

Original Research Article**Pemberian Azithromycin Sebagai Bagian Tatalaksana Pasien Covid-19****Desak Putu Dayita Nareswari^{1*}, Budhi Setiawan²**¹Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya²Department Pharmacology, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

* Correspondence: dayitanareswari@gmail.com

ABSTRAK

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-COV-2). SARS-COV-2 menyebabkan wabah yang tidak biasa di Wuhan China pada bulan Desember 2019. Coronavirus masuk kedalam family Coronaviridae yang umumnya terdeteksi pada sebagian besar hewan, tetapi dapat bertransformasi menjadi bentuk baru dan menginfeksi manusia. Penelitian tentang "pemberian *Azithromycin* sebagai bagian tatalaksana pasien COVID 19" ini menggunakan metode kajian pustaka Literature Review. Semua data yang digunakan pada penelitian ini bukan berdasarkan dari pengamatan langsung

(data primer), tetapi diperoleh dari hasil penelitian yang sudah dilakukan oleh peneliti-peneliti terdahulu (data sekunder). Efektifitas *Azithromycin* sebagai bagian tatalaksana pasien COVID-19 disamping sebagai antibiotic, juga sebagai immunomodulator dan juga memiliki efek antiinflamasi. penggunaan *Azithromycin* menunjukkan adanya pengaruh terhadap mortalitas pasien COVID-19, penggunaan *Azithromycin* menunjukkan adanya pengaruh terhadap tingkat mordibitas pasien COVID-19 baik terhadap manifestasi klinis, maupun lamanya masa rawat inap di rumah sakit.

Kata kunci: Pemberian *Azithromycin*, Tatalaksana Pasien COVID-19**PENDAHULUAN**

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-COV-2). SARS-COV-2 menyebabkan wabah yang tidak biasa di Wuhan China pada bulan Desember 2019. Coronavirus masuk kedalam family Coronaviridae yang umumnya terdeteksi pada sebagian besar hewan, tetapi dapat bertransformasi menjadi bentuk baru dan menginfeksi manusia (Saeed et al., 2021).

Tanda dan gejala infeksi COVID-19 yaitu demam, batuk dan sesak nafas. Virus ini memiliki masa inkubasi terpanjang 14 hari. Pneumonia, gagal ginjal, sindrom pernapasan akut dan kematian merupakan komplikasi terberat dari COVID-19 (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2020)

Menurut (Susilo et al., 2020) kasus COVID-19 pertama kali terdeteksi di Indonesia sebanyak dua kasus pada tanggal 2 Maret 2020. Di Indonesia COVID-19 mengalami penurunan presentase penularan sejak akhir Juli 2021. Menurut World Health Organization di Indonesia mengalami penurunan kasus kematian sebanyak 16%. Epidemiologi gambaran kejadian COVID-19 berdasarkan gender di Indonesia digambarkan dengan pasien laki laki lebih banyak dari pasien perempuan. Pasien positif COVID-19 pada laki-laki sebanyak 56,5% kasus dan 54,4% COVID-19 adalah laki-laki,

Azithromycin merupakan antibiotik makrolida dengan spectrum gram positif dan gram negatif yang luas. *Azithromycin* juga memiliki antiinflamasi dan imunoregulasi yang baik melalui respon imun bawaan maupun respon imun adaptif. *Azithromycin* efektif untuk

mengobati gangguan inflamasi kronis seperti bronkiolitis, asma dan rosacea. Selain mengobati inflamasi kronis, antibiotic ini juga berperan dalam peningkatan tingkat kesembuhan pada penyakit pneumonia yang disebabkan oleh virus yang dirawat di ICU seperti influenza virus dan rhinovirus (Gyselinck et al, 2021).

Menurut (Donsu and Hasmono, 2020) sebelum adanya vaksin COVID-19, *Azithromycin* dapat digunakan sebagai salah satu bagian tatalaksana yang dapat dipertimbangkan untuk mengobati penyakit COVID-19. *Azithromycin* memiliki efek anti inflamasi dan immunomodulator yang berfungsi pada beberapa penelitian invitro mengenai virus influenza dan virus Zika maupun pada beberapa penyakit

penafasan (Chunfeng Li, 2019).

METODE

Penelitian tentang “pemberian *Azithromycin* sebagai bagian tatalaksana pasien COVID 19” ini menggunakan metode kajian pustaka Literature Review. Semua data yang digunakan pada penelitian ini bukan berdasarkan dari pengamatan langsung (data primer), tetapi diperoleh dari hasil penelitian yang sudah dilakukan oleh peneliti-peneliti terdahulu (data sekunder).

HASIL

Deskripsi hasil penelitian yang di dapat dari data sekunder jurnal peneliti sebelumnya dapat dilihat dalam table dibawah ini

Tabel 1. Jurnal Review

No	Author (tahun)	Design Penelitian dan Jumlah Sampel	Hasil
1	(Rosenberg et al, 2020)	Design penelitian : <i>Retrospective multicentre cohort</i> Jumlah Sampel : 1438 Sampel yang terdiri dari 735 menerima hydroxychloroquine dan <i>Azithromycin</i> 231 menerima hanya hydroxychloroquine 211 menerima hanya azithromycin 221 menerima obat lainnya	Pemberian dosis tunggal <i>hydroxychloroquine</i> , <i>Azithromycin</i> , kombinasi <i>hydroxychloroquine</i> , <i>Azithromycin</i> , maupun dikombinasikan dengan obat lainnya tidak memberikan perbedaan signifikan terkait mortalitas di rumah sakit
2	(Hong et al, 2022)	Design Penelitian : <i>Retrospective Cohort Study</i> Jumlah Sampel : 299 sampel	Pengobatan kombinasi dari generasi 3 Cephalosporin, <i>Azithromycin</i> dan lopinovir/ritonavir dosis rendah maupun hydroxychloroquine tidak memberikan pengaruh terhadap perbaikan manifestasi klinis dan tidak memperlambat kematian virus, perbaikan gejala maupun lamanya pasien di rumah sakit pada pengobatan untuk pasien COVID-19 gejala sedang
3	(Arshad et al, 2020)	Design Penelitian: <i>Multicenter retrospective Observational Study</i> Jumlah Sampel: 251 sampel	Pemberian hanya hydroxychloroquine maupun dikombinasikan dengan <i>Azithromycin</i> dapat mengurangi mortalitas yang berkaitan dengan COVID-19

4	(Morán Blanco <i>et al</i> , 2021)	Design Penelitian : A retrospective observational study Jumlah Sampel : 84 Sampel	Pemberian antihistamin dan <i>Azithromycin</i> kepada pasien tanpa gejala dan risiko tinggi, kontak dekat dan keluarga pasien, memiliki hasil yang sangat baik dalam mengurangi tingkat kematian
5	(Rodríguez-Molinero <i>et al</i> , 2020)	Design penelitian : Studi observasional cohort Jumlah sampel : 418 sampel	Tidak ditemukan manfaat klinis yang terkait dengan penggunaan <i>Azithromycin</i> dalam fungsi paru setelah 48 jam perawatan atau lama tinggal di rumah sakit
6	(Sekhavati <i>et al</i> , 2020)	Design Penelitian : Randomised Controlled Trial Jumlah Sampel : 202 sampel	Pasien yang diberikan terapi <i>Azithromycin</i> memiliki masa rawat inap yang lebih singkat dan memiliki SpO2 lebih tinggi
7	(Albani <i>et al</i> , 2020)	Design Penelitian : Retrospective Jumlah Sampel : 600 sampel	<i>Azithromycin</i> efektif dalam mengurangi mortalitas di rumah sakit

PEMBAHASAN

1. Efektifitas *Azithromycin*

Penggunaan *Azithromycin* sebagai lini pertama sebelum adanya vaksin COVID-19 disebabkan oleh kemampuan azitromisin untuk mempengaruhi produksi inflamasi mediator melalui penghambatan NF-kB dan jalur proinflamasi hal ini menunjukkan potensi bermanfaat dalam melawan keadaan hiperinflamasi yang bermanifestasi melalui masuknya neutrofil, radang paru-paru, badai sitokin, dan hiperkoagulasi (Venditto *et al*, 2021).

Penggunaan antibiotik pada pasien COVID-19 bertujuan untuk menghambat bakteri patogen untuk pasien yang mengalami koinfeksi bakteri. Sifat immunomodulator dan anti inflamasi pada *Azithromycin* juga berfungsi dalam penyakit saluran pernafasan. Penelitian secara *in vitro* sebelumnya menunjukkan bahwa azitromisin dapat mencegah replikasi virus influenza H1N1 dan virus zika. Penghambatan replikasi SARS-CoV-2 dengan Azitromisin telah terbukti memiliki efek antivirus langsung pada replikasi rhinovirus, dengan

meningkatkan ekspresi interferon (IFN) dan gen yang distimulasi IFN (ISG) dalam sel epitel bronkial manusia (Paluseri *et al*, 2021).

Azithromycin menginduksi sel inang dengan cara mengikat protein SARS-CoV-2 ke ACE2. azitromisin dapat secara kompetitif menghambat pengikatan kofaktor virus karena kemiripan molekulnya yang mencolok dengan GM1, gangliosida sel inang yang mengikat domain pengikatan gangliosida dari *spike protein*. Setelah pengikatan reseptor, virus memasuki sel inang melalui fusi membran, atau melalui endositosis yang diperantarai reseptor. Cara lainnya yaitu terjadi pengasaman endosom yang menyebabkan pelepasan virus dan pelepasan nukleokapsid. Azitromisin dapat menghambat hal ini karena merupakan basa lemah yang terakumulasi secara intraseluler dan di dalam endosom. *Azithromycin* menginduksi ekspresi mRNA intraseluler dari gen antivirus, gen yang dirangsang IFN dan produksi IFN dalam sel inang yang terinfeksi. Ini dapat meningkatkan respons antivirus seluler yang

dimediasi oleh jalur IFN dan membantu mempertahankan keseimbangan dalam respons imun (Gyselinck *et al*, 2021).

2. Mordibitas

Penelitian (Rodríguez-Molinero *et al*, 2020) Menggunakan sample dengan rata rata usia 65.4tahun, diantaranya 239 sampel diobati dengan tatalaksana azithromycin. Dalam penelitian terdapat 79 pasien meninggal, 7 orang diantaranya menggunakan tatalaksana *Azithromycin* (P=0,01). efek azitromisin dianalisis dalam subkohort di mana dalam analisis subkohort ini, total lama rawat inap di rumah sakit dihitung dari hari pertama masuk, dan pasien dianggap terpapar obat jika mereka meminumnya kapan saja. model regresi Cox yang disesuaikan dengan kriteria jenis kelamin, usia, obesitas, gagal jantung, gagal ginjal kronis, SAHS, saturasi di ruang gawat darurat, CPR di ruang gawat darurat, dan radriografi

Penelitian (Hong *et al*, 2022) memiliki 299 sampel yang diberikan anitibiotic *Azithromycin* dan cefixime, antivirus Lopinavir atau ritonavir dan Hydroxychloroquine. Pasien yang diberikan terapi *Azithromycin*, cefixime dan Hydroxychloroquine adalah perempuan dengan rata rata umur 35,24 dan didapatkan P<0,05. Cephalosporin dan *Azithromycin* merupakan profilaksis antibakteri yang sering digunakan untuk koinfeksi bakteri pada pasien SARS-COV-2.

Penelitian (Sekhavati *et al*, 2020) menggunakan 111 kasus yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu perlakuan kasus (n = 56) dan kontrol (n = 55). Semua pasien menyelesaikan durasi perawatan yang diperlukan selama 5 hari. Hasil penyelidikan ini menemukan bahwa pasien yang menerima AZM memiliki

durasi rawat inap yang lebih pendek dibandingkan dengan kelompok kontrol, (P = 0,020) dan memiliki kadar SpO2 yang secara signifikan lebih tinggi (P = 0,030).

3. Mortalitas

Penelitian (Rosenberg *et al*, 2020) memiliki 1438 sampel dengan pembagian 735 (51,1%) diberikan hydroxychloroquine dan *Azithromycin*, 271 (18,8%) diberikan hanya hydroxychloroquine, 211(14,7%) diberikan hanya *Azithromycin* dan 221 (15,4%) diberikan obat lainnya. Pada pemberian hanya *Azithromycin* diberikan kepada rata rata usia 62,5 tahun. Pasien yang diberikan terapi yatu pasien yang berada di ICU dan menggunakan ventilator. Pada abnormalitas ECG yang memaparkan *arrythmia* dan perpanjangan QT interval ditemukan 634(86,3%) sampel yang diberikan tatalaksana hydroxychloroquine dan azithromycin, Hanya hydroxychloroquine sebanyak 233 (86,0%) sampel, *Azithromycin* sebanyak 180 (85,3%) sampel dan 155 (70,1%) sampel obat lainnya.

Dalam 3 jurnal lainnya (Albani *et al*, 2020; Arshad *et al*, 2020; Morán Blanco *et al*, 2021) menyatakan bahwa adanya keterkaitan antara penggunaan *Azithromycin* dengan menurunnya tingkat mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, Penurunan ini juga dipengaruhi oleh pemberian obat lainnya seperti antihistamin untuk yang bergejala sedang, hydroxychloroquine maupun chloroquine.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dari studi penelusuran jurnal dan dilakukan review,

maka dapat disimpulkan sebagai berikut : efektifitas Azithromycin dalam tatalaksana COVID-19 disamping sebagai antibiotic, juga sebagai immunomodulator dan juga memiliki efek antiinflamasi, penggunaan *Azithromycin* menunjukkan adanya pengaruh terhadap mortalitas pasien COVID-19, penggunaan *Azithromycin* menunjukkan adanya pengaruh terhadap tingkat mordibitas pasien COVID-19 baik terhadap manifestasi klinis, maupun lamanya masa rawat inap di rumah sakit.

DAFTAR PUSTAKA

- Damle, B. *et al.* 2020. 'Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of *Azithromycin* and Use in COVID-19', *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 108(2), pp. 201–211. doi: 10.1002/cpt.1857.
- Donsu, Y. C. and Hasmono, D. 2020. 'Tinjauan *Azithromycin* Pada Penyakit Virus Korona 2019 (COVID-19)', *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 17(2), pp. 133–147. doi: 10.23917/pharmacon.v17i2.12359.
- Gyselink, I. *et al.* 2021. 'Rationale for *Azithromycin* in COVID-19: An overview of existing evidence', *BMJ Open Respiratory Research*, 8(1), pp. 1–10. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000806.
- Hikmawati, I. and Setiyabudi, R. 2021. 'Epidemiology of COVID-19 in Indonesia: common source and propagated source as a cause for outbreaks', *Journal of Infection in Developing Countries*, 15(5), pp. 646–652. doi: 10.3855/JIDC.14240.
- Katzung, B. G. 2018. *Katzung Basic & Clinical Pharmacology 12th Ed2, McGraw-Hill Education.*
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2020. 'Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MenKes/413/2020 Tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus Disease 2019 (Covid-19)', *MenKes/413/2020*, 2019, p. 207.
- Levani, Prastya and Mawaddatunnadila .2021. 'Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi', *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 17(1), pp. 44–57.
- Melfianora .2019. 'Penulisan Karya Tulis Ilmiah dengan Studi Literatur', *Open Science Framework*, pp. 1–3. Available at: osf.io/efmc2.
- Nathan, A. J. and Scobell, A. 2020. 'How China sees America', *Foreign Affairs*, 91(5), pp. 1689–1699. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- Pustaka, T., Ramadhan, P. and Hudari, H. 2020. 'DIAGNOSIS COVID-19 PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I'.
- Saeed, H. *et al.* 2021. 'COVID-19; current situation and recommended interventions', *International Journal of Clinical Practice*, 75(5), pp. 1–9. doi: 10.1111/ijcp.13886.
- Saputra, Y. E. *et al.* 2021. 'Gambaran Faktor Risiko Lanjut Usia Terhadap Kematian Pasien COVID-19', *Jurnal Pandu Husada*, 2(2), p. 114. doi: 10.30596/jph.v2i2.6402.
- Supadmi, F. R. S. 2021. 'Literatur Review: Terapi Plasma Konvalesen Bagi Pasien Covid-19', *Medica Arteriana (Med-Art)*, 3(1), p. 53. doi: 10.26714/medart.3.1.2021.53-60.
- Susilo, A. *et al.* 2020. 'Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini', *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), p. 45. doi: 10.7454/jpdi.v7i1.415.
- Trada Purba, R. *et al.* 2020. 'Potensi Pemberian Tocilizumab pada Pasien COVID-19 Di ICU RSUD Ulin Banjarmasin Potency of Tocilizumab Administration for COVID-19 Patients in ICU RSUD Ulin Banjarmasin', *Jurnal Anestesiologi Indonesia*, 12(3), pp. 17–33.
- Albani, F. *et al.* . 2020. 'Impact of *Azithromycin* and/or hydroxychloroquine on hospital mortality in COVID-19', *Journal of clinical medicine*, 9(9), p.2800.
- Million, M. *et al.* 2021. 'Early combination therapy with hydroxychloroquine and

- Azithromycin* reduces mortality in 10,429 COVID-19 outpatients', *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 22(3), p. 1063–1072.
- Morán Blanco, J.I. *et al.* 2021 'Antihistamines and *Azithromycin* as a treatment for COVID-19 on primary health care – A retrospective observational study in elderly patients', *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, p.67
- Paluseri, A. *et al.* 2021. 'Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Antibiotik Levofloksasin Dan *Azithromycin* Pada Pasien Penderita Corona Virus Disease', *Jurnal Farmasi*, XVII(1), pp. 50–54.
- Rodríguez-Molinero, A. *et al.* 2020. 'Observational study of *Azithromycin* in hospitalized patients with COVID-19', *PLoS ONE*, 15(9), pp. 1–13.
- Rosenberg, E.S. *et al.* 2020 'Association of Treatment with Hydroxychloroquine or *Azithromycin* with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State', *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(24), pp. 2493–2502.
- Saleh, M. *et al.* (2020) 'Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine, and *Azithromycin* on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection', *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 13(6) pp. 496–504.
- Hong, W. *et al.* 2022 'Use of combined treatment of 3rd-generation cephalosporin, *Azithromycin* and antiviral agents on moderate SARs-CoV-2 patients in South Korea: A retrospective cohort study', *PLoS ONE*, 17(4), pp. 1–23
- Venditto, V.J. *et al.* 2021 'Immunomodulatory Effects of *Azithromycin* Revisited: Potential Applications to COVID-19', *Frontiers in Immunology*, 12, pp. 1–19.