

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Coronavirus (CoV) tergolong dalam famili *Coronaviridae* yang merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul, dan tidak bersegmen. Virus ini sering menyebabkan infeksi saluran pernapasan ringan atau berat. *Coronavirus disease* 2019 (COVID-19) sendiri merupakan penyakit yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Virus ini pertama kali ditemukan di Kota Wuhan, China pada tahun 2019. Walaupun virus ini berasal dari famili yang sama, namun SARS-CoV-2 lebih menular dibandingkan dengan virus penyebab *middle east respiratory syndrome* (MERS) dan *severe acute respiratory syndrome* (SARS). Virus ini ditularkan dan menyebar dengan cepat dari orang bergejala (simptomatik) ke orang lain melalui droplet, dan juga melalui benda atau permukaan yang terkontaminasi oleh orang yang terinfeksi. Individu yang terinfeksi COVID-19 umumnya menunjukkan tanda dan gejala seperti gangguan pernapasan akut di antaranya demam, batuk dan sesak napas, sedangkan pada kasus infeksi berat dapat menyebabkan pneumonia, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis, syok septik, gagal ginjal, dan kematian. Adapun orang yang terinfeksi bisa saja tidak menunjukkan gejala apapun dan tetap merasa sehat (Kemenkes RI, 2020).

Berdasarkan data yang diperoleh dari *World Health Organization* (WHO) pada 28 September 2021 diperkirakan lebih dari 233.134.203 juta kasus kumulatif dan 4,777,503 kasus kematian (CFR 2,0%) akibat COVID-19 telah dilaporkan. Kasus tertinggi terjadi di Amerika dengan jumlah kumulatif 42.849.008 kasus dan jumlah kematian 686.125 (CFR 1,6%)

diikuti negara India dengan jumlah kasus 33.766.707 kasus dan kematian 448.339 kasus (CFR 1,3%) dan Brazil 21.399.546 kasus dengan kematian sebanyak 596.122 kasus (CFR 2,8%). Indonesia menempati urutan ke 14 kasus COVID-19 terbanyak di dunia. Data terbaru per 28 September 2021 jumlah kasus infeksi COVID-19 di Indonesia tercatat mencapai 4.211.460 kasus dengan kematian sebanyak 141.709 kasus (CFR 3,4%) (WHO, 2021). DKI Jakarta (857.400 kasus) dan Jawa Tengah (481.666 kasus) merupakan provinsi dengan kasus tertinggi di Indonesia. Jumlah kasus yang dilaporkan semakin meningkat secara signifikan seiring dengan penyebaran virus yang semakin meluas. Tingginya angka kematian akibat COVID-19 ini disebabkan karena virus ini dapat menyerang saluran pernafasan dan berbagai organ lain (Miftakurohmah, 2021). Pada Maret 2020 WHO menetapkan bahwa COVID-19 menjadi pandemi global (Kemenkes RI, 2020).

Hingga saat ini belum ada terapi atau pengobatan spesifik untuk COVID-19, namun beberapa obat yang potensial telah digunakan dan menunjukkan efektivitas yang baik (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2020). Penanganan COVID-19 berupa terapi simptomatis dan suportif. Beberapa pengobatan dapat diberikan kepada pasien COVID-19 yang meliputi agen antivirus, interferon, immunoglobulin, kortikosteroid dan agen antimalaria (Jamaati *et al.*, 2021) . Kortikosteroid digunakan sebagai agen antiinflamasi yang biasa digunakan pada pengobatan asma (Chisholm-Burns *et al.*, 2016) dan juga beberapa penyakit lain seperti *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD), pneumonia, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), dan sindrom yang terkait erat dengan COVID-19, termasuk SARS, MERS, influenza berat, dan *community acquired pneumonia* (Fatima *et al.*, 2020; Horby *et al.*, 2020). Pasien dengan COVID-19 yang parah dapat mengalami respons inflamasi sistemik yang

dapat menyebabkan cedera paru-paru dan kegagalan multi organ. *C-reactive Protein* (CRP) adalah biomarker yang paling banyak digunakan di rumah sakit untuk memantau inflamasi sistemik. CRP diproduksi oleh sel hepar selama keadaan inflamasi dan kadar CRP pada pasien dengan COVID-19 telah dilaporkan lebih tinggi pada pasien dengan gejala berat daripada pasien dengan gejala sedang. Telah diusulkan bahwa efek antiinflamasi yang kuat pada kortikosteroid dapat mencegah atau mengurangi kondisi ini (Azmi, Puteri, and Lukmanto, 2020; COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020). Kortikosteroid direkomendasikan oleh WHO sebagai terapi pasien COVID-19 dengan gejala berat atau kritis namun tidak direkomendasikan untuk digunakan pada kasus COVID-19 yang tidak parah. Kortikosteroid yang sering digunakan dalam kasus COVID-19 di antaranya deksametason, metilprednisolon, dan hidrokortison. Deksametason sering digunakan karena obat ini memiliki efek antiinflamasi yang lebih poten dibandingkan obat lainnya dan bersifat *long-acting* (>36 jam) (Williams, 2018).

Deksametason merupakan salah satu kortikosteroid yang digunakan pada kondisi tertentu sebagai antiinflamasi dan imunosupresan. Efek antiinflamasi ini dikarenakan deksametason memiliki efek penghambatan yang baik pada gen pro-inflamasi yang mengkode kemokin, sitokin, *cell adhesion molecules* (CAM), dan respon inflamasi akut (Ahmed and Hassan, 2020). Deksametason digunakan sebagai terapi COVID-19 pada kasus berat yang mendapatkan terapi oksigen atau ventilator dengan dosis 6 mg setiap 24 jam selama 10 hari, dan diberikan secara Intravena (IV), per oral, atau melalui *nasogastric tube* (NGT) (PDPI., PERKI., PAPDI., PERDATIN., IDAI, 2022). Efek samping penggunaan deksametason jangka panjang (>2 minggu) dapat menyebabkan glaukoma, katarak, retensi cairan, hipertensi, efek psikologis (misalnya, perubahan

suasana hati, masalah memori, kebingungan atau iritasi), penambahan berat badan, atau peningkatan risiko infeksi dan osteoporosis (WHO, 2021). Efek samping yang sering dilaporkan seperti hiperglikemia dan infeksi bakteri. Hiperglikemia terjadi akibat obat ini merangsang peningkatan *gluconeogenesis* sehingga dapat menyebabkan peningkatan glukosa darah yang berlebihan (Abdelmannan *et al.*, 2010), sedangkan adanya infeksi bakteri pada penggunaan deksametason disebabkan oleh pemberian steroid menimbulkan efek antiinflamasi dengan menekan aktivitas sistem kekebalan tubuh. Hal ini mengakibatkan pengguna lebih rentan terhadap infeksi (Sumampouw, Mawuntu, dan Tumewah, 2016).

Data efektivitas dapat diperoleh dari sebuah penelitian yang dilakukan oleh Horby *et al.* pada tahun 2020. Penelitian ini membandingkan kelompok pertama yang mendapatkan *standard care* dengan kelompok lainnya yang mendapatkan deksametason 6 mg sekali sehari selama 10 hari secara IV/PO ditambah *standard care*. *Standard care* yang dimaksud yaitu pasien menerima obat-obatan lainnya selama masa *follow up* seperti azitromisin (25%), hidroksiklorokuin, lopinavir-ritonavir, dan antagonis interleukin-6 (0-3%), serta remdesivir (2 pasien). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa pada kelompok deksametason ditambah *standard care* menunjukkan insiden kematian yang lebih rendah dibandingkan kelompok yang hanya menerima *standard care* pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis invasif (29,3% vs 41,4%; *risk ratio*, 0,64; 95% CI 0,51-0,81), dan pada pasien yang hanya menerima oksigen (23,3% vs 26,2%; *risk ratio*, 0,82; 95% CI 0,72-0,94). Tidak ada manfaat pada pasien yang tidak membutuhkan bantuan pernapasan. Hasil sekunder menunjukkan pasien yang keluar dari rumah sakit setelah 28 hari pada kelompok deksametason ditambah *standard care* lebih banyak dibandingkan dengan yang hanya menerima *standard care* (67,2% vs 63,5%; *risk ratio*, 1,10; 95% CI 1,03-

1,17). Hasil lainnya dilihat pada pasien yang saat randomisasi tidak menerima ventilasi mekanis invasif, jumlah pasien yang menerima ventilasi mekanis invasif atau kematian lebih rendah pada kelompok deksametason ditambah *standard care* dibandingkan kelompok *standard care* saja (25,6% vs 27,3%; *risk ratio*, 0,92; 95% CI, 0,84-1,01). Berdasarkan penelitian tersebut dapat dilihat bahwa deksametason ditambah *standard care* dapat menurunkan angka kematian pada kasus COVID-19 dengan gejala berat yang menerima ventilasi mekanis atau terapi oksigen (Rafiullah and Siddiqui, 2020).

Data efektivitas juga dapat diperoleh dari penelitian yang dilakukan oleh Fatima pada tahun 2020. Penelitian ini membandingkan kelompok yang mendapatkan metilprednisolon intravena 1 mg/kg/hari dalam 2 dosis terbagi per hari selama 5 hari dengan kelompok yang mendapatkan deksametason intravena 8 mg/hari selama 5 hari. Hasil penelitian menunjukkan pada kelompok deksametason, terdapat 15 (42,8%) pasien sakit kritis yang dipindahkan ke *intensive care unit* (ICU), 7 (20%) pasien di antaranya membutuhkan dukungan ventilasi, dan 6 (17,1%) pasien meninggal sedangkan pada kelompok metilprednisolon 22 (33,8%) pasien dipindahkan ke ICU, 8 (12,3%) pasien membutuhkan ventilator, dan 10 (15,3%) pasien meninggal. Selain itu, pada kedua kelompok menunjukkan peningkatan yang nyata pada suhu, kebutuhan oksigen dan protein CRP pada hari ke 5. Profil keamanan yang diamati berupa efek samping seperti hiperglikemia (>180 mg/dl), hiperglikemia coma/DKA, dan infeksi bakteri. Hasil yang diperoleh menunjukkan pada kelompok deksametason 32 (91%), dan pada kelompok metilprednisolon 58 (89,2%) mengalami hiperglikemia (> 180 mg/dl). Efek samping hiperglikemia coma/DKA, dan infeksi bakteri tidak terjadi pada kedua kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa deksametason maupun metilprednisolon terbukti efektif pada terapi pasien

COVID-19 dengan gejala sedang hingga berat, dengan tetap memperhatikan efek samping yang ditimbulkan.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas maka penulis akan melakukan kajian literatur mengenai efektivitas dan keamanan deksametason pada pasien COVID-19 karena deksametason masih menjadi salah satu alternatif terapi pada pasien COVID-19 dan masih banyak digunakan pada pasien COVID-19 dengan kasus berat yang mendapat terapi oksigen atau kasus berat dengan ventilator. Selain itu, data tentang efektivitas dan efek samping deksametason yang terhimpun masih bervariasi, maka kajian literatur ini dilakukan agar dapat membantu dalam menghimpun data yang berguna dalam pengambilan keputusan bagi klinisi terkait penggunaan deksametason pada pasien COVID-19.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana efektivitas penggunaan deksametason dilihat dari parameter penurunan nilai *C-reactive protein* (CRP) dan kebutuhan akan ventilasi mekanis invasif pada pasien COVID-19 gejala berat hingga kritis?
2. Bagaimana profil keamanan deksametason dilihat dari efek samping yang meliputi hiperglikemia dan infeksi bakteri pada pasien COVID-19 gejala berat hingga kritis?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengkaji efektivitas deksametason sebagai terapi pada pasien COVID-19 gejala berat hingga kritis dari parameter penurunan nilai *C-reactive protein* (CRP) dan kebutuhan akan ventilasi mekanis invasif.

2. Untuk mengkaji profil keamanan deksametason sebagai terapi pada pasien COVID-19 gejala berat hingga kritis melalui pengamatan efek samping hiperglikemia dan infeksi bakteri.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Bagi Pasien
Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan kontribusi yang berarti mengenai pengobatan terhadap penyakit COVID-19 sehingga dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas pada pasien.
2. Bagi Peneliti
Dapat menambah pengetahuan dan wawasan peneliti dengan pelaksanaan *literature review* terkait efektivitas dan keamanan deksametason pada pasien COVID-19, serta sebagai syarat untuk mencapai gelar sarjana farmasi.
3. Bagi Fakultas
Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan menjadi sumber informasi bagi para mahasiswa dan dosen yang bisa dikembangkan pada penelitian selanjutnya.
4. Bagi Instansi Pelayanan Kesehatan
Dapat memberikan masukan dan menjadi bahan pertimbangan bagi dokter dalam pengambilan keputusan dengan melihat efektivitas dan keamanan deksametason sehingga dapat meningkatkan kualitas pelayanan dan keberhasilan terapi pada pasien COVID-19.