

## Kajian Pustaka

### TINJAUAN TERKAIT TERAPI COVID -19

Armanto Makmun<sup>1</sup>, Nur Siamu Ramadhani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia

Corresponding author e-mail : [armanto.makmun@umi.ac.id](mailto:armanto.makmun@umi.ac.id)

#### Abstrak

Pada tanggal 31 Desember 2019, Tiongkok melaporkan kasus pneumonia misterius yang tidak diketahui penyebabnya. Dalam 3 hari, pasien dengan kasus tersebut berjumlah 44 pasien dan terus bertambah hingga saat ini berjumlah ribuan kasus. Pada awalnya data epidemiologi menunjukkan 66% pasien berkaitan atau terpajan dengan satu pasar seafood atau live market di Wuhan, Provinsi Hubei Tiongkok. Sampel isolat dari pasien diteliti dengan hasil menunjukkan adanya infeksi coronavirus, jenis betacoronavirus tipe baru, diberi nama 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV). Pada tanggal 11 Februari 2020, World Health Organization memberi nama virus baru tersebut Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) dan nama penyakitnya sebagai Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Penelitian ini menggunakan metode review article. Sumber data penelitian ini berasal dari literatur yang diperoleh melalui internet berupa hasil penelitian dari publikasi jurnal Internasional. Namun, belum ada obat terapeutik khusus untuk penyakit menular ini. Sejauh ini terapi yang cukup efektif sebagai terapi penanganan covid 19 adalah terapi menggunakan Favipiravir. Favipiravir merupakan obat baru golongan inhibitor RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) yang dapat menghambat aktivitas polimerasi RNA. Meskipun demikian COVID-19 adalah penyakit baru yang telah menjadi pandemi. Penyakit ini harus diwaspadai karena penularan yang relatif cepat, memiliki tingkat mortalitas yang tidak dapat diabaikan, dan belum adanya terapi definitif. Masih banyak knowledge gap dalam bidang ini sehingga diperlukan studi-studi lebih lanjut.

**Kata Kunci:** Terapi, COVID-19, SARS-CoV-2

#### Abstract

*On December 31, 2019, China reported a mysterious case of pneumonia with no known cause. In 3 days, there were 44 patients with such cases and it continues to grow until now there are thousands of cases. Initially epidemiological data showed 66% of patients were related or exposed to a seafood market or live market in Wuhan, Hubei Province, China. Samples of isolates from patients were examined with the results showing the presence of coronavirus infection, a new type of betacoronavirus, named 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV). On February 11, 2020, the World Health Organization named the new virus Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and the name of the disease as Coronavirus disease 2019 (COVID-19). However, there is no specific therapeutic drug for this infectious disease. Thus, a better understanding of SARS-CoV-2 is essential for exploring more effective drugs so far, the most effective therapy as covid 19 treatment is therapy using Favipiravir. Favipiravir is a new RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibitor that can inhibit RNA polymeration activity. Nevertheless COVID-19 is a new disease that has become a pandemic. This disease must be wary of because of relatively rapid transmission, has a mortality rate that cannot be ignored, and the absence of definitive therapy*

**Keywords:** Therapy, COVID-19, SARS-CoV-2

#### Pendahuluan

Pada tanggal 31 Desember 2019, Tiongkok melaporkan kasus pneumonia misterius yang tidak diketahui penyebabnya. Dalam 3 hari, pasien dengan kasus tersebut berjumlah 44 pasien dan terus bertambah

hingga saat ini berjumlah ribuan kasus. Pada awalnya data epidemiologi menunjukkan 66% pasien berkaitan atau terpajan dengan satu pasar seafood atau live market di Wuhan, Provinsi Hubei Tiongkok. Sampel isolat dari

pasien diteliti dengan hasil menunjukkan adanya infeksi coronavirus, jenis betacoronavirus tipe baru, diberi nama 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV). Pada tanggal 11 Februari 2020, World Health Organization memberi nama virus baru tersebut Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) dan nama penyakitnya sebagai Coronavirus disease 2019 (COVID-19).<sup>1,2</sup>

Pada mulanya transmisi virus ini belum dapat ditentukan apakah dapat melalui antara manusia-manusia. Jumlah kasus terus bertambah seiring dengan waktu. Selain itu, terdapat kasus 15 petugas medis terinfeksi oleh salah satu pasien. Salah satu pasien tersebut dicurigai kasus “super spreader”. Akhirnya dikonfirmasi bahwa transmisi pneumonia ini dapat menular dari manusia ke manusia. Sampai saat ini virus ini dengan cepat menyebar masih misterius dan penelitian masih terus berlanjut.<sup>3</sup>

Saat ini sebanyak 201 negara mengonfirmasi terdapatnya kecurigaan serta terkonfirmasi kasus COVID-19. Per-tanggal 4 april 2020, berdasarkan data terakhir website oleh Center for Systems Science and Engineering (CSSE) Universitas John Hopkins yang diperbaharui berkala, data terakhir menunjukkan total kasus lebih dari 1.123.024 pasien, dengan total kematian lebih dari 59.140 pasien dan perbaikan lebih dari 228.006 pasien. Saat ini data terus berubah seiring dengan waktu. Terkonfirmasi kasus COVID-19. Per-tanggal 4 april 2020, berdasarkan data terakhir website oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang diperbaharui berkala, data

terakhir menunjukkan total kasus lebih dari 2.092 pasien, dengan total kematian lebih dari 191 pasien (CFR 9.1%) dan perbaikan lebih dari 150 pasien.<sup>4</sup>

Berdasarkan data sampai dengan 4 April 2020, angka mortalitas di seluruh dunia 5.1%. Kasus kematian banyak pada orang tua dan dengan penyakit penyerta. Kasus kematian pertama pasien lelaki usia 61 tahun dengan penyakit penyerta tumor intraabdomen dan kelainan di liver.<sup>5</sup>

Mengingat kembali bahwa Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah menyatakan COVID-19 sebagai Public Health Emergency of Inter-national Concern (PHEIC), ini meandakan COVID-19 sebagai ancaman global dunia.<sup>6</sup> Namun, belum ada obat terapeutik khusus untuk penyakit menular ini. Dengan demikian, pemahaman yang lebih baik tentang SARS-CoV-2 sangatlah penting untuk mengeksplorasi obat yang kemungkina yang lebih efektif. Dalam ulasan ini, merangkum kemajuan pengembangan terapi SARS-CoV-2 untuk menyediakan kerangka kerja terhadap COVID-19.<sup>3</sup>

## Metode

Penelitian ini menggunakan metode *review article*. Sumber data penelitian ini berasal dari literatur yang diperoleh melalui internet berupa hasil penelitian dari publikasi jurnal Internasional. Dalam hal kepustakaan seluruhnya menggunakan literatur internasional. Kriteria inklusi adalah variable-variable yang di teliti oleh peneliti. Memanfaatkan situs Pusat Pengendalian dan <http://ojs5.uipatu.ac.id/index.php/moluccamedu>

Pencegahan Penyakit (CDC, USA), laporan WHO, dan tinjauan komprehensif literatur dari PubMed, untuk memperoleh informasi terkait terapi COVID-19 tanpa mengaitkan semua informasi terkini terkait epidemiologi, tanda dan gejala klinis, pengobatan dan diagnosis, metode transmisi, metode perlindungan, pencegahan, dan faktor risiko serta respon global terhadap COVID -19. Kriteria inklusi adalah variable-variabel yang diteliti oleh peneliti.

### **Hasil dan Pembahasan**

Berbagai Jenis Terapi SARS-CoV-2 yang masih dalam Tahap Pengembangan.

#### **Favipiravir (FAVI)**

Favipiravir merupakan obat baru golongan inhibitor *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) yang dapat menghambat aktivitas polimerasi RNA. Hasil penelitian sementara di China menunjukkan bahwa favipiravir lebih poten dibandingkan LPV/r dan tidak terdapat perbedaan signifikan reaksi efek samping.<sup>89</sup> Studi uji klinis tanpa acak tak tersamar menunjukkan favipiravir lebih baik dalam median waktu bersihan virus dibandingkan LPV/r (4 hari vs 11 hari). Selain itu, favipiravir juga lebih baik dalam perbaikan gambaran CT scan dan kejadian lebih sedikit efek samping.<sup>7</sup>

#### **Klorokuin (CQ/CLQ) dan**

#### **Hidroksiklorokuin (HCQ)**

Klorokuin, obat antimalaria dan autoimun, diketahui dapat menghambat infeksi virus dengan meningkatkan pH endosomal dan berinteraksi dengan reseptor SARS-CoV. Efektivitas obat ini semakin baik karena

memiliki aktivitas immunomodulator yang memperkuat efek antivirus. Selain itu, klorokuin didistribusi secara baik di dalam tubuh, termasuk paru.

Yao, dkk.<sup>96</sup> mengajukan HCQ sebagai alternatif klorokuin. Studi *in vitro* tersebut menelaah efektivitas kedua obat. Hasil studi menunjukkan HCQ lebih baik dalam pengobatan yang dibuktikan dengan nilai EC50 yang lebih rendah (0.72 vs 5.47  $\mu$ M). Selain itu, HCQ lebih ditoleransi. Penelitian pada manusia direkomendasikan dengan dosis anjuran yang memiliki potensi tiga kali lipat dibandingkan klorokuin, yaitu hidroklorokuin 400 mg dua kali sehari sebagai dosis awal dilanjutkan 200 mg dua kali sehari selama 4 hari sebagai dosis lanjutan.

Uji klinis tak tersamar tanpa acak yang dilaporkan Gautret, dkk.<sup>97</sup> meneliti efektivitas HCQ terhadap jumlah virus SARS-CoV-2 yang dilakukan evaluasi setiap harinya sampai 6 hari pasca perekrutan. Total sampel 42 dengan rincian 26 masuk kelompok HCQ. Dari 20 kelompok HCQ, enam diantaranya mendapat azitromisin sebagai profilaksis bakteri. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar virus pada kelompok HCQ dan kelompok dengan tambahan azitromisin menunjukkan supresi virus sebanyak 100% dibandingkan kelompok HCQ. Hasil yang menjanjikan ini dapat menjadi landasan penggunaan HCQ sebagai pengobatan COVID-19. Namun, hasil ini perlu diwaspadai juga karena 6 dari pengguna HCQ lost to follow-up dan tidak dianalisis (termasuk 1 meninggal dan 3 dipindahkan ke perawatan intensif). Perlu <http://ojs3.unpatti.ac.id/index.php/moluccamed>

juga diperhatikan interaksi obat HCQ dan azitromisin, karena penggunaan bersama dapat menyebabkan pemanjangan gelombang QT.<sup>8,9</sup>

### **Nitazoxanide**

Wang, dkk. melakukan uji *in vitro* guna mengetahui efektivitas nitazoxanide. Obat antiprotozoa ini diketahui memiliki potensi antivirus karena dapat menghambat SARS-CoV-2 (EC50=2.12  $\mu$ M) dengan meningkatkan regulasi mekanisme antivirus bawaan via amplifikasi jalur IFN tipe I dan *sensing* sitoplasmik RNA. Dosis yang diajukan 600 mg, 2 kali sehari atau 500 mg, 3 kali sehari selama 7 hari.<sup>10</sup>

### **Remdesivir**

Remdesivir adalah obat antivirus spektrum luas yang telah digunakan secara luas untuk virus RNA, termasuk MERS/SARS-CoV, penelitian *in vitro* menunjukkan obat ini dapat menghambat infeksi virus secara efektif. Uji klinis fase 3 acak tersamar terkontrol plasebo pada pasien COVID-19 telah dimulai di China. Studi ini membandingkan remdesivir dosis awal 200 mg diteruskan dosis 100 mg pada 9 hari dan terapi rutin (grup intervensi) dengan plasebo dosis sama dan terapi rutin (grup kontrol). Uji klinis ini diharapkan selesai pada April 2020.<sup>89</sup> Obat ini juga masuk dalam uji klinis SOLIDARITY.<sup>11</sup>

Cara kerja obat remdesivir bakal menghambat replikasi virus melalui penghentian dini transkrip RNA dan mengandalkan aktivitas *in vitro* untuk melawan SARS COV2,, selain itu remdesvir juga mengandalkan aktivitas *in vivo* terhadap virus

corona beta, untuk membunuh virus corona SARS COC 2 mesti diberikan secara intravena.

### **Terapi Oksigen**

Pastikan patensi jalan napas sebelum memberikan oksigen. Indikasi oksigen adalah distress pernapasan atau syok dengan desaturase, target kadar saturasi oksigen >94%. Oksigen dimulai dari 5 liter per menit dan dapat ditingkatkan secara perlahan sampai mencapai target. Pada kondisi kritis, boleh langsung digunakan *nonbreathing mask*.

### **Plasma Konvalesen**

Plasma dari pasien yang telah sembuh COVID-19 diduga memiliki efek terapeutik karena memiliki antibodi terhadap SARS-CoV-2. Shen C, dkk. melaporkan lima serial kasus pasien COVID-19 kritis yang mendapatkan terapi plasma ini. Seluruh pasien mengalami perbaikan klinis, tiga diantaranya telah dipulangkan. Walaupun studi masih skala kecil dan tanpa control. plasma konvalesen telah disetujui FDA untuk terapi COVID-19 yang kritis. Donor plasma harus sudah bebas gejala selama 14 hari, negatif pada tes deteksi SARS-CoV-2, dan tidak ada kontraindikasi donor darah.<sup>12</sup>

Pada kasus COVID-19 terganggu oleh karena virus melekat pada porfirin. Ion FE dilepaskan dari heme mengambang bebas melalui darah. ion FE jenis ini sangat reaktif dan menyebabkan kerusakan oksidatif., sehingga transfusi plasma darah dibutuhkan agar mengganti kerusakan plasma karena Covid-19 dianggap sebagai radikal bebas didalam darah dan beredar dalam tubuh yang dapat menyebabkan terjadinya hipoksemia  
<http://ojs3.unpatti.ac.id/index.php/moluccamed>

## Kesimpulan

Mengingat kembali bahwa Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah menyatakan COVID-19 sebagai Public Health Emergency of International Concern (PHEIC), ini memandang COVID-19 sebagai ancaman global dunia.<sup>6</sup> Namun, belum ada obat terapeutik khusus untuk penyakit menular ini. Saat ini belum tersedia rekomendasi tata laksana khusus pada pasien termasuk antivirus ataupun Vaksinnya dan masih dalam penelitian dan Pengembangan berkelanjutan.

Akan tetapi, menurut dari hasil review artikel yang dilakukan sejauh ini terapi yang cukup efektif sebagai terapi penanganan covid 19 adalah terapi menggunakan Favipiravir. Faviparavir merupakan obat baru golongan

inhibitor *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) yang dapat menghambat aktivitas polimerasi RNA. Hasil penelitian sementara di China menunjukkan bahwa favipiravir lebih poten dibandingkan LPV/r dan tidak terdapat perbedaan signifikan reaksi efek samping dan juga lebih baik dalam perbaikan gambaran CT scan.

Meskipun demikian COVID-19 adalah penyakit baru yang telah menjadi pandemi. Penyakit ini harus diwaspadai karena penularan yang relatif cepat, memiliki tingkat mortalitas yang tidak dapat diabaikan, dan belum adanya terapi definitif. Masih banyak *knowledge gap* dalam bidang ini sehingga diperlukan studi-studi lebih lanjut

## Referensi

1. Li, H. *et al.* (2020) 'Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective', *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier B.V., 2019(xxxx), p. 105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.
2. Lippi, G. and Henry, B. M. (2020) 'Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)', *Respiratory Medicine*. Elsevier Ltd, (March), p. 105941. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105941.
3. Laurie, N. (2020) 'New engla nd journal', *Developing*, (covid 19), pp. 1–5.
4. Wu, D. *et al.* (2020) 'The SARS-CoV-2 outbreak: what we know', *International Journal of Infectious Diseases*. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.004.
5. Peeri, N. C. *et al.* (2020) 'The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned?', *International Journal of Epidemiology*, pp. 1–10. doi: 10.1093/ije/dyaa033.
6. S.ohrabi, C. *et al.* (2020) 'World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19)', *International Journal of Surgery*. Elsevier, 76(February), pp. 71–76. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.02.034
7. Phasuphan, W., Praphairaksit, N. and Imyim, A. (2019) 'Jo u rn Pr f', *Journal of Molecular Liquids*. Elsevier Inc, p. 111554. doi: 10.1016/j.molliq.2019.111554.
8. Sahraei, Z. *et al.* (2020) 'Aminoquinolines Against

- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine', *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier B.V., 2019(xxxx), p. 105945. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105945.
9. Devaux, C. A. *et al.* (2020) 'New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?', *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier B.V., (xxxx), p. 105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
  10. Rossignol, J. F. (2016) 'Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus', *Journal of Infection and Public Health*, 9(3), pp. 227–230. doi: 10.1016/j.jiph.2016.04.001.
  11. Amirian, E. S. and Levy, J. K. (2020) 'Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses', *One Health*. Elsevier, 9(March), p. 100128. doi: 10.1016/j.onehlt.2020.100128.
  12. At, S. (2020) 'Covid-19 had us all fooled , but now we might have nally found its secret .', pp. 1–6.
  13. Bennardo, F., Buffone, C. and Giudice, A. (2020) 'New therapeutic opportunities for COVID-19 patients with Tocilizumab: Possible correlation of interleukin-6 receptor inhibitors with osteonecrosis of the jaws', *Oral Oncology*. Elsevier, 127(xxxx), p. 104659. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104659.
  14. Caso, F. *et al.* (2020) 'Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects?', *Autoimmunity Reviews*, (March), p. 102524. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102524.
  15. Cheng, C. *et al.* (2020) 'Lopinavir/ritonavir did not shorten the duration of SARS CoV-2 shedding in patients with mild pneumonia in Taiwan', *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. Taiwan Society of Microbiology. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.032.
  16. Litman, G. W. (2004) 'Seminars in Immunology: Introduction', *Seminars in Immunology*. Elsevier, 16(4), p. 213. doi: 10.1016/j.smim.2004.08.006.
  17. Park, T. *et al.* (2020) 'Spike protein binding prediction with neutralizing antibodies of SARS-CoV-2', *bioRxiv*, p. 2020.02.22.951178. doi: 10.1101/2020.02.22.951178
  18. Rothan, H. A. and Byrareddy, S. N. (2020) 'The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak', *Journal of Autoimmunity*. Elsevier, (February), p. 102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.10243
  19. Mg →Tian, X. *et al.* (2020) 'Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody', *Emerging Microbes and Infections*, 9(1), pp. 382–385. doi: 10.1080/22221751.2020.1729069.
  20. Wang, L. *et al.* (2020) 'Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up', *Journal of Infection*. Elsevier Ltd. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.019>.
  21. Wu, Y. C., Chen, C. S. and Chan, Y. J. (2020) 'The outbreak of COVID-19: An overview', *Journal of the Chinese Medical Association*, 83(3), pp. 217–220. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000027