BPOM). Informatarium Obat COVID-19 di Indonesia. Maret 2020. Available at <http://online.flipbuilder.com/tbog/-infi/mobile/index.html>.