
**PROFIL EFEK SAMPING OBAT ANTIVIRAL PADA PASIEN COVID DI
RUMAH SAKIT X BALI PERIODE TAHUN 2020**

*(Profile of Antiviral Side Effect in Covid-19 Patients in Profit Hospital X Bali
2020)*

Fransiska Rosari Dewi^{*}, I Putu Yuda Pratama^{}**

^{*)**}Institut Teknologi dan Kesehatan, Bali-Indonesia

Email : dewidee8676@yahoo.co.id

ABSTRAK

Latar Belakang : *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* menjadi pandemi sejak awal tahun 2020 di seluruh dunia termasuk Indonesia. Penularan terjadi antara manusia ke manusia melalui droplet yang keluar saat batuk atau bersin serta melalui sentuhan dengan benda mati. Penelitian terkait obat-obatan dalam menangani pasien Covid-19 terus berlanjut hingga saat ini. Adanya obat baru tersebut tentunya tidak hanya efektifitas yang dicari melainkan aspek keamanan perlu dipertimbangkan oleh karena itu kita dituntut untuk lebih mengetahui lebih banyak efek samping dari obat. Maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran dan frekuensi efek samping antiviral pada penderita Covid-19.

Metode : Penelitian bersifat *cross-sectional retrospektif* dengan mengambil data dari rekam medis pasien covid-19 dewasa di Rumah Sakit X Bali, Indonesia, pada periode tahun 2020. Data selanjutnya dilakukan penghitungan skor algoritma Naranjo yang dicocokkan dengan skala potensi efek samping. Data yang diambil adalah jenis antiviral, profil pasien Covid-19, efek samping yang muncul, serta LOS pasien COVID-19.

Hasil : Terdapat 3 macam antiviral yang digunakan selama tahun 2020 yaitu hidroklorokuin, Oseltamivir dan favipiravir. Efek samping kemungkinan besar rasa tidak nyaman di perut (*probable*) pada Hidroksiklorokuin, Oseltamivir, Favipiravir berturut-turut ; 34%, 37% dan 25%. ESO mual pada Hidroksiklorokuin, Oseltamivir, Favipiravir berturut-turut ; 23%, 22%, 17%. Efek samping *possible* (skala Naranjo 4) pusing dan tidak nafsu makan. ESO pusing pada Hidroksiklorokuin, Oseltamivir, Favipiravir berturut-turut ; 8%, 13%, 17% sedangkan ESO tidak adanya nafsu makan Hidroksiklorokuin, Oseltamivir, Favipiravir berturut-turut ; 12%, 15%, 8%. Skala Naranjo 0 (*doubtful*) berupa kulit berisik (*Xerosis cutis*) yaitu pada obat favipiravir.

Kesimpulan ; Penggunaan antivirus dapat menimbulkan berbagai macam efek samping akan tetapi tidak ditemukan efek samping pada pasien covid-19 yang fatal pada penelitian ini.

Kata Kunci : Efek samping, antiviral, covid-19

ABSTRACT

Background : *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)* broke into a pandemic since the beginning of 2020 all over the world, including Indonesia. Transmission occurs between humans through droplets coming out by coughing, sneezing, and through contact with inanimate objects. Research related to drugs in dealing with Covid-19 patients continues to this day. The existence of the new drug is not only sought for effectiveness, but also the safety aspect of the drug. Therefore, we are required to know more about the efficacy and

side effects of the drug. The purpose of this study is to determine the description and the frequency of antiviral side effects in patients with Covid-19.

Method: This is a retrospective cross-sectional study by obtaining data from the medical records of adult Covid-19 patients at X Hospital Bali, Indonesia, in the period of 2020. The calculation of the total score and the Naranjo Algorithm matched to the scale of the potential side effects Naranjo. The data taken are the type of antiviral, Covid-19 patients' profile, side effects that occurred on patients, and the Covid-19 patients' LOS.

Result : There are three kinds of antiviral have been used in 2020 ; Hydroxychloroquen, Oseltamivir and Favipiravir. In the research found a probable side effect as discomfort in the stomach (probable) namely Hydroxychloroquen, Oseltamivir, Favipiravir respectively; 34%, 37%, and 25%. Side effect as nausea namely Hydroxychloroquen, Oseltamivir, Favipiravir respectively; 23%, 22%, 17%. Possible side effect (Naranjo Scale) as dizzy loss of appetite namely Hydroxychloroquen, Oseltamivir, Favipiravir, and as loss of appetite namely Hydroxychloroquen, Oseltamivir, Favipiravir namely ; 12%, 15%, 8%. Doubtful effect (Naranjo scale) as xerotic cutis only happened in used of favipiravir (1 patient).

Conclusion: None of fatal side effect found in this research for those antivirus.

Keyword : side effect, covid-19

LATAR BELAKANG

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) adalah strain baru dari coronavirus yang menyebabkan infeksi akut pernafasan yang dikenal dengan penyakit coronavirus 2019 (COVID-19).¹ SARS-CoV-2 adalah single-strand RNA virus yang dimiliki oleh genus virus *Betacoronavirus* dengan ~79% persamaan dengan SARS-CoV, and ~50% persamaan dengan Middle East syndrome pernapasan corona virus (MERS-CoV).¹ Virus pertama kali ditemukan pada Desember 2019 di Wuhan China, dan pada Maret 11, 2020 World Health Organization (WHO)mentakan COVID-19 sebagai pandemic (Lai CC *et al*, 2020 ; WHO, 2020). Manifestasi klinis COVID-19 sangat beragam; kebanyakan berupa gangguan gejala sedang dan *self-limiting* (81%), tapi sedikit pasien (5%) yang umumnya dengan sistem daya tahan tubuh menurun , contohnya pada orang lanjut usia, memiliki beberapa penyakit penyerta akan berubah menjadi *severe* pneumonia, kerusakan multiorgan hingga kematian.³ Pengobatan untuk coronavirus sampai saat ini belum ada terapi yang spesifik. Beberapa obat dengan indikasi lain sebelumnya telah digunakan untuk pengobatan COVID-19, atau obat baru yang dikembangkan juga dalam tahap trial di beberapa negara. Efektifitas dan keamanan dari beberapa obat tersebut masih berupa tahap preliminary pada pasien-pasien dalam jumlah tertentu, dan beberapa dirancang sebagai design penelitian *open-label* dan *non-randomized*. Terdapat empat pengelompokan COVID-19 berdasarkan beratnya kasus untuk mempermudah dalam pemberian tatalaksana terapi antara lain tanpa gejala, gejala ringan atau

tidak berkomplikasi, gejala sedang atau moderat, gejala berat atau pneumonia berat. Pada kasus tanpa gejala terapi pengobatan yang diberikan adalah vitamin C yang diberikan dengan frekuensi tiga kali sehari selama 14 hari. Pada gejala ringan diberikan terapi pengobatan untuk gejala simptomatis berupa parasetamol, vitamin C (3 x 1 tablet selama 14 hari) klorokuin fosfat (2 x 500 mg selama 5 hari atau hidroksiklorokuin 1 x 400 mg selama 5 hari), azitromisin (1 x 500 mg untuk 3 hari) serta apabila diperlukan diberikan antivirus yaitu oseltamivir (2 x 75 mg atau favipiravir 2 x 600 mg selama 5 hari (BPOM, 2020).

Pada gejala sedang diberikan terapi pengobatan untuk gejala simptomatis berupa parasetamol, vitamin C (diberikan secara IV selama perawatan) klorokuin fosfat (2 x 500 mg selama 5 hari atau hidroksiklorokuin 1 x 400 mg selama 5 hari), Azitromisin (1 x 500 mg untuk 3 hari) serta apabila diperlukan diberikan antivirus yaitu oseltamivir (2 x 75 mg atau favipiravir 2 x 1600 mg hari pertama dilanjutkan dengan 2 x 600 mg pada hari ke dua hingga lima. Pada gejala berat diberikan terapi pengobatan suportif dan pengobatan komorbid yang ada, vitamin C (diberikan secara IV selama perawatan) klorokuin fosfat (2 x 500 mg selama 3 hari dilanjutkan 2 x 250 mg mg pada hari keempat hingga kesepuluh atau hidroksiklorokuin 1 x 400 mg selama 5 hari), azitromisin (1 x 500 mg untuk 3 hari) serta apabila diperlukan diberikan antivirus yaitu oseltamivir (2 x 75 mg atau favipiravir 2 x 1600 mg hari pertama dilanjutkan dengan 2 x 600 mg pada hari ke dua hingga lima (BPOM, 2020).

Adanya obat baru tersebut tentunya

tidak hanya efektifitas yang dicari melainkan aspek keamanan perlu dipertimbangkan oleh karena itu kita dituntut untuk lebih mengetahui lebih banyak mengenai farmakodinamik dan farmakokinetik dari obat. Selain efek yang diharapkan pada saat pemberian obat kepada pasien, dapat pula terjadi reaksi yang tidak diinginkan, dengan kata lain *adverse drug reaction* (ADR). *Adverse drug reaction* dapat timbul dari yang paling ringan hingga dapat menjadi sangat berat yang dapat menimbulkan kematian (Wu *et al*, 2020 ; Gruchalla R, 2003). *Adverse drug reaction* yang terjadi dapat memperburuk penyakit dasar yang akan diobati, menambah permasalahan baru dan bahkan kematian. Keracunan dan syok anafilaktik merupakan contoh ADR yang berat yang dapat menyebabkan kematian, sedangkan sebagai contoh yang ringan adalah rasa gatal dan mengantuk. Jenis ADR sangatlah banyak, dari yang dapat diperkirakan akan timbul sampai yang tidak kita perkirakan yang potensial membahayakan keselamatan jiwa pasien (Gruchalla R, 2000) Karena hal ini cukup sering didapatkan di klinik, amatlah penting artinya bagi kita untuk mengetahui penatalaksanaan serta pencegahan apabila terdapat reaksi akibat ADR. Melihat beberapa fenomena diatas terkait beberapa efek samping yang muncul dari penggunaan suatu obat, apalagi obat tersebut digunakan sebagai terapi COVID-19 yang digunakan di Indonesia maka dari itu peneliti tertarik untuk mengetahui berapa angka kejadian efek samping yang muncul dari penggunaan antiviral pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit X Bali.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari – Maret 2021 di RS X Bali termasuk dengan menggunakan rancangan penelitian *cross-sectional* yang bersifat retrospektif. Pada penelitian ini menggunakan jenis observational deskriptif karena hanya ingin memperoleh informasi mengenai gambaran atau deskripsi tentang karakteristik objek penelitian tanpa dilakukan suatu pengujian dan penafsiran.

Populasi, Sampel, Sampling

Populasi pada penelitian ini yaitu semua pasien yang terkonfirmasi covid-19 periode tahun 2020. Sampel merupakan semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi pada

penelitian ini yaitu pasien terkonfirmasi covid-19 yang dirawat di RS Siloam dengan gejala sedang-berat, Pasien yang menerima terapi menggunakan antivirus (Hidroksiklorokuin, Oseltamivir dan Favipiravir) sedangkan untuk kriteria eksklusi yaitu semua pasien yang pulang paksa ataupun dirujuk ke RS lain.

Pengumpulan Data

Variabel yang diambil untuk penelitian ini adalah karakteristik pasien (jenis kelamin dan usia), obat antiviral yang digunakan, efek samping yang muncul terkait penggunaan antiviral, *clinical outcome* pasien COVID-19, serta *Length of Stay* (LOS) pasien terkonfirmasi COVID-19. Analisa data lalu dilakukan secara deskriptif dengan menghitung jumlah dan persentase.

Analisis Data

Instrumen penelitian menggunakan formulir Algoritme Naranjo dan lembar pengumpulan data. Peneliti membaca rekam medis pasien yang menggunakan obat antivirus dan memberikan poin sesuai dengan Algoritma Naranjo. Setiap poin pada pertanyaan akan dijumlahkan dan dilakukan pencocokan dengan Skala Algoritme Naranjo yaitu skor 0 (*Doubtful*) yang berarti bukan merupakan efek samping, 1-4 (*Possible*) mungkin merupakan efek samping, 5-8 (*Probable*) kemungkinan besar terjadi efek samping dari obat yang dicurigai dan ≥ 9 (*Definite*) pasti terjadi kejadian efek samping.

Etika Penelitian

Pelaksanaan penelitian ini memperhatikan etik yang berlaku di rumah sakit tersebut. Pengambilan data rekam medis pasien dilakukan setelah mendapatkan izin dari Komite Etik RS X Bali No 397/PT.SIH/MED-SHBL/XII/2020.

HASIL

Tabel 1. Jenis Kelamin Pasien Covid

Jenis Kelamin	Jumlah	Persentase (%)
Laki-laki	238	64%
Perempuan	132	36%
Total	470	100%

Tabel 2. Umur Pasien Covid

Usia	Jumlah	Persentase (%)
0-5 tahun	10	2,7%
6-11 tahun	1	0,27%
12-16 tahun	1	0,27%
17-25 tahun	15	4,05%
26-35 tahun	72	19,45%
36-45 tahun	62	16,75%
46-55 tahun	78	21,08%
56-65 tahun	79	21,35%
66-75 tahun	36	9,73%
76-86 tahun	15	4,05%
86-95 tahun	1	0,27%

Tabel 3. Profil Sociodemografi Terhadap Lama Perawatan Pasien Covid-19

Indikator	Lama	Perawatan	Total	Sig. (P-Value)
	< 14 hari n (%)	>14 hari n (%)		
Jenis Kelamin				
Pria	186 (95%)	10 (5%)	196	0.586
Wanita	113 (95%)	6 (5%)	119	
Umur				
1-18 tahun	11 (99%)	1 (1%)	12	0.082
19-38 tahun	97 (99%)	1 (1%)	98	
39-58 tahun	135 (94%)	9 (6%)	144	
59-78 tahun	70 (90%)	8 (10%)	78	
79-93 tahun	7 (100%)	0 (0%)	7	
Chi-Square Test				

Tabel 4. Profil Sociodemografi Terhadap Clinical Outcome Pasien Covid-19

Indikator	Clinical	Outcome	Total	Sig. (P-Value)
	Sembuh n (%)	Meninggal n (%)		
Gender				
Pria	238 (95%)	28 (5%)	266	0.303
Wanita	132	8 (6%)	140	
Umur				
1-18 tahun	13 (100%)	0	13	0.000
19-38 tahun	92 (98%)	2 (2%)	94	
39-58 tahun	132 (92%)	23 (26%)	155	
59-78 tahun	65 (74%)	2 (25%)	67	
79-93 tahun	6 (75%)	0	6	

Tabel 5. Profil Efek Jenis Antiviral terhadap Lama Perawatan

Jenis Antiviral	Lama	Perawatan	Total
	< 14 hari n (%)	>14 hari n (%)	
Hidrosi-klorokuin 200 mg (Hyloquen®)	86 (92%)	7 (8%)	93
Oseltamivir 200 mg (Tamiflu®)	56 (95%)	3 (5%)	59
Favipiravir 200 mg (Avigan®)	27 (100%)	0	27

Tabel 6. Profil Efektivitas Jenis Antivirus Terhadap Clinical Outcome Pasien covid-19

Jenis Anti-viral	Clinical	Out-com	To-tal
	Sembuh n (%)	Men ing g a l n (%)	
Hidroksi- klorokuin 200 mg (Hyloquen [®])	93 (100%)	0 (0%)	93
Oseltamivir 200 mg (Tamiflu [®])	59 (92%)	5 (8%)	64
Favipiravir 200 mg (Avigan [®])	27 (87%)	4 (13 %)	31

Tabel 7. Profil Efek Samping Obat Antivirus

Jenis Efek Samping Obat	Hidroksi- klorokuin 200 mg (%)	Oselta- mivir 150 mg (%)	Favipi- ravir 200 mg (%)	Skor Na- ranj o
Rasa Tidak Nyaman di Perut	34%	37 %	25%	6
Mual	23%	22 %	17%	6
Pusing	8 %	13%	17%	4
Tidak Nap-su maka n	12%	15 %	8%	4
In-somn ia	-	-	25%	0
Kulit ber-sisik	-	-	8%	0
Tidak ada Kelu-han	23%	13%	-	

PEMBAHASAN

Pasien terdiagnosa COVID-19 di Rumah Sakit Siloam Bali dari bulan Januari 2020-Desember 2020 tercatat sebanyak 370 pasien yang menjalani rawat inap, dan yang masuk kriteria inklusi-eksklusi penelitian ESO terkait antivirus sebanyak 347 pasien. Hal ini dikarenakan terdapat 23 pasien yang mendapatkan *outcome* pulang paksa atau dirujuk ke RS lain dengan alasan tertentu.

Hasil pengamatan pada penelitian ini menunjukkan angka kejadian pasien yang terkonfirmasi COVID-19 banyak diderita oleh pria dibandingkan dengan wanita (Tabel 1). Sebuah studi karakteristik klinis dari Tiongkok menemukan bahwa 58% dari pasien adalah laki-laki (Guan *et al* 2020). Penjelasan awal untuk kesenjangan gender meliputi: pria membawa beban lebih besar terkait penyakit kronis (misalnya stroke, sebagian besar penyakit jantung, sebagian besar kanker, dan diabetes), yang merupakan faktor risiko kematian pada pasien yang terinfeksi COVID-19; selain itu pria memiliki kebiasaan yang kurang sehat daripada wanita dalam gaya hidup. Pria menunjukkan prevalensi faktor risiko yang lebih tinggi seperti merokok, dll; dan, sistem kekebalan pria dan wanita bekerja dengan cara yang sedikit berbeda, dan perempuan memiliki respons kekebalan yang lebih kuat.

European Heart Journal Konsentrasi *Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)* plasma lebih tinggi pada pria daripada wanita, kemungkinan mencerminkan ekspresi jaringan yang lebih tinggi dari reseptor ini untuk infeksi coronavirus SARS. ACE2 dapat ditemui dalam beberapa organ termasuk paru-paru. Ini bisa menjelaskan mengapa pria mungkin lebih rentan terhadap infeksi dari SARS-CoV-2 (Samaa *et al*, 2020). ACE2 adalah reseptor pada permukaan sel yang berikatan dengan coronavirus baru dan memungkinkannya untuk masuk dan menginfeksi sel (Reuter, 2020). Kebiasaan merokok berkaitan dengan peningkatan ekspresi ACE2 (reseptor SARS-CoV-2), sehingga hal ini salah satu penyebab angka kejadian covid pada pasien pria lebih tinggi dibandingkan pasien wanita. Hal ini didukung oleh teori bahwa lansia berjenis kelamin laki-laki lebih beresiko tinggi terinfeksi COVID-19 dan mengalami perburukan kondisi ketika memiliki penyakit penyerta disebabkan karena pria cenderung memiliki lebih banyak kebiasaan buruk dari pada wanita (seperti

merokok, minum minuman keras, dan lebih banyak penyakit yang mendasari), yang juga menjadi alasan mengapa pria dengan COVID-19 lebih berpotensi meninggal (Qin C *et al.*, 2020) (Tabel 4).

Data tersebut diperkuat lagi oleh beberapa kasus di berbagai negara seperti China konfirmasi kasus pada perempuan yakni hanya sebesar 48% dari konfirmasi kasus 55.924. Adapun di Indonesia tercatat 47% konfirmasi pasien perempuan dari konfirmasi total kasus 47.896 (UN Women, 2020)

Berdasarkan klasifikasi tingkat keparahan, pasien pria cenderung mengalami gejala simptomatis dan gejala berat dibandingkan dengan pasien wanita (Karlberg *et al.*, 2004). Perbedaan jenis kelamin merupakan salah satu alasan terjadinya tingkatan kasus covid-19 dari tingkat keparahan hingga kematian (Wei X *et al.*, 2020). Kromosom X diketahui membawa sejumlah besar gen kekebalan tubuh di tubuh manusia (Klein and Flanagan, 2016). Pada wanita yang dikenali dengan kromosom XX membawa lebih besar gen imunitas dibandingkan dengan gen kromosom pada pria (XY). Hal ini menyebabkan reaksi imunitas pada kromosom wanita dapat memperpanjang respon imun terhadap infeksi dan respon imun spesifik (respon imun *innate* dan *adaptive*) (Klein and Flanagan, 2016). Selain itu juga hormon oestrogen yang terdapat pada wanita dapat menekan fase eskalasi pada respon imun peningkatan pelepasan *cytokine*, sehingga badai *cytokine*, dimana badai *cytokine* inilah yang berperan pada keparahan pasien COVID-19 (Taghizadeh-Hesary, 2020)

Pada tabel 3, lama perawatan dan jenis kelamin didapatkan nilai sig.P > 0.05, yang berarti bahwa tidak ada hubungan antara jenis kelamin pasien COVID-19 dan lama perawatan. Data yang tersaji tidak melibatkan pasien yang rujuk ke RS rujukan ataupun pasien yang dinyatakan meninggal dunia. Penelitian terkait hubungan jenis kelamin dan lama perawatan terkait pasien COVID-19 masih sedikit, sehingga dibutuhkan data yang lebih banyak. Rata-rata lama hari perawatan di beberapa penelitian di Cina yaitu 10 -13 hari (Guan, W *et al.*, 2020). Meskipun demikian lama perawatan pasien COVID-19 dipengaruhi oleh berbagai macam faktor antara lain ; waktu terpapar virus COVID-19, jumlah *load* virus yang masuk ke tubuh, waktu onset masuk ke rumah sakit dan berbagai

faktor yang mempengaruhi keadaan spesifik di suatu negara tersebut (Thai, P *et al.*, 2020)

Berdasarkan hasil penelitian *length of stay* (gambar 3), pasien menjalani rawat inap dalam rentang waktu 9-14 hari. Perjalanan penyakit dimulai dengan masa inkubasi yang lamanya sekitar 3-14 hari (median 5 hari). Penelusuran rekam medis pasien COVID-19 gejala paling umum COVID-19 adalah demam, batuk kering, dan badan lemas. Keluhan lain yang dialami pasien antara lain sesak nafas, sakit tenggorokan, pilek, nafsu makan berkurang, diare, hingga berkurangnya sensasi penciuman dan perasa. Pada masa inilah leukosit dan limfosit masih normal atau sedikit menurun dan pasien tidak bergejala. Pada fase berikutnya (gejala awal), virus menyebar melalui aliran darah, diduga terutama pada jaringan yang mengekspresi ACE2 seperti paru-paru, saluran cerna dan jantung. Gejala pada fase ini umumnya ringan. Serangan kedua terjadi empat hingga tujuh hari setelah timbul gejala awal. Pada saat ini pasien masih demam dan mulai sesak, lesi di paru memburuk, limfosit menurun. Penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika tidak teratasi, fase selanjutnya inflamasi makin tak terkontrol, terjadi badai *cytokine* yang mengakibatkan ARDS, sepsis, dan komplikasi lainnya (Huang, C *et al.*, 2020 ; Guan WJ *et al.*, 2020 ; Chen J *et al.*, 2020 ; Wang D, *et al.*, 2020). Oleh karena itu, pasien yang memutuskan untuk menjalani isolasi mandiri dihimbau untuk segera melaporkan kondisinya jika terjadi perburukan.

Berdasarkan data terdapat LOS < 7 hari, pasien yang perawatan < 7 hari adalah pasien yang memilih untuk isolasi mandiri dirumah atau pasien yang tidak mengalami gejala sedang atau parah, dan dilanjutkan untuk rawat jalan pada saat selesai menjalani isolasi mandiri 14 hari. Pasien yang meninggal dan rujuk tidak dimasukkan dalam grafik LOS.

Pada pasien tersebut diatas didapatkan peningkatan sel T CD38+HLA-DR+ (sel T teraktivasi), terutama sel T CD8 pada hari ke 7 -9. Selain itu didapatkan peningkatan an body secreting cells (ASCs) dan sel T helper folikuler di darah pada hari ke-7, tiga hari sebelum resolusi gejala. Peningkatan IgM/IgG SARS-CoV-2 secara progresif juga ditemukan dari hari ke-7 hingga hari ke-20. Perubahan imunologi tersebut bertahan hingga 7 hari setelah gejala beresolusi. Ditemukan pula penurunan monosit CD16+CD14+

dibandingkan kontrol sehat. Sel natural killer (NK) HLA-DR+CD3-CD56+ yang terak vasi dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1; CCL2) juga ditemukan menurun, namun kadarnya sama dengan kontrol sehat. Pada pasien dengan manifestasi COVID-19 yang tidak berat ini tidak ditemukan peningkatan kemokin dan sitokin proin amasi, meskipun pada saat bergejala (Chai H, 2020).

Pada kondisi pasien berat (>14 hari) Penelitian di Cina mendapatkan hitung limfosit yang lebih rendah, leukosit dan rasio neutro l-limfosit yang lebih nggi, serta persentase monosit, eosinofil, dan basofil yang lebih rendah pada kasus COVID-19 yang berat. Sitokin proin amasi yaitu TNF- α , IL-1 dan IL-6 serta IL-8 dan penanda infeksi sepe prokalsitonin, ferri n dan C-reactive protein juga didapatkan lebih nggi pada kasus dengan klinis berat. Sel T helper, T supresor, dan T regulator ditemukan menurun pada pasien COVID-19 dengan kadar T helper dan T regulator yang lebih rendah pada kasus berat (Qin C, et al, 2020). Laporan kasus lain pada pasien COVID-19 dengan ARDS juga menunjukkan penurunan limfosit T CD4 dan CD8. Limfosit CD4 dan CD8 tersebut berada dalam status hiperaktivasi yang ditandai dengan tingginya proporsi fraksi HLA-DR+CD38+. Limfosit T CD8 didapatkan mengandung granula sitotoksik dalam konsentrasi nggi (31,6% posi f perforin, 64,2% positif granulin, dan 30,5% positif granulin dan perforin). Selain itu ditemukan pula peningkatan konsentrasi Th17 CCR6+ yang proin amasi (Xu Z et al, 2020). ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) merupakan penyebab utama kematian pada pasien COVID-19. Penyebab terjadinya ARDS pada infeksi SARS-CoV-2 adalah badai *cytokine*, yaitu respons inflamasi sistemik yang tidak terkontrol akibat pelepasan *cytokine* proinflamasi dalam jumlah besar (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10 IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , dan TGF β) serta kemokin dalam jumlah besar (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, dan CXCL10) (Huang C et al, 2019 ; Li X et al, 2020). *Granulocyte-colony stimulating factor*, *interferon- γ -inducible protein 10*, *monocyte chemoattractant protein 1*, dan *macrophage inflammatory protein 1 alpha* juga didapatkan peningkatan. Respons imun yang berlebihan ini dapat menyebabkan kerusakan paru dan fibrosis sehingga terjadi disabilitas fungsional (Wu Z, 2020 ; Li X et al, 2020)

Berdasarkan table 4 diketahui terdapat 238 (95%) pasien pria dengan *clinical outcome* sembuh, sedangkan 132 (94%) pasien wanita lebih sedikit tingkat kesembuhan dibandingkan dengan pasien pria. Adanya nilai sig.P > 0.05 antara pasien pria dan wanita menyatakan bahwa tingkat kesembuhan tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin. Nilai sig.P terkait umur pasien dengan *clinical outcome* bernilai < p (0.000). Hal ini diartikan bahwa terdapat korelasi (hubungan) tingkat kesembuhan dengan umur pasien COVID-19. Semakin meningkat usia pasien maka tingkat kematian yang terjadi akan semakin tinggi.

Terjadinya proses penuaan pada lansia menyebabkan perubahan pada fungsi fisiologis tubuh lansia, hal ini menjadikan lansia populasi yang rentan dengan kondisi kesehatan kronis, penyakit seperti diabetes dan penyakit kardiovaskular atau paru-paru tidak hanya berisiko lebih tinggi terkena penyakit parah tetapi juga meningkatkan risiko kematian jika terjadi perburukan ketika lansia terinfeksi COVID-19 (Sanyaolu, A et al., 2020). Pada penelitian ini tidak dilakukan analisa terkait penyakit penyerta yang di derita oleh pasien lansia yang terkonfirmasi COVID-19. Belum ada data yang cukup untuk menunjukkan apakah orang dengan diabetes dan hipertensi lebih berpotensi untuk terinfeksi COVID-19 dari pada populasi umum, akan tetapi masalah utama yang dihadapi oleh penderita diabetes dan hipertensi adalah masalah hasil akhir yang berpotensi mengalami perburukan kondisi, bukan peluang yang lebih besar untuk tertular virus melainkan kondisi yang akan memperburuk keadaan klinis pasien (Zaki, N et al., 2020).

Tingginya tingkat kematian Coronavirus ini diakibatkan oleh beberapa faktor, yaitu faktor individu dan faktor dari luar individu. Faktor individu meliputi usia. Secara biologis penduduk lansia akan mengalami proses penuaan yang ditandai dengan menurunnya daya tahan fisik. Hal ini dapat menyebabkan tubuh lebih rentan terhadap penyakit tertentu. Separuh lansia Indonesia mengalami keluhan kesehatan dan persentasenya semakin meningkat seiring bertambahnya umur lansia. Indonesia data yang tercatat sebanyak 40% korban meninggal berusia lebih dari 60 tahun. Sementara 56% lainnya terdapat di rentang umur 50-59 tahun (Bramasta, Dandy Bayu., 2020).

Pada Tabel 5 terlihat bahwa jumlah kesembuhan < 14 hari lebih tinggi angka kejadian dengan menggunakan antiviral favipiravir. Nilai tersebut tidak dapat dibandingkan karena sample atau pasien yang menggunakan favipiravir masih sedikit. Hal ini dikarenakan favipiravir (Avigan®) baru tersedia penggunaannya di RS X Bali pada bulan November 2020. Rejimen dosis yang digunakan pada penelitian ini adalah: 1) favipiravir: 1.600 mg dua kali sehari pada hari pertama dilanjutkan 600 mg dua kali sehari mulai hari kedua sampai terapi dihentikan (hari ke-5).

Berdasarkan meta-analisis Shrestha *et al*, 2020 dan Udwadia *et al* 2020 terkait macam antivirus yang digunakan pada pasien COVID-19 *clinical outcome* yang dihasilkan dengan penggunaan favipiravir lebih cepat menunjukkan perbaikan yang significant dibandingkan dengan group pasien yang tidak menggunakan favipiravir.

Hidrosiklorokuin merupakan obat antimalaria yang memiliki efek antivirus dengan mekanisme kerja alkalinisasi fagolisosom yang menghambat tahapan replikasi virus dengan cara berinteraksi dengan reseptor virus dan memiliki efek imunomodulator yang berkontribusi pada respon antiinflamasi. Hidrosiklorokuin efektif mencegah penyebaran coronavirus-SARS dengan menghalangi proses *glycosylase reseptor seluler* menjadi ACE2 (Udwadia *et al* 2020), dan penghambatan pembentukan asam salisilat yang merupakan komponen reseptor SARS-CoV dan orthomyxovirus (Savarino *et al*, 2006). Hal ini berbeda dengan oseltamivir dan favipiravir. Oseltamivir bekerja dengan menghambat pembentukan enzim neuraminidase pada akhir replikasi virus sehingga virus SARS tidak berkembang pada inang yang terinfeksi. Favipiravir bekerja secara intraseluler menghambat pembentukan RNA coronavirus sehingga tidak terjadi invasi pada sel tubuh inang. Oleh karena perbedaan mekanisme kerja antara jenis antiviral tersebut maka lama perawatan pada pasien covid dapat bervariasi. Hidrosiklorokuin dengan hasil paling kecil untuk lama perawatan < 14 hari.

Efek samping yang teramati sepanjang pemakaian hidrosiklorokuin adalah rasa tidak nyaman di perut. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang mengatakan, mayoritas efek samping dari hidrosiklorokuin adalah rasa tidak nyaman di perut (Devaux CA *et al*, 2020 ; Chen J *et al*, 2020 ; Zhonghua Jie *et al*, 2020) (tabel 6). Pada beberapa literature

mengatakan penggunaan hidrosiklorokuin kontraindikasi dengan quinolones, macrolides, ondansetron, dan *antiarrhythmic*, antidepressant, and *antipsychotic* (Zhonghua Jie *et al*, 2020) karena dapat memperpanjang interval gelombang QT yang dapat menyebabkan pasien mengalami bradikardi.

Pernyataan ini agak bertentangan dengan protokol terapi COVID-19 yang didalamnya terdapat levofloxacin infus sebagai terapi antibiotik yang di sarankan oleh PDPI (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia). Oleh karena itu pemilihan pasien yang dapat menggunakan hidrosiklorokuin adalah pasien-pasien dengan kondisi klinis penyakit penyerta (DM, HT dan Heart disease) terkontrol sehingga tidak menimbulkan kemungkinan efek samping yang berat.

Pada penelitian ini juga terdapat pengobatan COVID-19 yang sangat bersifat suportif: antara lain memberikan oksigenasi pada pasien yang hipoksia (kekurangan oksigen), infus cairan dan makanan jika dehidrasi atau tidak bisa makan per oral, vitamin dosis tinggi untuk menguatkan kekebalan tubuh, terapi antivirus dan antibiotika untuk mengatasi infeksi sekunder dari bakteri lain. Pengobatan suportif yang diberikan pada penelitian ini berupa pengobatan yang sesuai dengan gejala pasien antara lain ; antiemetic, antipiretik (paracetamol iv), probiotik tablet, multivitamin intravena (cernevit) dan per oral (vitamin C), kidney protector (acetylsistein infus), obat batuk, dan dengan atau tanpa obat-obatan rutin pasien (owned). Selain itu penderita COVID-19 juga diberikan terapi menggunakan vitamin D serta E untuk meningkatkan imunitas.

Vitamin D dan vitamin E merupakan imunomodulator. Imunomodulator adalah senyawa yang mampu berinteraksi dengan sistem imun sehingga dapat menaikkan (imunostimulator) atau menekan (imunopresan) respon imun. Pengaruh senyawa tertentu untuk menaikkan maupun menekan respon imun dapat tergantung pada, antara lain dosis atau waktu pemberian . Suatu penelitian meta analisis menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang rendah akan beresiko seseorang terkena virus COVID-19 dan dapat memperburuk keadaan klinis jika sudah terinfeksi covid-19 (Ghasemian *et al*, 2020 ; Munshi, R *et al* 2020)

Vitamin D berperan sebagai agen yang menjaga integritas sel epitel sehingga dapat melindungi sel epitel saluran pernafasan atau-

ataupun saluran pencernaan. Saat teraktivasi respon imunitas primer, vitamin D berperan dalam peningkatan imunitas seluler *innate* melalui stimulasi ekspresi peptida antimikroba, seperti cathelicidin dan defensins, mendorong diferensiasi monosit menjadi makrofag dan menurunkan produksi sitokin pro inflamasi. Vitamin D mampu memodulasi respon imun adaptif, dengan menekan fungsi sel T helper type-1 (Th1) (Prima E, 2020 ; Tang Y *et al*, 2020). Penekanan pada sel T inilah (penghasil *pro-inflammatory cytokine*) yang dapat menghambat terjadinya badai *cytokine* yang dapat memperparah penderita COVID-19 (Tang, Y *et al* 2020)

Berbeda halnya dengan vitamin D, vitamin E atau α -tokoferol bekerjasama dengan selenium bertindak melalui jalur anti-oksidan yang berfungsi melindungi membran sel dari patogen yang akan menginfeksi dan menjaga permeabilitas membran. Peran vitamin E saat teraktivasi sistem imunitas primer yang tidak kalah penting yaitu meningkatkan produksi IL-2, mempertahankan dan meningkatkan aktivasi sel NK, dan menurunkan produksi prostaglandin E2 yang secara tidak langsung dapat melindungi fungsional dari sel T (Prima, E., 2020)

Tabel 6 menunjukkan *clinical outcome* pada masing-masing penggunaan antivirus. *Clinical outcome* pada favipiravir memberikan angka kematian tertinggi dari setiap group. Namun, hal ini tidak dapat dibandingkan secara statistik karena jumlah sample pengguna masing-masing antivirus berbeda. Distribusi antivirus yang ada di Indonesia menjadi faktor penting terkait penggunaannya secara klinis pada pasien. Maka dapat dikatakan bahwa penggunaan hidroksiklorokuin merupakan antivirus awal yang disetujui oleh perhimpunan dokter paru, kemudian muncul generasi oseltamivir, dan favipiravir. Sampai saat penelitian ini berakhir, masih diteliti pengembangan obat yang terbaik untuk penanganan COVID-19 di dunia.

Pada hasil penelitian saat ini (tabel 7) menunjukkan group yang menggunakan favipiravir tablet mengalami efek samping lebih kecil dibandingkan dengan group hidroksiklorokuin dan oseltamivir. Total skor efek samping yang didapatkan yaitu 6 (*probable*) dimana kemungkinan besar rasa tidak nyaman di perut merupakan efek samping dari obat yang dicurigai. Data tersebut diperkuat

oleh Khamis *et al* 2020 yang mengatakan penggunaan favipiravir tablet pada pasien terkonfirmasi COVID-19 tidak memiliki efek signifikan yang dapat membahayakan keselamatan pasien, termasuk hiperurisemia, abnormalitas enzim liver atau perpanjangan gelombang QT.

Efek samping terkait rasa tidak nyaman di perut paling tinggi disebabkan oleh antivirus yaitu terjadi pada hidroksiklorokuin (tabel 6). Efek samping ini umumnya terjadi 1-2 hari setelah mengkonsumsi hidroksiklorokuin, akan tetapi gejala klinis yang ditimbulkan oleh COVID-19 salah satunya adalah rasa mual (saat mereka MRS). Oleh karena itu peneliti menilai ESO tidak nyaman di perut beberapa setelah mengkonsumsi antivirus yang dicurigai, bahkan ESO tersebut masih dirasakan setelah pasien akan *discharge* (KRS). Hal tersebut dikarenakan waktu eliminasi dalam tubuh hidroksiklorokuin mencapai 40 hari (Thevaraja I *et al*, 2020 ; Tett SE, 1993 ; Lemitre F *et al*, 2012)

Hal serupa terjadi pada penggunaan antivirus oseltamivir, 37% pasien mengeluhkan tidak nyaman di bagian perut dan menyebabkan pasien merasa kehilangan nafsu makannya. Berbeda dengan hidroksiklorokuin waktu eliminasi yang dibutuhkan oseltamivir lebih singkat yaitu sekitar 12-15 jam (Lemitre F *et al*, 2012 ; Mulla H *et al*, 2013). Oleh karena itu pasien yang menggunakan oseltamivir saat *discharge* (KRS) tidak ditemukan gejala sisa efek samping yang dirasakan seperti halnya pada hidroksiklorokuin.

Pada penelitian ini juga didapatkan efek samping obat favipiravir berupa kulit bersisik (kering) pada satu orang pasien. Kejadian ini mendapatkan skor Naranjo 0 (doubtful), dikarenakan berdasarkan literature yang ada terkait kemungkinan efek samping favipiravir sangat ditemukan adanya masalah terkait kulit bersisik (xerotis cutis). CPPT (catatan perkembangan pasien terintegrasi) pasien tersebut tidak ditemukan assestment berupa eczema ataupun pruritis dari dokter yang bersangkutan dan penanganan masalah kulit pasien tersebut diberikan lotion (psyiogel®) untuk mengatasi kulitnya yang bersisik (kering terkelupas). Keadaan pasien yang demikian dimungkinkan merupakan salah satu manifestasi klinis dari infeksi COVID-19 antara lain ; lesi erythematous, rash dan urticaria (Fatemeh Sameni *et al* , 2020)

Perbedaan efek samping yang dialami pasien dapat disebabkan oleh beberapa faktor,

yaitu usia, obat, adanya penyakit penyerta, dan genetik. Pada pasien geriatrik, kondisi metabolisme tubuh sudah menurun yang disebabkan oleh penurunan fungsi organ 30 - 40%.

Faktor obat yaitu sifat dan potensi obat untuk menimbulkan efek samping seperti pemilihan obat, jangka waktu penggunaan obat, dan adanya interaksi antar obat. Masing-masing obat memiliki mekanisme dan tempat kerja yang berbeda-beda sehingga dapat menimbulkan efek samping yang berbeda (Alomar MJ, 2013). Tidak kalah pentingnya di penelitian ini semua pasien terkonfirmasi COVID-19 menggunakan antibiotik azithromycin dan tau dengan levofloxacin. Kedua antibiotik tersebut diketahui memiliki efek samping juga berupa rasa tidak nyaman di perut, mual bahkan menyebabkan pasien muntah (DIH 26th edition). Sepanjang pengamatan CPPT (catatan perkembangan pasien terintegrasi) pasien COVID-19 tidak ditemukan tertulis adanya efek samping setelah beberapa saat pemberian obat levofloxacin infus maupun azithromycin. Interaksi antar kedua obat tersebut disebutkan dalam beberapa penelitian yaitu perpanjangan gelombang QT (Rao G *et al*, 2014 ; Ray WA *et al* 1989; Ray WA *et al* 2012) akan tetapi hal tersebut tidak terjadi dalam pengamatan penelitian ini.

Efek samping antiviral yang teramati sepanjang penelitian ini merupakan efek samping yang masih bisa ditoleransi oleh pasien terkonfirmasi COVID-19. Salah satu penanganan efek samping yang sering diberikan pada pasien adalah obat-obat simptomatis seperti *antiemetic* (domperidone atau ondansetron), anti analgetik-antipiretik (paracetamol), anti alergi (difenhidramin-dexametason) bahkan *lotion* untuk mengatasi efek samping pada kulit yang terjadi pada salah satu pasien yang menggunakan favipiravir tablet. Data terkait efek samping penggunaan antivirus pada pasien COVID-19 masih perlu pengkajian lebih dalam, sehingga hal tersebut menjadi keterbatasan pada penelitian ini.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan, terdapat hubungan antara *clinical outcome* (kesembuhan pasien) dengan usia pasien, sedangkan jenis sosiodemografi jenis kelamin dan usia tidak mempengaruhi *length*

of stay pasien COVID-19. Hasil pengamatan efek samping dengan algoritma Naranjo terkait penggunaan obat antivirus yang ada di SHDP masuk pada kategori *probable* (skor 5-8) dan *doubtful* (skor 0) untuk efek samping yang telah teridentifikasi berdasarkan kejadian di beberapa negara.

Saran

Perlu adanya penelitian lebih lanjut terkait hubungan efek samping yang ditimbulkan dengan adanya interaksi obat yang dibuktikan oleh hasil laboratorium pemeriksaan kadar obat dalam tubuh pasien yang dicurigai mengalami efek samping akibat penggunaan obat antivirus tersebut.

KEPUSTAKAAN

Alomar MJ. Factors Affecting The Development of Adverse Drug Reactions. Saudi Pharmaceutical Journal. Feb 2013;22:83-94.

BPOM RI. Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Bagi Tenaga Kesehatan. Jakarta: Badan POM RI. 2012

Bramasta, Dandy Bayu. (2020). Update Virus Corona di Dunia 1 April: 854.608 Kasus di 201 Negara, 176.908 Sembuh. Melalui < <https://www.kompas.com/tren/read/2020/04/01/070200365/update-virus-corona-di-dunia-1-april-854608-kasus-di-201-negara-176908>>. Diakses pada 11 Januari 2021.

Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. Lancet Respir Med. 2020; published online March 11. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30117-X

Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. J Infect. 2020; published online March 19. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.004.

Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). J Zhejiang Univ. 2020;49(2):215-9. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03

Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: What to expect for COVID-19?. Int J Anti-

- Antimicrob Agents. 2020;55(5):105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.1059368
- Fatemeh Sameni, Bahareh Hajikhani, Somayeh Yaslianifard, Mehdi Goudarzi, Parviz Owlia, Mohammad Javad Nasiri, Shervin Shokouhi, Mahmood Bakhtiyari, and Masoud Dadashi. COVID-19 and Skin Manifestations: An Overview of Case Reports/Case Series and Meta-Analysis of Prevalence Studies. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 573188. Published online 2020 Oct 29. doi: 10.3389/fmed.2020.573188
- Ghasemian, R; Shamsirian, A; Heydari, K; Malekan, M; M; Akizadeh-Navaei, R; Ebrahimzadeh, M.A.; Jafarpur, H; Syahmirzadi, A.R.; Khodabandeh, M.; Seyfari, B; et al. The Role of Vitamin D in the age of COVID-19; Asystematic and Meta-analysis Along with an Ecological Approach. *medRxiv* 2020. [CrossRet]
- Gruchalla R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111 Suppl 5:48-59.
- Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105 Suppl 6:37-44.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Engl J Med*. 2020; published online February 28. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Guan, W. et al., 2020. *Clinical Characteristic of Coronavirus Disease 2019 in China*. *New England Journal of Medicine*. Hal. NEJMoa2002032. [daring]. Tersedia dalam <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> [Diakses 31 Maret 2021].
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395 (10223):497-506.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395 (10223):497-506.
- Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C (2019). Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. Doi:10.1007/s1206-017-8648-x.
- Karlberg J, Chong DSY, Lai WYY. Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? *Am J Epidemiol* 2004;159:229-31.
- Khamis F, Al Naabi H, Al, Lawati A, Ambusaidi Z, Al Sharji M, Al Barwani U, et al. Randomized Controlled Open Label Trial on the Use Favipiravir combined with Inhaled Interferon beta-1b in Hospitalized Patients with Moderate to Severe Covid-19 Pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020.
- Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016;16:626-38.
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55 (3):105924.
- Lemaitre F, Luyt C, Rouillet-Renoleau F, et al. Impact of Extracorporeal Membrane Oxygenation and Continuous Venovenous Hemodiafiltration on the Pharmacokinetics of Oseltamivir Carboxylate in Critically Ill Patients With Pandemic (H1N1) Influenza. *Ther Drug Monit*. 2012;34:171-175. [PubMed 22354159]
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020; published online March 5. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.001
- Mulla H, Peek GJ, Harvey C, et al. Oseltamivir Pharmacokinetics in Critically Ill Adults Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Anaesth Intensive Care*. 2013;41(1):66-73. [PubMed 23362894]
- Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):185-8. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009

- Munshi, R.; Hussein, M.H.; Toraih, E.A.; Elshazli, R.M.; Jardak, C.; Sultana, N.; Youssef, M.R.; Omar, M.; Attia, A.S.; Fawzy, M.S.; et al. Vitamin D insufficiency as potential culprit in critical COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020. [CrossRet]
- Naranjo, CA, Busto U., Sellers, E.M., Sandoz, P., Ruiz, I., Robert, E.A., et al., A Method For Estimating the Probability of Adverse Drug Reactions, *Clinical Pharmacology and therapeutics.* 1981; 30:2:239-45
- Prima, E. (2020, Mei 14). *Guru Besar UI Bahas Penggunaan Vitamin C, D, dan E untuk Covid-19.* Retrieved from tekno.tempo.co: <https://tekno.tempo.co/read/1342297/guru-besar-ui-bahas-penggunaan-vitamin-c-d-dan-e-untuk-covid-19>. 7 April 2021
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; published online March 12. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; published online March 12. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
- Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med.* 2014;12(2):121-127. doi: 10.1370/afm.1601.[PubMed 24615307]
- Ray WA, Griffin MR. Use of Medicaid data for pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol.* 1989;129(4):837-849.[PubMed 2646920]
- Ray WA, Murray KT, Hall K, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med.* 2012;366(20):1881-1890.[PubMed 22591294]
- Reuter, 2020. Men Have High Levels of Enzyme Key to COVID-19 Infection, Study Finds. [daring]. Tersedia dalam <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-ace2men/men-have-high-levels-of-enzyme-key-to-covid-19-infection-study-findsidUSKBN22MoUA>. [Diakses 1 April 2021].
- Sama, E., Izhah, et al., 2020. Circulating Plasma Concentrations of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Men and Women with Heart Failure and Effects of Renin-Angiotensin Aldosterone Inhibitor. *European Heart Journal.* 41(9).
- Sanyaolu, A., Okorie, C., Marinkovic, A., Patidar, R., Younis, K., Desai, P., Hossain, Z., Padda, I., Mangat, J. and Altaf, M., 2020. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine,* 2(8), pp.1069-1076.
- Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. (2006). New insights into the antiviral effects of Chloroquine. *Lancet Infect Dis.* 6(2):67-69. Doi:10.1016/S1473-3099(06)70361-9
- Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, Rashmi P. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. *Virol J.* 2020; 17(1):141.
- Taghizadeh-Hesary F, Akbari H. The powerful immune system against powerful COVID-19: a hypothesis, 2020.
- Tang, Y.; Liu, J.; Zhang, D.; Xu, Z.; Ji, J.; Wen, C. Cytokine storm in COVID-19; The current evidence and treatment strategies. *Front. Immunol.* 2020, 11, 1708. [CrossRet] [PubMed]
- Tett SE. Clinical pharmacokinetics of slow-acting antirheumatic drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1993;25(5):392-407. doi:10.2165/00003088-199325050-00005[PubMed 7904547].
- Thai, P. Q., Toan, D., Son, D.T., Van, H., Minh, L. X., Toan, N.V., Hoat, L. N., Luong, D. H., Khue, L. N., Khoa, N. T., & Huong, L. T (2020). Factors associated with the duration of hospitalization among COVID-19 patients in Vietnam: A Survival analysis. *Epidemiology and infection,* 148, e114. doi.org/10.1017/S0950268820001259
- The multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020;43(3):185-8. Chinese.
- Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M,

- Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 2020; published online March 16. DOI: 10.1038/s41591-020-0819-2.
- Udwadia ZF, Singh P, Berkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open label, multicentre, phase 3 clinical trial. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases.* 2020;103:62-71.
- UN Women, 2020. COVID-19: Emerging Gender Data and Why It Matters. [daring]. Tersedia dalam <https://data.unwomen.org/resources/covid-19-emerging-gender-data-and-why-it-matters>. [Diakses 10 Maret 2021]
- Vervloet c, Durham s. abc OD ALLERGIES Adverse Reactions to drugs. *BMJ* 1998; 316 :1511-4
- Vincent, M.J., Bergeron, E., Benjannet, S. et al. (2005). Chloroquine is a potent inhibitor of SARS Coronavirus infection and spread. *Virology* 339, 69. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; published online February 7. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- Wang Z, Ji Js, Liu Y, et al. (2020). Survival analysis of hospital length of stay of novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia patients in Sichuan, China. *medRxiv.* DOI : 10.1101/2020.0407.20057299.
- Wei X, Xiao Y-T, Wang J, et al. Sex differences in severity and mortality among patients with COVID-19: evidence from pooled literature analysis and insights from integrated bioinformatic analysis. *arXiv* 2020;200313547.
- World Health Organization Regional Office for Europe. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic [Internet]. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2020 [cited 2020 Mar 26]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; published online February 18. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
- Zaki, N., Alashwal, H., & Ibrahim, S. (2020). Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(5), 1133–1142. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.005>