

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus disease-19 (Covid-19) adalah penyakit infeksi pada saluran pernafasan dan disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang merupakan varian *coronavirus* terbaru. Kasus infeksi pneumonia yang dipicu oleh infeksi SARS-CoV-2 pertama kali ditemukan di Wuhan, provinsi Hubei, China pada Desember 2019. Varian SARS-CoV-2 ini dapat menyebabkan gangguan ringan pada sistem pernapasan seperti flu hingga infeksi paru-paru berat seperti MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) dan SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) dengan tingkat mortalitas yang tinggi (WHO, 2020). Virus *corona* termasuk dalam kelompok virus *family coronaviridae* yang dapat menyerang hewan dan manusia. Penyebaran utama virus *corona* melalui percikan air liur (*droplet*) orang yang terinfeksi. Apabila seseorang menyentuh permukaan atau benda yang telah terinfeksi oleh virus dan kemudian menyentuh mulut, hidung, atau matanya sendiri, risiko tertular sangat besar (WHO, 2020). Manifestasi klinis Covid-19 bervariasi dari gejala ringan sampai gejala berat. Tanda dan gejala yang umum yaitu demam, lelah, dan batuk kering, beberapa pasien mengalami hidung tersumbat, pilek, nyeri kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, hilangnya penciuman (anosmia), dan ruam kulit (NIH, 2021). Berdasarkan gejala dan risiko mortalitas yang dialami oleh pasien, penyakit Covid-19 dapat diklasifikasikan menjadi 5 yaitu tanpa gejala, gejala ringan, sedang, berat, dan kritis (WHO, 2022). Infeksi Covid-19 masih terus menjadi masalah kesehatan di dunia.

World Health Organization (WHO) telah menetapkan Covid-19 sebagai pandemi karena tingginya angka kematian dan penyebaran penyakit

yang cepat dan meluas hingga menginfeksi hampir seluruh negara di dunia. Dalam kurun waktu 3 bulan sejak kasus pertama ditemukan di Wuhan, Covid-19 telah menginfeksi 209 negara dan setiap harinya rata-rata 5,798 orang terinfeksi virus ini dengan angka mortalitas mencapai 62,773 kasus (Munir *et al.*, 2020). Dilansir dari situs resmi WHO (2022), hingga 10 Maret 2022 kasus Covid-19 diseluruh dunia telah mencapai 451 juta dan menewaskan lebih dari 6,04 juta jiwa. Di Indonesia, pemerintah secara resmi melaporkan kasus terkonfirmasi Covid-19 pertama sebanyak 2 kasus pada 02 Maret 2020. Hanya dibutuhkan waktu satu minggu, kasus Covid-19 di Indonesia mulai mencapai level 200 kasus baru per hari. Jumlah kasus terus meningkat hingga 1000 kasus perhari memasuki Juni 2020. Hingga Maret 2022 secara kumulatif tercatat angka Covid-19 di Indonesia sebanyak 6.143.431 dengan total kematian sebanyak 156.865 jiwa (Kemenkes RI, 2022). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Mahendra *et al.* (2021) penyakit Covid-19 derajat berat hingga kritis memiliki tingkat mortalitas tertinggi yaitu 54,64% dan sebesar 5% untuk gejala sedang. Kasus Covid-19 akan terus berkembang dan telah mempengaruhi hampir segala aspek kehidupan mulai dari ekonomi, sosial, pendidikan, hingga kesehatan.

Menurut WHO (2021) hingga saat ini belum ada terapi definitif yang disetujui untuk mengobati Covid-19. Pengobatan yang dilakukan sebatas pada pemberian obat-obatan simptomatik sesuai gejala yang muncul dan terapi suportif untuk mendukung pengobatan lain serta meningkatkan daya tahan tubuh. Beberapa langkah yang dipilih untuk mencegah penyebaran penyakit ini adalah dengan memutus mata rantai penyebaran Covid-19 melalui penerapan Perilaku Hidup Bersih dan Sehat (PHBS) antara lain mencuci tangan memakai sabun dengan air mengalir atau menggunakan *hand sanitizer*, mengkonsumsi makanan bergizi seimbang,

istirahat cukup, melakukan pembatasan interaksi fisik dan pembatasan sosial, menerapkan etika batuk dan bersin, serta melakukan isolasi atau karantina (Kemenkes RI, 2020). Strategi pengobatan pada pasien Covid-19 adalah menghambat perjalanan penyakit dengan landasan patogenesis dan patofisiologi yang terjadi (*hypothetical*) dan didasarkan pada riset ilmiah yang sudah ada di luar negeri. Beberapa pedoman yang telah diterbitkan saat ini merekomendasikan penggunaan terapi utama dan penunjang untuk pasien Covid-19. Salah satu terapi utama yang direkomendasikan adalah antivirus. Mekanisme kerja antivirus dapat bekerja pada beberapa tahapan seperti menghambat masuknya virus ke dalam sel melalui reseptor *angiotensin-converting enzyme-2* (ACE2) dan *transmembrane serine protease-2* (TMPRSS2), mengganggu proses endositosis virus, menghambat aktivitas *3-chymotrypsin-like protease* (3CLpro), dan aktivitas *RNA-dependent polymerase* (Kausar *et al.*, 2021). Pemilihan terapi antivirus harus didasarkan pada bukti *in vitro* dan *in vivo* yang jelas secara ilmiah. Salah satu antivirus yang disetujui *Food and Drug Administration* (FDA) dan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) untuk pengobatan pasien Covid-19 gejala sedang adalah remdesivir (FDA, 2020; PDPI, 2021). Sejalan dengan FDA, WHO melalui *living guideline therapeutics and Covid-19 (update 14 Juli 2022)* menyetujui penggunaan remdesivir khususnya untuk pengobatan Covid-19 gejala sedang atau *non-severe* (WHO,2022). Di Indonesia, melalui pedoman tata laksana Covid-19 (*update Januari 2022*) remdesivir direkomendasikan sebagai antivirus pilihan pertama untuk mengobati pasien Covid-19 gejala sedang hingga berat yang dirawat di rumah sakit.

Remdesivir merupakan suatu prodrug nukleotida yang akan diubah menjadi bentuk aktifnya yaitu GS-441524, suatu analog nukleosida. Mekanisme kerja remdesivir adalah menghambat RNA-polimerase virus

yaitu enzim yang memainkan peranan penting dalam proses replikasi dan proliferasi RNA virus (Grein *et al.*, 2020). Aktivitas antivirus remdesivir telah terbukti efektif secara *in vitro* dapat menghambat replikasi SARS-CoV-2. Hasil pengujian *in vivo* remdesivir pada hewan coba tikus menunjukkan analog nukleosida GS-5734 (remdesivir) dapat menghambat aktivitas DNA virus MERS-CoV sehingga dapat mengurangi kerusakan paru-paru dibandingkan pada kelompok tikus kontrol (Kausar *et al.*, 2020). Beberapa uji klinis yang telah dilaksanakan menunjukkan efektivitas yang baik dari remdesivir. Penelitian yang dilaksanakan oleh Beigel *et al.* (2020) menggunakan desain penelitian eksperimental *randomized controlled trial* dengan 1062 subjek pasien Covid-19 gejala sedang hingga berat menunjukkan bahwa remdesivir dapat memperpendek durasi rawat inap pasien. Pada kelompok intervensi mendapatkan remdesivir injeksi yang diberikan secara intravena 200 mg *loading dose* pada hari pertama dilanjutkan 100 mg tiap 24 jam hingga hari ke-10. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan kelompok remdesivir dapat dipulangkan dari rumah sakit rata-rata lima hari lebih cepat daripada mereka yang menerima plasebo dengan presentase angka kematian lebih rendah yaitu 11%. Spinner *et al.* (2020) dalam penelitiannya secara *randomized controlled trial* membandingkan efektivitas remdesivir injeksi yang diberikan selama 5 hari dengan remdesivir injeksi yang diberikan selama 10 hari pada 596 pasien Covid-19 gejala sedang hingga berat yang dirawat di rumah sakit. Hasil penelitian ini melaporkan bahwa remdesivir yang diberikan selama 5 hari lebih superior dibandingkan remdesivir yang diberikan selama 10 hari dengan mengevaluasi parameter *7-point ordinale scale* yang mengamati tingkat mortalitas, durasi rawat inap, dan frekuensi penggunaan ventilator. Remdesivir yang diberikan selama 5 hari secara signifikan berpengaruh pada tingkat mortalitas, durasi rawat inap, dan frekuensi penggunaan

ventilator pasien Covid-19 gejala sedang hingga berat yang dirawat di rumah sakit dan 1,65 kali lebih berpengaruh terhadap tingkat mortalitas, durasi rawat inap, dan frekuensi penggunaan ventilator dibandingkan remdesivir yang diberikan selama 10 hari (*odds ratio* (OR) 1,65; 95% CI,1,09-2,48; $p = 0.02$).

Meskipun beberapa penelitian menunjukkan hasil yang baik mengenai efektivitas remdesivir pada pasien Covid-19, terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan hasil yang bertolak belakang. Menurut studi meta analisis yang dilaksanakan oleh Okoli *et al.* (2021) menggunakan 4 jurnal RCT dengan total subjek 7143 Covid-19 gejala sedang hingga berat menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara pemberian remdesivir terhadap angka kematian pasien (95% CI 0,82-1,07) dan perbaikan kondisi klinis (95% CI 0,99-1,18). Hasil serupa juga dilaporkan oleh WHO *Solidarity trial* dengan menggunakan 5451 pasien Covid-19 gejala sedang hingga berat. Kelompok intervensi mendapatkan terapi remdesivir injeksi 200 mg *loading dose* sekali sehari pada hari pertama dilanjutkan 100 mg sehari sekali hingga hari ke-10. Hasil penelitian ini melaporkan bahwa remdesivir 0,95 kali dapat menurunkan angka mortalitas namun secara statistik remdesivir kurang signifikan berpengaruh terhadap penurunan angka mortalitas (*relative risk* (RR) 0,95, 95%CI 0,81-1,11, $p=0,50$) (Pan *et al.*, 2020). Pada penelitian terbaru yang mengevaluasi WHO *Solidarity trial* edisi pertama melaporkan bahwa hasil penelitian yang dilakukan pada 8275 pasien Covid-19 gejala sedang hingga berat menyatakan remdesivir 0,91 kali dapat menurunkan angka mortalitas namun efek tersebut kurang signifikan secara statistik (RR 0,91, 95% CI 0,82-1,01, $p=0,08$). Penelitian ini juga melaporkan remdesivir 1,23 kali dapat meningkatkan frekuensi penggunaan ventilator dan durasi rawat inap pasien Covid-19 gejala sedang hingga berat yang dirawat inap di rumah

sakit dan kurang signifikan berpengaruh secara statistik (RR 1,23, 95%CI 0,87-1,75, $p=0,25$) (Hongchao *et al.*, 2022).

Dengan pola penggunaan obat yang sama yaitu frekuensi pemberian satu kali sehari, dosis pemberian berupa *loading dose*, rute pemberian injeksi intravena, dan lama penggunaan 5-10 hari, hasil penelitian mengenai efektivitas remdesivir pada pasien Covid-19 gejala sedang hingga berat yang dirawat di rumah sakit masih menunjukkan hasil yang heterogen. Hal ini mendorong peneliti untuk kembali melakukan penelitian mengenai efektivitas remdesivir pada pasien Covid-19 gejala sedang di rumah sakit. Penelitian ini penting untuk dilakukan mengingat sampai saat ini belum ada obat yang secara spesifik menyembuhkan penyakit Covid-19. Antivirus remdesivir tetap menjadi pilihan terapi pada pasien Covid-19 yang dirawat di rumah sakit sesuai dengan rekomendasi WHO dan pedoman tatalaksana Covid-19 di Indonesia. Mengacu pada penelitian terdahulu mengenai efektivitas remdesivir secara klinis, tingkat kematian dan durasi rawat inap dipilih sebagai tolak ukur yang berguna untuk mengevaluasi efektivitas remdesivir pada pasien Covid-19 gejala sedang pada penelitian ini. Penelitian akan dilaksanakan secara observasional analitik dengan desain penelitian kohort retrospektif. Sumber data yang digunakan adalah rekam medik pasien Covid-19 gejala sedang yang dirawat inap di rumah sakit Gotong Royong Surabaya periode April-Agustus 2021. Penilaian efektivitas remdesivir dilakukan dengan menghitung secara statistik menggunakan parameter statistik signifikansi *p-value* dan *relative risk* dengan interval kepercayaan 95%. Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan masukan untuk evaluasi penatalaksanaan terapi antivirus dalam rangka meningkatkan kualitas pengobatan pasien Covid-19 yang di rawat di rumah sakit.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efektivitas remdesivir terhadap durasi rawat inap pasien Covid-19 gejala sedang di Rumah Sakit Gotong Royong?
2. Bagaimana efektivitas remdesivir terhadap tingkat kematian pasien Covid-19 gejala sedang di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Gotong Royong?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui efektivitas remdesivir terhadap durasi rawat inap pasien Covid-19 gejala sedang di Rumah Sakit Gotong Royong
2. Mengetahui efektivitas remdesivir terhadap tingkat kematian pasien Covid-19 gejala sedang di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Gotong Royong

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan bagi para mahasiswa, serta dapat dimanfaatkan sebagai sumber informasi dalam pemilihan terapi antivirus pada pasien Covid-19.

1.4.2 Bagi Rumah Sakit

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran tentang efektivitas remdesivir pada pasien Covid-19 dan dapat dimanfaatkan sebagai bahan evaluasi bagi rumah sakit tentang pemilihan terapi antivirus pada pasien Covid-19.

1.4.3 Bagi Peneliti

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan tentang pemilihan terapi antivirus pada pasien Covid-19 dan hasil

penelitian ini dapat digunakan untuk melakukan penelitian lanjutan yang berkaitan dengan pengobatan antivirus pada pasien Covid-19.