

Pengkajian Terapi COVID-19 Pada Pasien Rawat Inap Komorbid Hipertensi Terhadap Derajat Keparahan Penyakit di RSJPD Harapan Kita

Adin Hakim Kurniawan¹, Nanda Puspita¹, Tri Indriyani Meitinawati¹ dan Lestiani^{2*}

¹Program Studi DIII Farmasi, Poltekkes Kemenkes Jakarta 2, Jl. Percetakan Negara no.23, Jakarta Pusat, Indonesia, 10560.

²Instalasi Farmasi, Rumah Sakit Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jl. Letjen S. Parman Kav 87 Slipi, Jakarta Barat, Indonesia, 11420.

*email korespondensi: adin.hakim@poltekkesjkt2.ac.id

Received 26 June 2021, Accepted 5 May 2022, Published 15 July 2022

Abstrak: Kematian akibat Covid-19 menurut *Centers for Disease Control and Prevention* di Amerika Serikat terjadi pada pasien rentan dan memiliki riwayat komorbid penyakit seperti hipertensi. Virus SARS Cov-19 masuk ke dalam sel manusia dan menginfeksi melalui ikatan dengan reseptor *Angiotensin Converting Enzym 2* (ACE 2). Terapi farmakologi pada penanganan Covid-19 dengan riwayat komorbid hipertensi dalam tahap pengujian secara klinis masih perlu dilakukan monitoring pengobatan yang tepat dan rasional sehingga perlu pengkajian farmakoterapi berdasarkan derajat keparahan penyakit. Penelitian ini bertujuan memahami faktor yang mempengaruhi derajat keparahan penyakit dan karakteristik terapi Covid-19 pada pasien rawat inap komorbid hipertensi. Penelitian ini menggunakan desain penelitian *cohort retrospective*. Pengambilan data di RSJPD Harapan menggunakan rekam medis pasien rawat inap dengan pasien Covid-19 pada komorbid hipertensi pada periode November 2020 sampai April 2021. Teknik pengambilan sampel menggunakan *consecutive sampling* dan Analisis statistik *Chi square*. Hasil penelitian menunjukkan, dari 80 pasien, subjek penelitian laki-laki sebanyak 45 pasien (56,31%), usia produktif 45 pasien (56,30%). Kesesuaian persepsian dosis dan frekuensi terapi Covid-19 sebesar 99,03%. Hasil analisis bivariat menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada pemberian terapi suportif Covid-19 ($p=0,034$), saturasi oksigen ($p=0,024$) serta lama perawatan pasien ($p=0,008$) terhadap derajat keparahan penyakit. Adapun hasil terapi Covid-19 memiliki perbedaan bermakna terhadap derajat keparahan, terdapat pada terapi levofloxacin ($p=0,034$); oseltamivir ($p=0,030$); favipiravir ($p=0,027$); remdesivir ($p=0,009$) dan spironolakton ($p=0,034$).

Kata kunci: derajat keparahan; komorbid hipertensi; terapi Covid-19

Abstract. Assessment of Covid-19 Therapy in Comorbid Hypertension Inpatients Based on Severity Disease at RSJPD Harapan Kita. Death due to Covid-19, according to the Centers for Disease Control and Prevention in the United States, occurs in susceptible patients and has a history of comorbid diseases such as hypertension. The SARS-CoV-2 virus enters human cells and infects through binding to the receptor *Angiotensin Converting Enzym 2* (ACE 2). The Pharmacological handling of Covid-19 with a history of comorbid hypertension in the clinical testing stage still needs to be monitored for appropriate and rational treatment, so that pharmacotherapy assesment is required based on the severity of disease. This study aims to understand the factors that influence the severity of disease and assess the characteristics of Covid-19 and hypertension therapy with comorbid hypertension inpatients. This study used a retrospective cohort. Data collection at RSJPD Harapan Kita used medical records of inpatients with Covid-19 patients with comorbid hypertension from November 2020 to April 2021. The sampling technique used consecutive sampling and Chi-square statistical analysis. The results showed, from 80 patients, male research subjects were 45 patients (56,31%), productive age 45

patients (56,30%). The suitability of prescribing the dose and frequency of Covid-19 therapy is 99,03%. The results of bivariate analysis showed that there was a significant difference in the provision of Covid-19 supportive therapy ($p = 0,034$), oxygen saturation ($p = 0,024$) and the length of patient care ($p = 0,008$) on severity of disease. The results of Covid-19 therapy had a significant difference in severity, found in levofloxacin therapy ($p = 0,034$); oseltamivir ($p = 0,030$); favipiravir ($p = 0,027$); remdesivir ($p = 0,009$) and spironolactone ($p = 0,034$).

Keywords: severity disease; comorbid hypertension; therapy for Covid-19

1. Pendahuluan

Infeksi Covid-19 pada penyakit sirkulasi darah menunjukkan kematian tertinggi pada penyakit hipertensi. Menurut penelitian yang diterbitkan oleh *European Heart Journal*, pasien hipertensi mendapatkan risiko dua kali lipat mengalami kematian akibat Covid-19 dibanding dengan pasien tanpa tekanan darah tinggi (Schiffrin *et al.*, 2020). WHO melansir pada bulan Juli 2021 total kasus terinfeksi Covid-19 diseluruh dunia mencapai 181.722.790 kasus, dengan kematian mencapai 3.865.738 kasus (World Health Organization, 2020). Saat ini negara dengan kasus tertinggi adalah Amerika Serikat sebanyak 33.317.803 kasus. Penyebaran kasus infeksi Covid-19 oleh Tim Satgas Covid-19 mengungkapkan penyebaran kasus terinfeksi Covid-19 di Indonesia hingga Juli 2021 mencapai 2.203.108 kasus, dengan kasus tertinggi terjadi di provinsi DKI Jakarta sebanyak 482.964 kasus (Kemenkes RI, 2020a)

Kematian akibat Covid-19 menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di Amerika Serikat terjadi peningkatan infeksi pada pasien yang rentan termasuk lansia dan pasien dengan komorbid, seperti : penyakit pernapasan, penyakit sirkulasi darah, sepsis, obesitas, diabetes mellitus dan gagal ginjal (Wang *et al.*, 2020b). Pada bulan Juni 2020, kematian di Amerika Serikat akibat Covid-19 dengan komorbid hipertensi mencapai 5-27% (Richardson *et al.*, 2020). Bagi pasien dengan kategori ringan, terapi suportif lebih sangat diharapkan masyarakat karena menajamen tatalaksana pengobatan mudah dan tidak rumit. Terapi farmakologi pada penanganan Covid-19 masih perlu dilakukan monitoring pengobatan yang kontinyu, berhubungan penggunaan obat tersebut masih diluar perizinan (*drug off label*) dan tahap uji percobaan secara klinis sehingga ketidakrasionalan dapat terjadi, seperti: waktu dan lama pemberian obat yang tidak memadai, cara pemberian obat, penggunaan dalam dosis yang kurang (Mahmood *et al.*, 2016). Terapi antiviral sebagian besar masih dijadikan terapi utama dalam penggunaan Covid-19 bagi pasien rawat inap yang menjalani keperawatan dirumah sakit seperti Azithromycin, remdesivir, osetalmivir, favipiravir serta terapi suportif sebagai komplement (antagonis H2-reseptor, pump proton inhibitor, analgetik, vitamin dosis tinggi dll) dalam rangka mambantu peningkatan infeksi pemulihan Covid-19 (Bajwah *et al.*, 2020).

Ilmu pengetahuan telah berkembang, penting bagi peneliti untuk memahami pola pengobatan terapi Covid-19 setiap waktunya. Sejauh ini penelitian yang dilakukan Lin *et al*, (2020) tentang pola terapi Covid-19 berdasarkan derajat keparahan penyakit, terdapat 23% termasuk dalam level 5 dibandingkan dengan tingkat keparahan level 1, penggunaan sebagian besar obat Covid-19 turun secara substansial namun penggunaan remdesivir dan antikoagulan meningkat. Adapun penelitian terapi Covid-19 yang berhubungan dengan derajat komorbid hipertensi terhadap tingkat derajat keparahan penyakit masih belum banyak ditemukan sehingga penulis tertarik ingin meneliti ini guna mendapatkan gambaran persebaran terapi Covid-19 menjadikan dasar acuan dalam terapan keilmuan tentang pengkajian dan monitoring pengobatan.

RSJPD Harapan Kita salah satu rumah sakit pusat dalam menangani kasus Covid-19 dengan status komorbid hipertensi dan penyakit kronik lainnya yang paling terbanyak ditemukan dan ditangani kasusnya. Pada penelitian ini bertujuan untuk memahami faktor-faktor yang mempengaruhi derajat keparahan penyakit dan peneliti juga berusaha untuk melakukan pengkajian karakteristik terapi Covid-19 dan antihipertensi berdasarkan derajat keparahan penyakit serta kesesuaian terapi pasien Covid-19 dengan status komorbid hipertensi.

2. Bahan dan Metode

Penelitian dilaksanakan di RSJPD Harapan Kita selama bulan Maret sampai dengan Juli 2021 dengan persetujuan Etik Nomor LB 02.01/VII/545/KEP 33/2021. Penelitian ini selama pandemi Covid-19 menggunakan desain *retrospective*. Pengambilan data berisi informasi sosio demografis dan penggunaan terapi Covid-19 dan antihipertensi serta dosis dan frekuensi pemberian terapi Covid-19. Kriteria inklusi terdapat hasil temuan diagnosis klinik swab PCR positif, pasien yang menjalani pengobatan Covid-19 selama bulan November 2020-April 2021, pasien mendapatkan antihipertensi, derajat keparahan penyakit dengan melihat perlu atau tidaknya kebutuhan perawatan menggunakan oksigen tambahan berdasarkan nilai saturasi oksigen serta pengukuran tekanan darah terkontrol selama perawatan. Kriteria eksklusi pada penelitian tersebut yaitu data rekam medik tidak lengkap.

Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara *consecutive sampling*, yaitu pasien yang telah memenuhi persyaratan inklusi dan eksklusi dijadikan pada subjek penelitian. Jumlah sampel penelitian dapat dihitung berdasarkan rumus jumlah minimum sampel dilihat pada Persamaan 1. Jumlah sampel yang dihitung sebanyak 34 orang. Pada penelitian ini derajat keparahan penyakit dibagi menjadi dua bagian yaitu : derajat sedang yaitu pasien mendapatkan perawatan, tetapi tidak memerlukan terapi oksigen tambahan. Bagian ke dua adalah pasien

mendapatkan perawatan dengan kondisi mendapatkan oksigen tambahan sesuai dengan status tercantum dalam rekam medis pasien atau sebaliknya (Li *et al.*, 2021).

Peneliti menilai karakteristik sosiodemografis (jenis kelamin, usia, riwayat status merokok, asal suku/ ras), pola pemberian terapi suportif Covid-19, pola terapi antihipertensi, lama perawatan, tanda vital laboratorium (*heart rate*, saturasi oksigen serta suhu badan). Pada karakteristik penggunaan terapi Covid-19 terdapat penggunaan berdasarkan kelas terapi antibiotik, antiviral terapi suportif (multivitamin dan mineral dosis tinggi, analgetik, mukolitik, antiinflamasi, antikoagulan) serta antihipertensi (Diuretik, ACE Inhibitors, calcium channel blocker, angiotensin renin blocker, betablocker, vasodilator) yang dihubungkan dengan derajat keparahan pasien.

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \times 2\sigma^2}{(\mu_1 - \mu_2)}$$

Persamaan 1. Rumus jumlah minimum sampel. Keterangan: n = Banyaknya (jumlah) sampel pada tiap kelompok, $Z\beta$ = Kekuatan penelitian (80%=0,84), $Z\alpha$ = Nilai baku distribusi normal (α 5%=1,645), σ = Standar deviasi gabungan (1,28);¹⁷, $\mu_1 - \mu_2$ = Selisih minimal rata-rata antara kedua.

Peneliti menganalisis secara statistik beberapa variabel independen dan dependen dengan cara Analisis univariat dan bivariat. Untuk mengetahui hubungan karakteristik pasien infeksi Covid-19 dengan status komorbid berdasarkan derajat keparahan sebagai variabel independen (bebas) terdapat : jenis kelamin, usia, status merokok, terapi oksigen, jenis lama perawatan, terapi suportif, dan tanda vital laboratorium saturasi O₂, suhu temperature, *heart rate*. Variabel dependent (terikat) terdapat pada derajat keparahan penyakit. Analisis statistik yang digunakan adalah Analisis *Chi-Square*, model analisis tersebut dipilih karena jumlah variabel bebas yang diteliti lebih dari satu dengan variabel derajat keparahan sebagai variabel terikatnya. Kemudian melalui analisis *Chi-Square* yang dihasilkan serta signifikansi maka akan diperoleh variabel bebas mana yang paling berhubungan terhadap derajat keparahan.

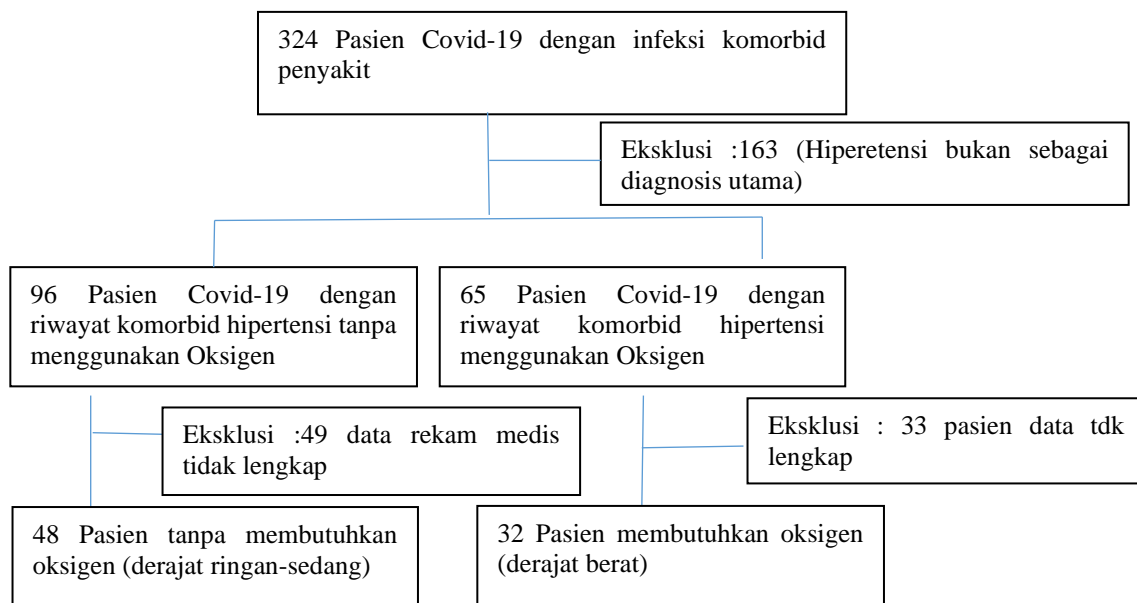
Persentase kesesuaian resep dianalisis berdasarkan indikator kesesuaian peresepan yang tercantum pada *guidelines* atau protokol tata laksana Covid 19 edisi ke-2 (Burhan *et al.*, 2020). Pengolahan data dalam penelitian ini menggunakan rumus dapat dilihat pada Persamaan 2. Penentuan kesesuaian peresepan jenis obat pada pasien rawat inap dengan *guidelines* tata laksana Covid 19 Edisi ke-2 dikategorikan sesuai apabila yang diresepkan 100% terdapat dalam *guidelines*.

$$\text{Kesesuaian terhadap } \textit{guidelines} = \frac{\text{Jumlah peresepan obat sesuai } \textit{guidelines} \times 100\%}{\text{Jumlah peresepan obat yang ditulis}}$$

Persamaan 2. Pengolahan data dalam penelitian dengan kesesuaian terhadap *guidelines*.

3. Hasil dan Pembahasan

Pasien yang tercatat dalam peneliti ini dengan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 80 pasien. Adapun alur perolehan sampel dapat dilihat pada Gambar 1. Peneliti menganalisis beberapa variabel bebas (jenis kelamin, usia, status merokok, terapi oksigen, jenis lama perawatan, terapi suportif, dan tanda vital laboratorium saturasi O₂, suhu temperature, *heart rate*) dan variabel terikat (derajat keparahan penyakit) dengan cara Analisis univariat dan bivariat, sebagai variabel independen terdapat : jenis kelamin, usia, status merokok, terapi oksigen, jenis lama perawatan, terapi suportif, dan tanda vital laboratorium (saturasi O₂, suhu temperature, heart rate). Adapun karakteristik sosiodemografi terdapat pada Tabel 1.



Gambar 1. Alur pengambilan sampel pasien Covid-19 dengan infeksi komorbid penyakit.

Penelitian memiliki responden jenis kelamin laki-laki (56,31%) dengan proporsi yang sebanding terhadap tingkat keparahan (membutuhkan O₂) sebanyak 28,78% dan tanpa membutuhkan O₂ sebanyak 27,52%. Penelitian sejalan oleh Lin *et al.*, (2020) dengan proporsi laki-laki yang terbanyak terinfeksi Covid-19 yang dirawat inap disalahsatu rumah sakit amerika serikat (Lin *et al.*, 2020). Sebuah studi penelitian baru-baru ini telah mengumpulkan sampel plasma dari 331 pasien positif Covid-19, mereka menemukan bahwa proporsi dari sampel laki-laki lebih rentan terinfeksi Covid-19, salah satunya adalah laki-laki memiliki sel mast yang menghasilkan mediator inflamasi yang lebih sedikit dan mereka sering mengalami gangguan kekebalan tubuh dibandingkan perempuan. Sel mast adalah sel imun pertama yang diaktifkan sebagai respons terhadap infeksi sel-sel parasit dan sangat penting untuk mengatur respons imun yang diperlukan untuk melawan infeksi dan untuk membentuk kekebalan tambahan untuk mencegah infeksi selanjutnya (Gauvreau & Denburg, 2015). Karena inilah, sistem kekebalan perempuan lebih unggul, sehingga sel mast ini dapat memberikan respons kekebalan

dibandingkan pria (Lin *et al.*, 2020). Selain itu, faktor status komorbid banyak dialami laki-laki yang terinfeksi covid di rumah sakit, sehingga sebagian besar mereka memiliki status penyakit hipertensi. Frekuensi kategori usia pasien, rentang usia produktif (kurang dari/< 58 tahun) paling banyak terinfeksi Covid-19 sebanyak 56,30%. Rentang usia juga memiliki poporsi yang sebanding antara pasien yang tanpa membutuhkan oksigen (32,53%) dengan pasien yang membutuhkan oksigen (23,77%). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa berdasarkan survei nasional Cina menunjukkan 44,6% dari populasi berusia 55-64 tahun memiliki hipertensi (Caillon *et al.*, 2021). dan 45,2% dari populasi Italia berusia 60-69 tahun mempunyai riwayat hipertensi. Peningkatan terinfeksi Covid-19 pada usia tua juga terkait dengan kemungkinan seseorang memiliki penyakit penyerta di usia yang lebih tua. Selain itu juga di usia yang lebih tua, sistem kekebalan tubuh menurun (Shibata *et al.*, 2020).

Hasil dari Tabel 1 dapat dilihat bahwa selain terlihat karakteristik demografis pasien, peneliti mengamati karakteristik terapi Covid-19 terhadap derajat keparahan pasien. Proporsi terbanyak pada pola pemberian terapi penunjang (suportif) terlihat pada pasien yang mendapatkan obat kurang dari 5 jenis sebanyak 78,75%. Terdapat perbedaan yang bermakna antara pola pemberian terapi suportif Covid-19 terhadap derajat keparahan pasien dengan nilai $p=0,034$ ($p < 0,05$). Terapi suportif diperlukan untuk menunjang kesembuhan dan mencegah terjadinya perburukan pada pasien yang terinfeksi Covid-19 (Barlow *et al.*, 2020). Manifestasi secara umum sama seperti penyakit flu (*flu like syndrom*). Semakin banyak terapi suportif digunakan semakin banyak gejala yang dialami oleh pasien Covid-19 (Bajwah *et al.*, 2020).

Proporsi pasien dengan derajat keparahan sedang lebih besar dibandingkan dengan pasien dengan derajat perawatan berat yaitu memiliki lama perawatan pasien Covid-19 selama ≤ 14 hari perawatan sebesar 50,00%. Hubungan nilai yang signifikan terdapat pada beberapa variabel tersebut dengan $p=0,024 < 0,05$, sehingga terdapat perbedaan yang bermakna antara lama perawatan terhadap derajat keparahan pasien Covid-19 dengan status komorbid hipertensi. Pasien yang mendapatkan perawatan ≤ 14 hari lebih berpeluang cepat sembuh 2,4 kali dibandingkan dengan pasien infeksi Covid-19 status komorbid hipertensi dengan derajat keparahan berat. Hal ini sejalan dengan penelitian lain yang mengungkapkan bahwa faktor yang berpengaruh terhadap lama hari rawat adalah keadaan klinis pasien, tindakan medis, jenis kasus penyakit kronis yang diderita serta usia pasien (Toh *et al.*, 2017). Pada pasien infeksi Covid-19 dengan derajat keparahan sedang dimana pasien yang tidak memerlukan kebutuhan oksigen akan memiliki manifestasi klinis yang lebih ringan dibandingkan dengan pasien Covid-19 dengan derajat keparahan berat yang membutuhkan oksigen, apalagi ditambah memiliki status

komorbid hipertensi sehingga butuh observasi terapi dan perawatan yang lebih serius sesuai protokol pengobatan Covid-19.

Proporsi pasien Covid-19 yang tidak mendapatkan kebutuhan oksigen tercatat pada status rekam medis pasien lebih banyak (75,00%) dibanding proporsi pasien yang mendapatkan kebutuhan oksigen (25,00%), hal ini dapat terlihat pada nilai luaran klinis pasien yang hampir sebagian besar mendapatkan nilai saturasi $O_2 > 93\%$ sebesar 51,25%. Terdapat hubungan yang bermakna antara nilai klinis saturasi oksigen terhadap derajat keparahan pasien Covid-19 dengan nilai $p\text{-value } 0,008 < 0,005$. Pasien dengan derajat keparahan sedang atau tanpa mendapatkan kebutuhan oksigen, terdapat nilai saturasi oksigen $> 93\%$ lebih banyak 5,625 kalinya dibandingkan derajat keparahan penyakit dengan kategori berat. Pada pedoman atau protokol Covid-19, hal ini telah sesuai tatalaksana kasus Covid-19 dengan riwayat pneumonia berat dan sedang yang menimbulkan gejala demam dan tanda klinis saturasi oksigen (SpO_2) $< 93\%$ maka pasien tetap membutuhkan oksigen (World Health Organization, 2021).

Data penggunaan terapi Covid-19 dan antihipertensi pada pasien komorbid hipertensi ditunjukkan pada Tabel 2. Proporsi pasien dengan derajat keparahan sedang (dirawat tanpa membutuhkan oksigen) lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan derajat keparahan berat (membutuhkan oksigen). Proporsi penggunaan terapi azithromycin pada pasien rawat inap dengan status derajat keparahan sedang mendapatkan nilai terapi yang lebih besar (72,50%) dibandingkan pada derajat keparahan berat yang menggunakan oksigen (27,50%). Namun sebaliknya pada terapi levofloxacin memiliki proporsi pemberian diberikan pada pasien dengan derajat keparahan berat (6,25%). Terdapat hubungan yang bermakna penggunaan levofloxacin terhadap derajat keparahan berat pada pasien infeksi Covid-19 dengan status komorbid hipertensi dengan nilai $p\text{-value } 0,034 < 0,05$.

Obat levofloxacin memberikan nilai terapi pada pasien dengan derajat lebih berat 1,7 kalinya dibandingkan pasien yang diberikan pada derajat sedang. Hal ini sesuai dengan salah satu penelitian yang mengungkapkan bahwa levofloxacin dapat efektif jika pasien Covid-19 memiliki infeksi sekunder dengan dosis pengobatan 1×750 mg dengan lama terapi pengobatan 5-7 hari. Sebuah penelitian *in silico* baru-baru ini menunjukkan golongan fluoroquinolones seperti ciprofloxacin dan levofloxacin mempunyai kemampuan yang kuat untuk mengikat protease utama (Mpro) SARS-CoV-2, menunjukkan bahwa golongan tersebut dapat menghambat replikasi SARS-CoV-2 (Marciniec *et al.*, 2020). Selain itu, golongan fluoroquinolones menunjukkan sebagai tindakan imunomodulator yang mengarah kepada melemahnya respon inflamasi melalui penghambatan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 dan TNF- α , seperti yang ditunjukkan dalam studi eksperimental dan klinis (Dalhoff, 2005).

Proporsi pemberian obat kelas terapi antiviral sebagian besar memiliki tingkat pemberian yang signifikan terhadap derajat keparahan penyakit. Dari ketiga pemberian antiviral yang terdiri dari oseltamivir ($p=0,030<0,05$), favipiravir ($p=0,027<0,05$) serta remdesivir ($p=0,009 < 0,05$). Pemberian ketiga jenis antiviral signifikan memberikan pengaruh terhadap derajat keparahan pasien Covid-19.

Antiviral berdasarkan mekanisme kerja merupakan terapi preventif dalam mengatasi infeksi influenza A dan B. Terapi oseltamivir dapat menghambat neromidase virus influenza sehingga tidak terbentuk proses replikasi virus baru. Obat tersebut dapat digunakan empirik sebagai lini awal pandemi Covid-19 sehingga dibutuhkan perbedaan gejala Covid-19 (Wu *et al.*, 2020). Saat ini penatalaksanaan oseltamivir dapat diberikan apabila pada pasien yang diduga atau suspek Covid-19 atau influenza dengan dosis pemberian 2x75 mg. Pemberian remdesivir dan favipiravir pada penelitian ini sudah tepat dilakukan dengan tepat, karena sebagian besar diberikan pada pasien dengan derajat keparahan dengan kategori sedang. Remdesivir merupakan analog nukleotida adenin dengan aktivitas antiviral spektrum luas terhadap berbagai virus RNA, seperti SARS, MERS, dan Ebola. Remdesivir mengalami konversi metabolik yang efisien dalam sel dan jaringan menjadi metabolit nukleosida trifosfat aktif yang menghambat *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) virus, tetapi tidak menghambat RdRp pasien. Hal ini menyebabkan sintesis RNA berhenti secara prematur. Dengan demikian remdesivir menghambat Covid-19 pada stadium awal replikasi virus (Wang *et al.*, 2020a). Dosis pemakaian favipiravir hari pertama selama loading dose sebesar 2x1600 mg; dan hari ke 2-5 sebesar 2x600 mg. Adapun dalam pemberian remdesivir dilakukan dengan dosis pemakaian 200 mg iv drip/3 jam atau 1x 100 mg iv drip/hari selama 9-13 hari pengobatan (Beigel *et al.*, 2020).

Pemberian kelas terapi suportif hampir sebagian besar memiliki nilai hubungan yang bermakna terhadap nilai derajat keparahan pasien Covid-19, antara lain : multivitamin ($p=0,026<0,05$), analgetik ($p=0,043<0,05$), inflamasi steroid ($p=0,036<0,05$) serta antikoagulan ($p=0,010<0,05$). Pemberian Antikoagulan memiliki salahsatu proporsi terbesar yang paling banyak diresepkan untuk pasien dengan derajat keparahan berat (4,59%), demikian pula pada kelas terapi pemberian inflamasi kortikosteroid sebesar 3,27%. Proporsi kesesuaian peresepan berdasarkan dosis dan frekuensi pemberian terapi Covid-19 pada pasien komorbid hipertensi sebanyak 99,03 %. Pengkajian kesesuaian terapi suportif dan antihipertensi dapat terlihat pada Tabel 3.

Tabel 1. Karakteritik sosiodemografi dan terapi pada pasien Covid-19 dengan komorbid hipertensi terhadap derajat keparahan penyakit.

Karakteristik Sosiodemografi dan Terapi	Derajat Keparahan		Total (n=80) dan Presentase (%)	p-value	OR
	Sedang dan Dirawat tanpa membutuhkan Oksigen	Berat dan membutuhkan bantuan oksigen			
1. Jenis Kelamin					
– Perempuan	25 (31,28)	10 (12,51)	35 (43,79)	0,066	3,386
– Laki-laki	23 (28,78)	22 (27,52)	45 (56,31)		
2. Usia					
– Produktif (≤58 tahun)	26 (32,53)	19 (23,77)	45 (56,30)	0,645	0,212
– Non Produktif (>58 tahun)	22 (27,53)	13 (16,27)	35 (43,80)		
3. Riwayat status Merokok					
– Ya, Merokok	12 (15,00)	10 (12,50)	22 (27,50)	0,540	0,376
– Tidak merokok	36 (45,00)	22 (27,50)	58 (72,50)		
4. Pola Pemberian Terapi Suportif Covid-19					
– ≤ 5 macam Obat	34 (42,50)	29 (36,25)	63 (78,75)	0,034*	2,625
– > 5macam Obat	14 (17,50)	3 (3,75)	17 (21,25)		
5. Pola Terapi Antihipertensi					
- Pola Tunggal	3 (3,75)	1 (1,25)	4 (5,00)	0,530	0,415
- Pola Kombinasi (sesama antihipertensi)	45 (56,25)	31 (38,75)	76 (95,00)		
6. Lama Perawatan					
– ≤14 hari	40 (50,00)	20 (25,00)	20 (25,00)	0,024*	2,478
– > 14 hari	8 (10,00)	12 (12,00)	60 (75,00)		
7. Tanda vital laboratorium Heart rate, bpm					
– ≤ 100	10 (12,50)	3 (3,75)	13 (16,25)	0,174	1,852
– >100	38 (47,5)	29 (36,25)	67 (83,75)		
8. Saturasi Oksigen (%)					
– ≤ 93	7 (8,75)	13 (16,25)	20 (25,00)	0,008*	5,625
– >93	41 (51,25)	19 (23,75)	60 (75,00)		
9. Temperatur, (°C)					
– <37,4	38 (47,50)	21 (26,25)	59 (73,75)	0,084	1,819
– ≥37,4	10 (12,50)	11 (13,75)	21 (26,25)		

Tabel 2. Karakteristik terapi Covid-19 dan antihipertensi berdasarkan derajat keparahan pasien.

Penggunaan Terapi Covid-19 dan Antihipertensi	Derajat Keparahannya		Derajat Keparahannya	OR
	Sedang dan Dirawat tanpa membutuhkan Oksigen	Berat dan Dirawat membutuhkan Oksigen		
1. Kelas Terapi Antibiotik				
a. Azithromycin 500 mg	58 (72,50%)	16 (27,50%)	0,109	1,619
b. Levofloxacin	3(3,75%)	5 (6,25 %)	0,034*	1,739
2. Kelas Terapi Antiviral				
a. Oseltamivir kapsul 75 mg	35 (43,75%)	11 (13,22%)	0,030*	1,345
b. Favipiravir tablet 200mg	12 (15,00%)	10 (12,02%)	0,027*	2,239
c. Remdesivir injeksi serbuk 100mg dan 200 mg	8 (10,00%)	5(6,01)	0,009*	3,189
3. Kelas Terapi Suportif				
a. Multivitamin dan Mineral	55 (36,91%)	25 (16,39%)	0,026*	2,087
b. Analgetik	12 (8,05%)	9 (5,90%)	0,043*	2,345
c. Mukolitik	13 (8,72%)	6 (3,93%)	0,370	0,289
d. Antiinflamasi	4 (2,68%)	5 (3,27%)	0,036*	1,540
e. Antikoagulan	3 (2,01%)	7 (4,59%)	0,010*	3,347
4. Kelas terapi Antihipertensi				
a. Diuretik	18 (10,71)	14 (8,58)	0,034*	2,099
b. ACE Inhibitors	30 (18,41)	12 (7,35)	0,245	0,191
c. Calcium Chanel Blocker	26 (15,94)	6 (3,68)	0,242	0,210
d. Angiotensin Renin Blocker	14 (8,58)	4 (2,45)	0,146	1,529
e. Betablocker	29 (17,78)	7 (5,32)	0,243	0,194
f. Vasodilator	2 (1,23)	1 (0,61)	0,667	0,577

Tabel 3. Kesesuaian dosis dan frekuensi penggunaan terapi Covid-19.

Golongan obat	Nama obat	Dosis & Frekuensi pada rekam medis	Jumlah Peresepan (R/)	Dosis & frekuensi pada Guideliness	Keterangan Sesuai (S) dan Tidak sesuai (TS)	Persentase kesesuaian
Antibiotik	Azithromycin 500mg	1x500mg @5hari	74	Azithromisin 1x500mg perhari selama 5hari	S (74);TS (0)	100
	levofloxacin 500mg	1x500mg	3	Levofloxacin diberikan per oral 5-7hari dan 750mg/24jam per IV	S (3);TS (0)	100
	levofloxacin 750mg/150ml	750mg/24jam	5	Levofloxacin diberikan per oral 5-7hari dan 750mg/24jam per IV	S (5); TS (0)	100
Antivirus	Favipiravir 200mg	2x1600mg -> 2x600mg	22	Favipiravir sediaan 200mg <i>loading dose</i> hari ke-1 1600mg/12jam dan hari ke 2-5 2x600mg	S (22);TS (0)	100
	Oseltamivir 75 mg	2x75mg	45	Oseltamivir 75mg/12jam peroral 5-7harik,	S (45);TS (0)	100
	Remdesivir 100mg dan 200 mg	1x100mg	13	Remdesivir Hari ke-1 200mg IV dilanjutkan	S (13);TS (0)	100
Vitamin	Vitamin C 500mg	sehari 1-2tab	71	Tablet vitamin C non acidic 500mg/6-8jam atau tablet isap vitamin C500mg/12jam	S (71);TS (0)	100
	Vitamin C 500mg/5ml	2x500mg	3	Dewasa 100-250mg 1-2x sehari diberikan secara iv	S (3);TS (0)	100
	Vitamin C 1000mg/5ml	1x1000mg	9	Dewasa 100-250mg 1-2x sehari diberikan secara iv	S (9);TS (0)	100

Golongan obat	Nama obat	Dosis & Frekuensi pada rekam medis	Jumlah Peresepan (R/)	Dosis & frekuensi pada Guideliness	Keterangan Sesuai (S) dan Tidak sesuai (TS)	Persentase kesesuaian
	Vitamin D3 + Calcium 1000IU	1x1000IU	15	Dewasa dan anak > 12tahun sebagai suplemen	S (15);TS (0)	100
	Vitamin D3 1000IU	2x1 tab	9	400-1000IU/hari	S (9);TS (0)	100
	Multivitamin Dosis Tinggi + Zinc	sehari 1-3tablet	9	dewasa 1 kaplet selaput perhari	S (9);TS (0)	100
	Paracetamol 500mg	1x500mg & 3x500mg	15	Dewasa 500mg-1000mg perkali, diberikan tiap 4-6jam. Maksimal 4g perhari	S (15);TS (0)	100
Analgesik & Antipiretik	Paracetamol Infus 1gr/100ml	3x1gr	6	Dws dan remaja bb>50kg 100ml selama 15menit, maksimal 4g/hr	S (6);TS (0)	100
Mukolitik	Asetil sistein 200mg	3x200mg	19	Dewasa dan anak >14tahun 1kapsul 2-3xsehari (setara dengan 400-600mg/hari)	S (19);TS (0)	100
Antiinflamasi	Dexamethasone 5mg/ml	2x6mg perhari secara iv dan 3 x 0,5	8	sebagai terapi covid dosis 6mg/24jam selama 10 hari atau kortikosteroid lain metal prednisolon 32 mg/hari atau hidrokortison 160 mg.	S (8);TS (1) Sub dosis lazim =2x0,5 mg	88,88
Antikoagulan	Enoxaparin sodium 0.4mg/0.4ml	1-2x0.4ml	10	Enoxaparin 40mg 2xsehari subkutan	S (10);TS (0)	100,00
Rata-rata Persentase kesesuaian						99,03

Resep yang tidak sesuai dengan pemberian kelas terapi kortikosteroid terjadi pada satu pasien yang mendapatkan terapi deksametason dengan sub dosis lazim $3 \times 0,5$ mg atau 1.5 mg/perhari < 6 mg/hari. Namun pada pemberian terapi inflamasi kortikosteroid lain, pasien sudah mendapatkan kesesuaian dosis dan frekuensi sesuai *guidelines* protokol Covid-19 (Kemenkes RI, 2020b). Pasien yang menerima kortikosteroid memiliki hubungan yang bermakna terhadap derajat keparahan berat atau memerlukan bantuan oksigen 1,5 kalinya dibandingkan dengan pasien yang hanya mengalami derajat keparahan sedang. Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian lainnya yang mengungkapkan bahwa pasien Covid-19 dengan derajat keparahan berat dapat diberikan pengobatan kortikosteroid dapat memberikan penurunan angka kematian relative besar sebanyak 21% (Alhazzani *et al.*, 2020).

Pemberian terapi deksametason pada dosis 6 mg selama 24 jam dengan lama pengobatan sepuluh hari pemberian golongan glukokortikoid lainnya seperti metil prednisolon dengan derajat berat dengan bantuan oksigen atau bantuan mekanik ventilator (Shang *et al.*, 2020). Pada pemberian antikoagulan, pasien Covid-19 dengan status derajat berat memiliki nilai hubungan yang bermakna sebesar 3,3 kalinya dibandingkan pada pasien dengan status derajat sedang. Hal ini sejalan dengan penelitian lainnya, mengungkapkan bahwa pasien yang terekomendasikan pemberian antikoagulan profilaksis membutuhkan perawatan di rumah sakit dengan status derajat keparahan sedang maupun berat. Pasien yang menerima antikoagulan mengalami penurunan angka kematian (Tang *et al.*, 2020). Heparin memiliki sifat anti-inflamasi dan juga dapat menghambat perlekatan virus melalui perubahan konformasi pada reseptor permukaan SARS-CoV-2 Spike S1 (Mycroft-West *et al.*, 2020). Penilaian resiko perdarahan harus termonitoring secara ketat dan harus dilakukan evaluasi pada kelainan sistem organ serta nilai komorbid dengan resiko perdarahan dan sejenisnya. Kontra indikasi (absolute relative) dengan perdarahan aktif, status alergi heparin, jumlah nilai trombosit lebih dari $25.000/\text{mm}^3$ serta hepatotoksis berat, pemberian antikoagulan profilaksis yaitu Heparin BM rendah (LMWH) dengan dosis standar $1 \times 0,4$ cc sub kutan atau *unfractionated heparin* (UFH) 5000 unit 2 kali sehari secara sub kutan (Shi *et al.*, 2020).

Penelitian lain terdapat beberapa kontraversi penggunaan ACE inhibitors dan ARB yaitu memberikan dampak positif terhadap derajat keparahan penyakit Covid-19. Pada penelitian yang dilakukan oleh Gurwitz (2020) mengungkapkan bahwa penurunan regulasi ACE-2 di paru mengakibatkan dominasi ACE dengan cara peningkatan akumulasi angiotensin II dan menyebabkan cedera paru melalui angiotensin II tipe 1 reseptor (AT1R). Hasil pembentukan ACE-2 yaitu angiotensin 1-7, dari angiotensin II sehingga dapat mengurangi efek inflamasi dan meningkatkan potensi antiinflamasi dari angiotensin 1-7 tersebut yang akhirnya mengurangi

derajat cedera paru dan mencegah timbulnya *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Bahkan sebuah studi di European Society of Cardiology (ESC) yang mengungkapkan bahwa pengaruh buruk ACEI dan ARB terhadap pasien infeksi Covid-19 dengan komorbid hipertensi belum dipastikan berbahaya sehingga merekomendasikan dokter dan pasien tetap melanjutkan terapi antihipertensi (Sun *et al.*, 2020).

Golongan *calcium channel blocker* (CCB) memiliki nilai perbedaan yang tidak bermakna terhadap derajat keparahan penyakit, hal ini sejalan pada penelitian yang dilakukan oleh Alsagaff *et al.*, (2021) menjelaskan bahwa sebagian besar dari sampel penelitian sebanyak 119.298 pasien dari 31 studi penelitian yang dimasukkan dalam meta-analisis, hanya 23 studi menunjukkan bahwa pemberian CCB tidak berhubungan dengan luaran mortalitas pasien Covid-19. Namun, analisis sub-grup khusus pada pasien hipertensi yang menyertakan 10 studi menunjukkan hasil luaran mortalitas yang lebih rendah pada pengguna CCB. Analisis untuk mengetahui hubungan penggunaan CCB dan derajat keparahan pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi dengan mengikutsertakan 7 studi menunjukkan bahwa penggunaan CCB tidak berhubungan dengan derajat keparahan pasien Covid-19.

Salah satu antihipertensi yang memiliki kebermaknaan terhadap tingkat derajat keparahan pasien Covid-19 adalah penggunaan obat diuretik dari spironolakton (nilai $p=0,034$). Hal ini sejalan dengan penelitian Cadegiani *et al.*, (2020) mengungkapkan bahwa terdapat reseptor ACE 2, sistem RAAS dan TMPRSS2 hal yang sangat mempengaruhi ketidakefektifitasan SARS Cov-2 secara intrasel. Pasien dengan riwayat tekanan darah tinggi dan kegemukan (obesitas) memiliki ketidaknormalan pada reseptor ekspresi, namun demikian pada TMPRSS2 akan terjadi ekspresi berlebihan jika terpapar oleh hormon androgen. Golongan diuretik spironolakton, kelas mineralkortikoid mengakibatkan efek antagonis reseptor androgen, antihipertensi, kardioprotektif dan nefroprotektif (Cadegiani *et al.*, 2020). Pada penelitian ini pasien dengan komorbid hipertensi menggunakan salahsatu golongan obat hipertensi karena memiliki manfaat dalam memperbaiki keseimbangan ACE2 yang tersirkulasi dan terikat pada membrane, menghambat aktivasi TMPRSS2 yang termediasi androgen, serta memperbaiki disfungsi RAAS yang berpotensi mengurangi pematangan virus.(Kotfis *et al.*, 2021). Dosis rutin sipronolakton pada Covid-19, terdapat dua kali sehari 100 mg selama masa pengobatan lima hari (Kotfis *et al.*, 2021; Yartas *et al.*, 2020).

4. Kesimpulan

Penggunaan terapi Covid-19 pada 80 pasien rawat inap dengan status komorbid hipertensi menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada pemberian terapi suportif Covid-19 ($p=0,034$; OR 2,625), saturasi oksigen ($p=0,008$; OR 5,625) serta lama perawatan pasien

($p=0,024$;OR2,478) terhadap derajat keparahan penyakit. Keterbatasan pada penelitian ini adalah menggunakan satu gambaran rumah sakit sebagai sampel sehingga belum dapat mewakili semua rumah sakit yang ada. Periode penelitian terbatas pada periode satu semester sehingga diperlukan desain penelitian cohort prospektif. Proporsi kesesuaian peresepan berdasarkan dosis dan frekuensi pemberian terapi Covid-19 pada pasien komorbid hipertensi sebanyak 99,03 %. Saran penelitian perlunya peninjauan monitoring terapi berdasarkan kajian klinis obat terutama monitoring efek samping obat dan interaksi obat.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih kami sampaikan kepada Poltekkes Kemenkes Jakarta 2 atas dukungan penelitian melalui perizinan penelitian mandiri tahun 2021 dan Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita kesediaan menjadi fasilitas penelitian.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Penulis ke-4 bekerja di RJPD Harapan Kita menyatakan tidak ada konflik kepentingan terhadap naskah ini.

Daftar Pustaka

- Alhazzani, W., Møller, M. H., Arabi, Y. M., Loeb, M., Gong, M. N., Fan, E., Oczkowski, S., Levy, M. M., Derde, L., Dzierba, A., Du, B., Aboodi, M., Wunsch, H., Cecconi, M., Koh, Y., Chertow, D. S., Maitland, K., Alshamsi, F., Belley-Cote, E., Greco, M., Laundry, M., Morgan, J.L., Kesecioglu, J., McGeer, A., Mermel, L., Mammen, M.J., Alexander, P.E., Arrington, A., Centofanti, J.E., Citerio, G., Baw, B., Memish, Z.A., Hammond, N., Hayden, F.G., Evans, L., dan Rhodes, A. (2020). Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
- Alsagaff, M. Y., Mulia, E. P. B., Maghfirah, I., Luke, K., Nugraha, D., Rachmi, D. A., Septianda, I., dan A'yun, M. Q. (2021). Association of calcium channel blocker use with clinical outcome of COVID-19: A meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(5), 102210. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102210>
- Bajwah, S., Wilcock, A., Towers, R., Costantini, M., Bausewein, C., Simon, S. T., Bendstrup, E., Prentice, W., Johnson, M. J., Currow, D. C., Kreuter, M., Wells, A. U., Birring, S. S., Edmonds, P., dan Higginson, I. J. (2020). Managing the supportive care needs of those affected by COVID-19. *European Respiratory Journal*, 55(4), 2000815. <https://doi.org/10.1183/13993003.00815-2020>
- Barlow, A., Landolf, K. M., Barlow, B., Yeung, S. Y. A., Heavner, J. J., Claassen, C. W., dan Heavner, M. S. (2020). Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 40(5), 416–437. <https://doi.org/10.1002/phar.2398>
- Bean, D. M., Kraljevic, Z., Searle, T., Bendayan, R., Kevin, O., Pickles, A., Folarin, A., Roguski, L., Noor, K., Shek, A., Zakeri, R., Shah, A. M., Teo, J. T. H., dan Dobson, R. J. B. (2020). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers are not associated with severe COVID-19 infection in a multi-site UK acute hospital trust. *European Journal of Heart Failure*, 22(6), 967–974. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1924>
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A.,

- Short, W. R., Touloumi, G., Lye, D. G., Ohmagari, N., Oh, M., Ruiz-Palacios, G. M., Benfield, T., Fätkenheuer, G., Kortepeter, M. G., Atmar, R. L., Creech, B., Lundgren, J., Babiker, A. G., Pett, S., Neaton, J. D., Burgess, T. H., Bonnett, T., Green M., Makowski, M., Osinusi, A., Nayak, S., dan Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1813–1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
- Burhan, E., Dwi Susanto, A., Isbaniah, F., Aman Nasution, S., Ginanjar, E., Wicaksono Pitoyo, C., Susilo, A., Firdaus, I., Santoso, A., Arifa Juzar, D., Kamsul Arif, S., Lolong Wulung, N. G., Muchtar, F., Pulungan, A. B., Ambara Sjakti, H., Prawira, Y., dan Dwi Putri. (2020). *PEDOMAN TATALAKSANA COVID-19 Edisi 3*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI).
- Cadegiani, F. A., Goren, A., dan Wambier, C. G. (2020). Spironolactone may provide protection from SARS-CoV-2: Targeting androgens, angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). *Medical Hypotheses*, 143, 110112. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110112>
- Dalhoff, A. (2005). Immunomodulatory Activities of Fluoroquinolones. *Infection*, 33(S2), 55–70. <https://doi.org/10.1007/s15010-005-8209-8>
- Fang, L., Karakiulakis, G., dan Roth, M. (2020). Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), e21. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
- Gauvreau, G. M., dan Denburg, J. A. (2015). Human Mast Cell and Basophil/Eosinophil Progenitors. In *Methods in Molecular Biology*. 1220, pp. 59–68). Humana Press Inc. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2_4
- Gurwitz, D. (2020). Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Development Research*, 81(5), 537–540. <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
- Kemendes RI. (2020a). *Data Sebaran COVID-19 di Indonesia 2020*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. <https://covid19.go.id/>
- Kemendes RI. (2020b). *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease Covid-19 Revisi 5*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kotfis, K., Lechowicz, K., Drożdżal, S., Niedźwiedzka-Rystwej, P., Wojdacz, T. K., Grywalska, E., Biernawska, J., Wiśniewska, M., dan Parczewski, M. (2021). COVID-19—The Potential Beneficial Therapeutic Effects of Spironolactone during SARS-CoV-2 Infection. *Pharmaceuticals*, 14(1), 71. <https://doi.org/10.3390/ph14010071>
- Li, X., Zhong, X., Wang, Y., Zeng, X., Luo, T., dan Liu, Q. (2021). Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 16(5), e0250602. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250602>
- Lin, K. J., Schneeweiss, S., Tesfaye, H., D'Andrea, E., Liu, J., Lii, J., Murphy, S. N., dan Gagne, J. J. (2020). Pharmacotherapy for Hospitalized Patients with COVID-19: Treatment Patterns by Disease Severity. *Drugs*, 80(18), 1961–1972. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01424-7>
- Mahmood, A., Elnour, A. A., Ali, A. A. A., Hassan, N. A. G. M., Shehab, A., dan Bhagavathula, A. S. (2016). Evaluation of rational use of medicines (RUM) in four government hospitals in UAE. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(2), 189–196.
- Marciniec, K., Beberok, A., Pęczak, P., Boryczka, S., dan Wrześniok, D. (2020). Ciprofloxacin and moxifloxacin could interact with SARS-CoV-2 protease: preliminary in silico analysis. *Pharmacological Reports*. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00169-0>
- Mycroft-West, C. J., Su, D., Li, Y., Guimond, S. E., Rudd, T. R., Elli, S., Miller, G., Nunes, Q. M., Procter, P., Bisio, A., Forsyth, N. R., Turnbull, J. E., Guerrini, M., Fernig, D. G.,

- Yates, E. A., Lima, M. A., dan Skidmore, M. A. (2020). SARS-CoV-2 Spike S1 receptor binding domain undergoes conformational change upon interaction with low molecular weight heparins. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.068486>
- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., dan peneliti Consortium COVID 19 di Northwell (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323(20), 2052. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Schiffirin, E. L., Flack, J. M., Ito, S., Muntner, P., dan Webb, R. C. (2020). Hypertension and COVID-19. *American Journal of Hypertension*, 33(5), 373–374.
- Shang, L., Zhao, J., Hu, Y., Du, R., dan Cao, B. (2020). On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *The Lancet*, 395(10225), 683–684. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)
- Shi, C., Wang, C., Wang, H., Yang, C., Cai, F., Zeng, F., Cheng, F., Liu, Y., Zhou, T., Deng, B., Vlodavsky, I., Li, J. P., dan Zhang, Y. (2020). The Potential of Low Molecular Weight Heparin to Mitigate Cytokine Storm in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clinical and Translational Science*. <https://doi.org/10.1111/cts.12880>
- Sun, M. L., Yang, J. M., Sun, Y. P., dan Su, G. H. (2020). Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi = Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi = Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 43(3). <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016>
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., dan Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.
- Toh, H., Lim, Z., Yap, P., dan Tang, T. (2017). Factors associated with prolonged length of stay in older patients. *Singapore Medical Journal*, 58(3), 134–138.
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., dan Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. In *Cell Research*. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Wang, X., Fang, X., Cai, Z., Wu, X., Gao, X., Min, J., dan Wang, F. (2020). Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research*.
- World Health Organization. (2020). *WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard*. <https://covid19.who.int/>
- World Health Organization. (2021). *Therapeutics and COVID-19: living guideline*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345356>
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C.-L., Abiona, O., Graham, B. S., dan McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483). <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
- Wu, R., Wang, L., Kuo, H.-C. D., Shannar, A., Peter, R., Chou, P. J., Li, S., Hudlikar, R., Liu, X., Liu, Z., Poiani, G. J., Amorosa, L., Brunetti, L., dan Kong, A.-N. (2020). An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Current Pharmacology Reports*, 6(3), 56–70. <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00216-7>
- Yartas Dumanli, G., Dilken, O., dan Urkmez, S. (2020). Use of Spironolactone in SARS-CoV-2 ARDS Patients. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*, 48(3), 254–255. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2020.569>

