

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh virus baru yang dikenal dengan SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) (WHO, 2020). SARS-CoV-2 merupakan salah satu kelompok genus betacoronavirus dan subgenus sarbecovirus yang juga merupakan genus virus penyebab *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) (Xu *et al* 2020 ; Zhu *et al* 2020). Penyakit COVID-19 ini sudah menyebar ke seluruh dunia dan diklasifikasikan oleh WHO sebagai pandemi global (Lake, 2020; Rothan dan Byrareddy, 2020). Berdasarkan laporan WHO, secara global per tanggal 22 Desember 2020, jumlah kumulatif kasus positif COVID-19 terdapat lebih dari 75 juta kasus dan 1,6 juta kematian. Sementara di Indonesia, jumlah kumulatif mencapai angka lebih dari 650 ribu kasus dan 19 ribu kasus kematian (WHO, 2020).

Mekanisme transmisi dari SARS-CoV-2 terutama melalui droplet. Biasanya, virus ini paling menular jika pasien menunjukkan gejala. Namun, banyak bukti yang menunjukkan bahwa penularan dari manusia ke manusia dapat terjadi selama masa inkubasi tanpa gejala COVID-19 yang diperkirakan selama 2 - 10 hari (Rothe *et al.*, 2020). Infeksi SARS-CoV-2 dapat bersifat asimtomatik ataupun menyebabkan gejala yang berspektrum luas seperti gejala ringan infeksi saluran pernapasan atas dan sepsis yang dapat mengancam jiwa. Gejala yang umum antara lain demam, batuk atau sesak napas, dan dyspnea. Sebagian besar pasien COVID-19 memiliki gejala ringan sampai sedang, tetapi sekitar 15% dapat berkembang menjadi pneumonia berat dan sekitar 5% menjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), syok septik dan kegagalan multi-organ yang memerlukan perawatan di ICU (*Intensive Care Unit*) (Huang *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020). Perburukan kondisi tersebut dikaitkan dengan fenomena badai sitokin. Badai sitokin adalah kondisi dimana replikasi virus memicu pelepasan sitokin dalam jumlah besar secara abnormal dan rangsangan terkait sistem imun lainnya yang mengakibatkan hiperinflamasi (Xie *et al.*, 2020). Pada pasien COVID-19, terjadi peningkatan sekresi sitokin dan kemokin oleh sel imun *innate* akibat blokade oleh protein *spike* virus. Hal ini mengakibatkan terjadinya lonjakan sitokin proinflamasi dan kemokin

melalui aktivasi makrofag dan limfosit. Lonjakan sitokin proinflamasi ini memicu terjadinya inflamasi hebat pada jaringan paru yang menyebabkan kerusakan paru pada bagian epitel dan endotel (Gennaro *et al.*, 2020). Penyebab lain yang dapat memicu terjadinya peningkatan badai sitokin adalah kondisi stres oksidatif. Stres oksidatif adalah kondisi ketidakseimbangan antara jumlah radikal dengan antioksidan yang ada didalam tubuh. De-Flora *et al* melaporkan bahwa pada pasien COVID-19 terbukti terjadi stres oksidatif (De-Flora *et al.*, 2020). Infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan stres oksidatif baik secara langsung yaitu dengan meningkatkan produksi ROS (Delgado dan Mesta, 2020) dan secara tidak langsung dengan menekan pertahanan antioksidan host yang dimediasi oleh NRF-2 (Olagnier *et al.*, 2020). Stres oksidatif dapat mengaktifkan NF- κ B yang mengaktifasi inflammasome NLRP3. Aktivasi inflammasome memicu pelepasan sitokin-sitokin inflamasi sehingga berkontribusi pada pembentukan badai sitokin (Beltran-Garcia *et al.*, 2020). Menurut Schonrich *et al.*, Peningkatan stres oksidatif berakibat pada kerusakan jaringan lokal dan sistemik serta pembengkakan yang berkontribusi pada gejala klinis penyakit COVID-19 yang parah (Schonrich *et al.*, 2020)

Berkaitan dengan stres oksidatif yang muncul sebagai elemen penting dalam patogenesis COVID-19, antioksidan merupakan agen terapeutik tambahan yang dapat digunakan untuk mengatasi dan mencegah terjadinya stres oksidatif sehingga dapat mencegah keparahan akibat COVID-19. Antioksidan diketahui dapat diberikan untuk terapi gagal napas terutama pada pasien *Acute Lung Injury* (ALI) atau *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan dilaporkan dapat menyebabkan perbaikan laju oksigenasi, peningkatan kadar glutathione, dan respon imun. Selain itu juga dapat mengurangi waktu ventilasi mekanis, durasi perawatan di rumah sakit, angka kematian dan tingkat disfungsi organ ganda pada pasien ALI/ARDS (Soto *et al.*, 2020). Ada beberapa suplemen antioksidan yang memiliki efek pada sitokin inflamasi yang dapat digunakan untuk memperkuat pertahanan tubuh melawan COVID-19 (Samadi *et al.*, 2020). Suplemen Antioksidan terdiri dari Vitamin A, E, C, NAC, Zink, dan lain-lain. Namun, dibandingkan dengan antioksidan lain Vitamin C dan NAC merupakan antioksidan yang paling poten karena dapat menangkal radikal bebas secara langsung dan juga dapat meningkatkan sistem pertahanan antioksidan didalam tubuh sehingga dapat mencegah dan mengatasi terjadinya stres oksidatif (Mehta dan Gowder, 2015; Halliwey 2011). Asam askorbat atau vitamin C merupakan antioksidan poten yang dapat mendukung pertahanan tubuh terhadap infeksi dan melindungi sel tubuh dari infeksi yang disebabkan oleh stres oksidatif (ASHP, 2020). Untuk mencegah kerusakan oksidatif pada

sel, vitamin C direkomendasikan pemberiannya pada dosis 200 – 400 mg perhari untuk orang dewasa. Berdasarkan pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 3, pada pasien dengan kondisi tanpa gejala dan derajat ringan disarankan pemberian vitamin C peroral 500 mg tiap 6-8 jam selama 14 hari atau vitamin C dalam bentuk multivitamin tiap 12 jam selama 30 hari sedangkan untuk pasien derajat sedang dan berat/kritis diberikan vitamin C 200-400 mg IV drips tiap 8 jam (PDPI, 2020). Konsensus Ahli Paru Internasional menyatakan bahwa dosis sedang vitamin C IV dengan nutrisi lain (1,5 g asam askorbat setiap 6 jam dengan 200 mg tiamin IV setiap 12 jam) dapat dianggap sebagai tambahan untuk pengobatan pasien pneumonia akibat COVID-19 (Marik, 2020). Sebuah penelitian di *Shanghai Public Health Center* pada 50 pasien COVID-19 yang diberikan asam askorbat secara IV infus 10 g/hari untuk kasus sedang dan 20g/hari untuk kasus berat selama 7-10 hari, dilaporkan bahwa pasien sembuh total dan lama perawatannya 3-5 hari lebih singkat dibandingkan pasien yang tidak diberikan asam askorbat IV. Selain itu, dilaporkan bahwa tidak ada kematian atau efek samping yang ditimbulkan (Cheng, 2020). Namun, penelitian yang dilakukan oleh Thomas *et al.*, menyebutkan bahwa pemberian vitamin C peroral 8 gram perhari (2-3 kali sehari) dengan zink glukonat 50 mg/hari tidak dapat mengurangi durasi gejala pada pasien COVID-19 (Thomas *et al.*, 2021).

Selain itu, N-asetilsistein (NAC) saat ini juga sedang diteliti lebih lanjut untuk digunakan sebagai terapi COVID-19. NAC adalah antioksidan poten yang dapat menangkal radikal bebas secara langsung dan juga dapat meningkatkan kadar glutathione didalam tubuh. Pada dosis tinggi ≥ 1200 mg per hari NAC bekerja sebagai antioksidan melalui mekanismenya dalam melawan kondisi stres oksidatif (Van Hecke dan Lee, 2020). NAC telah disetujui oleh FDA dan berpotensi meningkatkan strategi terapeutic pada pasien COVID-19. Pemberian NAC secara oral kemungkinan akan mengurangi risiko pengembangan COVID-19. Selain itu, NAC intravena dosis tinggi mungkin diharapkan memainkan peran sebagai antioksidan dalam pengobatan kasus COVID-19 yang berat dan mampu mengendalikan komplikasi yang berlanjut (De-Flora *et al.*, 2020). Dalam sebuah studi kohort, Ibrahim *et al.* menunjukkan bahwa pemberian NAC secara IV (30 g dalam dosis terbagi 3 kali sehari selama 7 hari dan dilanjutkan 600 mg tiap 12 jam selama 2 minggu) dapat meningkatkan kondisi 10 pasien COVID-19 yang bergantung pada respirator, berusia 38-71 tahun, dan mengalami defisiensi G6DP. Pemberian NAC IV pada pasien dapat mengurangi kadar CRP dan ferritin serum serta meningkatkan fungsi paru (Ibrahim *et al.*, 2020). Dalam laporan kasus pasien COVID-19 laki-laki 64 tahun

yang diberikan terapi tambahan NAC secara inhalasi dengan dosis 10-15 g selama 11 hari secara signifikan dapat mengatasi kondisi kritisnya (Liu *et al.*, 2020). Pemberian NAC 600 mg (dua kali sehari) secara oral dapat digunakan untuk mengurangi frekuensi flu, sementara untuk mengatasi pneumonia diberikan dosis 1200 mg (dua kali sehari) atau secara inhalasi. Pemberian NAC secara intravena dengan dosis 100 mg/kg/hari dapat mencegah kejadian ARDS dan 150 mg/kg/hari untuk mencegah *multiple-organ failure* (Shi dan Puyo, 2020).

Berdasarkan penjelasan di atas, antioksidan terutama Vitamin C dan NAC memiliki peran penting sebagai terapi adjuvan pada pasien COVID-19. Beberapa studi telah menunjukkan efektifitas pemberian antioksidan pada pasien COVID-19. Namun, dari penjelasan tersebut, terdapat beberapa perbedaan terkait dosis, rute, dan frekuensi pemberian antioksidan pada pasien COVID-19. Saat ini uji klinis penggunaan antioksidan pada pasien COVID-19 masih terus berlangsung sehingga belum dapat diketahui dengan pasti bagaimana *outcome* terapi yang dihasilkan. Selain itu, banyak terapi berbasis antioksidan yang juga menghasilkan hasil negatif atau hanya menunjukkan manfaat minimal (Firuzi *et al.*, 2012). Seberapa besar dosis antioksidan yang tepat harus diberikan kepada pasien, kapan saat yang tepat pemberian antioksidan dan apakah pemberian dalam jumlah besar tidak mempengaruhi beberapa proses dalam tubuh masih perlu diteliti lebih lanjut. Oleh karena itu, perlu dilakukan studi ini untuk menganalisis penggunaan antioksidan yang meliputi dosis, rute, frekuensi dan lama pemberian antioksidan pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit. Dari penelitian ini dapat diketahui bagaimana pola penggunaan antioksidan pada pasien COVID-19 yang diharapkan dapat bermanfaat sebagai sumber informasi atau evaluasi untuk panduan praktik klinis bagi tenaga kesehatan.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pola penggunaan antioksidan pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengkaji pola penggunaan antioksidan pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengkaji pola penggunaan obat Antioksidan pada pasien COVID-19 yang meliputi jenis, dosis, rute pemberian, dan frekuensi pemberian dikaitkan dengan parameter data klinik, laboratorium, dan kondisi KRS.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai sumber informasi atau referensi untuk *clinical pathway* dan panduan praktik klinis bagi tenaga kesehatan terkait pola penggunaan antioksidan pada pasien COVID-19.