

Evaluasi Penggunaan Klorokuin Atau Oseltamivir Terhadap Fungsi Ginjal Pasien COVID- 19 di RSUP Fatmawati Jakarta Tahun 2020

Agnes Juwita¹, Agus Purwanggana², Ahmad Subhan³

¹ Mahasiswa Fakultas Farmasi Universitas Pancasila

² Dosen Fakultas Farmasi Universitas Pancasila

³ Apoteker RSUP Fatmawati

Abstrak

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan virus baru *coronavirus* jenis baru (*SARS-CoV-2*) yang menyerupai kasus pneumonia. Virus ini pertama kali ditemukan di Wuhan, China. Pada periode awal COVID-19 di bulan Maret tahun 2020 terjadi peningkatan kasus aktif dan kasus kematian yang signifikan di Indonesia. Belum adanya pengobatan terapeutik untuk COVID-19, maka penggunaan klorokuin atau oseltamivir dan obat lain yang di uji berpotensi untuk COVID-19. Penggunaan obat-obat diluar indikasi dapat menyebabkan penurunan fungsi pada beberapa organ tubuh, khususnya pada organ ginjal sebab banyak obat di eskresikan melalui ginjal. Tujuan penelitian untuk mengevaluasi kesesuaian terapi penggunaan klorokuin atau oseltamivir dengan standar Protokol Tatalaksana COVID-19 dan pengaruhnya terhadap fungsi ginjal pasien COVID-19 di instalasi rawat inap RSUP Fatmawati periode Maret-Juni 2020. Metode penelitian deskriptif observasional melalui penelusuran rekam medik pasien COVID-19 dengan subjek penelitian adalah pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 berusia ≥ 18 tahun yang menerima klorokuin atau oseltamivir dan memiliki fungsi ginjal normal di RSUP Fatmawati. Pengaruh penggunaan klorokuin atau oseltamivir menggunakan rancangan *pre* dan *post design* yang akan di analisis menggunakan uji t berpasangan untuk melihat kadar sebelum dan sesudah penggunaan pada parameter fungsi ginjal. Hasil penelitian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi menunjukkan bahwa kesesuaian terapi yang diperoleh sebesar 50.44% (57 pasien) standar. Sebanyak 49.56% (56 pasien) yang tidak sesuai terapi meliputi ketidaksesuaian dosis dan durasi pemberiannya. Hasil analisis Uji Wilcoxon pada penggunaan klorokuin atau oseltamivir kadar ureum dan kreatinin serum memiliki nilai Asymp. Sig. (2tailed) < 0.05 artinya penggunaan klorokuin atau oseltamivir mempengaruhi fungsi ginjal pasien.

Kata kunci : COVID-19, SARS-CoV-2, klorokuin, oseltamivir, kesesuaian terapi, pengaruhnya terhadap ginjal, RSUP Fatmawati

Abstract

Coronavirus Disease2019 (COVID-19) is a new type of coronavirus (SARSCoV-2) that resembles a case of pneumonia. This virus was first discovered in Wuhan, China. In the early period of COVID-19 in March 2020 there was a significant increase in active cases and death cases in Indonesia. There is no therapeutic treatment for COVID-19, so the use of chlorouin or oseltamivir and other drugs being tested has the potential for COVID-19. The use of drugs outside of indications can cause a decrease in function in several organs of the body, especially in the kidneys because many drugs are excreted through the kidneys. The purpose of the study was to evaluate the suitability of therapy using chloroquine or oseltamivir with the standard COVID-19 Treatment Protocol and its effect on kidney function of COVID-19 patients at the inpatient installation of Fatmawati Hospital for the period March-June 2020. The research method was descriptive observational through tracing the medical records of COVID-19 patients. with the study subjects being inpatients with confirmed COVID-19 aged 18 years who received chloroquine or oseltamivir and had normal kidney function at Fatmawati Hospital. The effect of the use of chloroquine or oseltamivir using a pre and post design which will be analyzed using a paired t test to

see levels before and after use on kidney function parameters. (57 patients) standard. A total of 49.56% (56 patients) who were not suitable for therapy included a mismatch of dosage and duration of administration. The results of the Wilcoxon Test analysis on the concomitant use of chloroquine or oseltamivir serum urea and creatinine levels had Asymp values. Sig. (2-tailed) < 0.05 means that the use of chloroquine or oseltamivir affects the patient's kidney function.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, chloroquine, oseltamivir, suitability of therapy, its effect on the kidney, Fatmawati Hospital

Pendahuluan

Pada tanggal 31 Desember 2019 telah dilaporkan kasus pneumonia dengan etiologi yang belum diketahui di kota Wuhan provinsi Hubei, China oleh Wuhan Municipal Health Commission berawal dari beberapa pasien yang memiliki gejala demam, batuk, badan terasa lemas, dan sesak sesekali. Setelah dilakukan beberapa tes fisiologi ditemukan bahwa hasilnya tidak adekuat dengan diagnosa flu, flu burung, adenovirus, SARS, MERS dan penyakit patogen lainnya. Setelah dilakukan identifikasi, ternyata kasus tersebut merupakan kasus Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) yang dikenal dengan nama lain Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Pada tanggal 5 April 2020, dilaporkan lebih dari 1,2 juta kasus terkonfirmasi COVID-19 dan sudah 69.000 kematian di lebih dari 200 negara. Di Indonesia jumlah kasus aktif COVID-19 pada awal periode bulan Maret tahun 2020 berjumlah 1.311 pasien dengan kasus kematian 136 pasien dalam sebulannya. Perkembangan kasus COVID-19 di Indonesia terus meningkat hingga terjadi kenaikan 7,3% yang mana kasus aktif tertinggi ada di provinsi DKI Jakarta sebanyak 189,243 kasus per awal Januari tahun 2021. Secara Nasional, angka kematian yang dihitung secara mingguan terjadi peningkatan sebanyak 0,3% di akhir bulan Desember 2020. (1,2)

Penggunaan obat-obatan lama dan relatif aman menjadi pilihan yang menguntungkan untuk mendapatkan pengobatan efektif. Penggunaan klorokuin, hidroksiklorokuin, oseltamivir, lopinavir/ritonavir, favipiravir, dan penggunaan obat remdesivir yang diteliti untuk pengobatan COVID-19, ditinjau dari perspektif

farmakologi klinis, terutama kemanjuran dan keamanannya. Studi klinis terbatas obat-obatan tersebut menunjukkan beberapa kemanjuran dalam pengobatan COVID-19 dengan efek samping yang dapat ditoleransi.

Pertimbangan penggunaan klorokuin berasal dari adanya bukti bahwa penggunaan obat tersebut dapat menghambat replikasi virus. Aktivitas klorokuin yang ditunjukkan dengan 50% maximal effective concentration (EC50) untuk melawan SARS-CoV-2. Selain EC50, penelitian tersebut juga melaporkan bahwa obat berpotensi menghasilkan 50% hambatan replikasi virus. Penggunaan klorokuin direkomendasikan oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia pada

Protokol Tatalaksana COVID-19 dimulai dari derajat ringan hingga kritis. The Centre for Infectious Disease Control - The Netherlands yang merekomendasikan penggunaan klorokuin untuk COVID-19 parah yang memerlukan perawatan rumah sakit. Obat yang sering dijumpai pada kasus COVID-19 ini dicabut persetujuan penggunaan darurat oleh United States Food and Drug Administration (US-FDA) karena efek samping penggunaan klorokuin diketahui menyebabkan perpanjangan interval QT, sehingga penggunaan bersama dengan obat yang memperpanjang interval QT seperti antiaritmia, antidepresan trisiklik, antipsikotik, dan beberapa antiinfeksi harus hati-hati karena dapat meningkatkan risiko aritmia.

Penggunaan obat-obatan diluar indikasi COVID-19 seperti klorokuin yang seharusnya di indikasikan sebagai obat antimalaria pada pasien menunjukkan toksisitas pada ginjal. Thorogood et al, mencatat bahwa pasien yang

sebelumnya sudah memiliki penyakit ginjal dan mendapat klorokuin mengakibatkan kondisi gagal ginjal stadium akhir dan komplikasi lainnya yang lebih serius.

Pengaruh penggunaan obat diluar indikasi berdampak pada organ ginjal pasien COVID-19, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kesesuaian penggunaan klorokuin atau oseltamivir dengan standar pedoman yang dipakai yaitu Protokol Tatalaksana COVID-19 dan pengaruh penggunaannya terhadap fungsi ginjal dilihat dari parameter fungsi ginjal yaitu ureum darah, kreatinin serum, klirens kreatinin, dan GFR.

Metode Penelitian

Desain, Populasi dan Sampel

Desain studi yang digunakan adalah observasi retrospektif cross-sectional berdasarkan rekam medis pasien COVID-19 yakni evaluasi yang dilakukan setelah terapi diberikan sesuai dengan standar yang telah disetujui yaitu menggunakan Protokol Tatalaksana COVID-19. Populasi penelitian adalah pasien rawat inap yang terkonfirmasi positif COVID-19 yang mendapat obat klorokuin atau oseltamivir dengan fungsi ginjal normal dan berusia ≥ 18 tahun di Instalasi Rawat Inap RSUP Fatmawati Jakarta pada periode Maret – Juni tahun 2020. sampel dilakukan dengan metode Total Sampling pada seluruh pasien COVID-19 di Instalasi Rawat Inap RSUP Fatmawati Jakarta periode Maret – Juni tahun 2020

Pengumpulan dan Pengorganisasian Data

a. Pengumpulan data

Data yang dikumpulkan berupa data rekam medik pasien COVID-19 di Instalasi Rawat Inap RSUP Fatmawati Jakarta periode Maret - Juni 2020 yang memenuhi kriteria inklusi.

b. Jenis data

Jenis data yang dikumpulkan adalah data data kualitatif. Data kualitatif yaitu data karakteristik pasien (jenis kelamin, umur, diagnosa, penyakit penyerta, karakteristik

obat (penggunaan tunggal/kombinasi, dosis, lama pemberian, rute pemberian), dan berdasarkan hasil laboratorium fungsi ginjal pasien yaitu nilai sebelum dan sesudah penggunaan tunggal klorokuin, tunggal oseltamivir, dan kombinasi klorokuin dan oseltamivir.

c. Sarana pengumpulan data

Data pasien didapatkan dari rekam medis pasien akan dicatat pada formulir pengumpulan data yang telah didesain terlebih dahulu.

d. Teknis pengkategorian data

1) Data demografi pasien

- a) Usia pasien
- b) Berat dan tinggi badan
- c) Jenis kelamin pasien
- d) Lama waktu rawat inap pasien

2) Parameter Hasil Lab

- a) Ureum darah
- b) Kreatinin darah
- c) Clearance creatinine
- d) *Glomerular Filtration Rate* (GFR)

Evaluasi Data

Pengolahan data dan evaluasi data dilakukan dengan tahapan analisa secara deskriptif untuk mengevaluasi penggunaan obat klorokuin atau oseltamivir pada pasien COVID-19 di rawat inap RSUP Fatmawati Jakarta periode Maret - Juni tahun 2020. Pengevaluasian data meliputi

a. Demografi dan Profil Pasien

- 1) No rekam medik
- 2) Jenis kelamin
- 3) Usia
- 4) Lama rawat
- 5) Ruang perawatan
- 6) Jenis Pembiayaan
- 7) Diagnosa
- 8) Tinggi dan berat badan
- 9) Hasil Laboratorium pemeriksaan ginjal parameter
- 10) Hasil Swab PCR
- 11) Penyakit penyerta

b. Evaluasi Berdasarkan Kondisi Klinis Pasien COVID-19

- 1) Derajat keparahan pasien COVID-19 di RSUP Fatmawati
- 2) Ruang Perawatan pasien COVID-19 di RSUP Fatmawati
- 3) Lama Perawatan pasien COVID-19 di RSUP Fatmawati
- 4) Status Pulang pasien COVID-19 di RSUP Fatmawati

c. Evaluasi Kesesuaian Penggunaan obat klorokuin atau oseltamivir pada pasien COVID-19 berdasarkan Protokol Tatalaksana COVID-19

- 1) Berdasarkan jenis tunggal klorokuin
- 2) Berdasarkan jenis tunggal oseltamivir
- 3) Berdasarkan kombinasi klorokuin dan oseltamivir
- 4) Berdasarkan dosis dan rute klorokuin
- 5) Berdasarkan dosis dan rute oseltamivir
- 6) Berdasarkan dosis dan rute klorokuin dan oseltamivir
- 7) Berdasarkan lama pemberian terapi klorokuin
- 8) Berdasarkan lama pemberian terapi oseltamivir
- 9) Berdasarkan lama pemberian terapi klorokuin dan oseltamivir

d. Evaluasi Penggunaan klorokuin atau oseltamivir terhadap fungsi ginjal pasien COVID-19 dengan melihat parameter fungsi ginjal

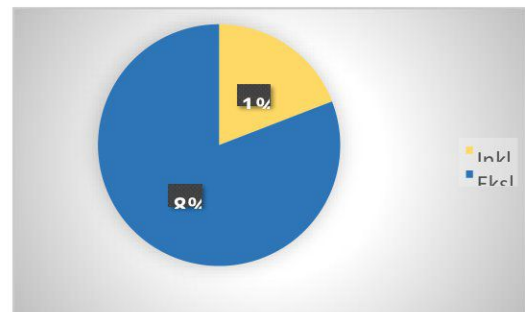
- 1) Berdasarkan nilai parameter fungsi ginjal yakni ureum darah, kreatinin serum, klirens kreatinin, dan GFR pada sebelum dan sesudah penggunaan tunggal klorokuin
- 2) Berdasarkan nilai parameter fungsi ginjal pada sebelum dan sesudah penggunaan tunggal oseltamivir
- 3) Berdasarkan nilai parameter fungsi ginjal pada sebelum dan sesudah penggunaan bersamaan klorokuin dan oseltamivir

Pembahasan dan Kesimpulan

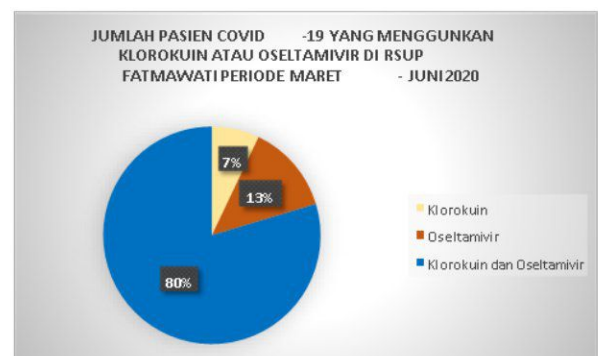
A. Evaluasi Berdasarkan Karakteristik Pasien

Untuk memperoleh data dari distribusi populasi dan demografi pasien COVID19,

peneliti mendapatkan data dari database dan rekam medis pasien rawat inap periode Maret-Juni 2020 yang ada di RSUP Fatmawati Jakarta. Berdasarkan data yang diperoleh dari ruang rawat inap pasien COVID-19 pada periode Maret – Juni 2020 di RSUP Fatmawati Jakarta, jumlah total pasien dengan diagnosis positif COVID-19 adalah 591 pasien. Sementara jumlah total pasien COVID-19 yang masuk kriteria usia ≥ 18 tahun adalah 495 pasien. Di antara 495 pasien, sebagian besar pasien menggunakan klorokuin atau oseltamivir pada pengobatan COVID-19 di RSUP Fatmawati Jakarta, sehingga yang memenuhi kriteria inklusi berjumlah 113 pasien.



Gambar V. 1. Distribusi Kriteria Inklusi dan Eksklusi



Gambar V. 2. Penggunaan Klorokuin atau Oseltamivir berdasarkan distribusi populasi pasien

Pada evaluasi karakteristik pasien terdapat 5 variabel yaitu jenis kelamin, usia, diagnosa, penyakit penyerta atau komorbid, dan jenis pembiayaan yang dilakukan pasien. Evaluasi ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran karakteristik pasien COVID-19 yang di rawat di RSUP Fatmawati.

Perbedaan jenis kelamin dapat mempengaruhi pasien yang di rawat, pada hasil penelitian terdapat 69 (51.11%) pasien COVID-19

berjenis kelamin perempuan dan 53 pasien COVID-19 berjenis kelamin laki-laki (32.59%). Hal ini tidak serupa dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Tiodora Hadumaon Siagian dan hasil Analisis Data COVID-19 di Indonesia oleh Satuan Tugas Penanganan COVID-19, yang menyatakan bahwa COVID-19 banyak terjadi pada pasien laki-laki. (2)

Pada penelitian ini pasien wanita lebih banyak ditemukan dikarenakan pasien laki-laki banyak yang masuk ke dalam kategori eksklusi sesuai dengan apa yang telah ditetapkan pada bab sebelumnya. Penelitian yang membahas jenis kelamin laki-laki sebagai faktor resiko COVID-19 disebabkan laki-laki menunjukkan tingkat sitokin yang lebih tinggi yang memicu peradangan dibanding perempuan. Perbedaan lainnya juga terdapat pada fungsi sel imun. Perempuan memiliki sel T aktif yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Namun, pada dasarnya menurut pendataan yang dilakukan oleh Satuan Tugas Penanganan COVID-19, jenis kelamin laki-laki dan perempuan persentase kasus aktifnya tidak jauh berbeda, hanya saja pasien laki-laki memiliki jumlah kematian yang lebih tinggi dan perempuan lebih banyak dinyatakan sembuh.

Pada data yang didapatkan peneliti, terdapat tiga jenis diagnosa pasien yang tercatat pada database pasien COVID-19 di RSUP Fatmawati, yaitu diagnosa utama, diagnosa awal, dan diagnosa penyerta. Perbedaan diagnosa pasien berhubungan dengan kondisi medis pasien, dan ruang perawatan pasien COVID19 di RSUP Fatmawati Jakarta. Terdapat 26 pasien (19.26%) dengan diagnosa awal yang merupakan diagnosa yang belum diikuti dengan pemeriksaan yang lebih mendalam. Pasien yang diagnosa utama positif COVID-19 berjumlah 46 pasien (34.07%) yang sudah menjalankan runtutan pemeriksaan yang dikhususkan untuk SARS-CoV-2. Sedangkan diagnosa penyerta adalah diagnosis dari penyakit penyerta diagnosis utama yang bukan berasal dari penyakit utamanya atau sudah ada sebelum diagnosis utama ditemukan, sebanyak 41 pasien (30.37%) yang diketahui terkonfirmasi COVID-19 ketika sudah di rumah sakit dengan penyakit lain yang sudah ada terlebih dahulu.

Sebaran usia pasien hampir sama dari kategori dewasa hingga lansia. Pasien dengan usia 56 – 65 tahun yang dikategorikan usia lansia akhir merupakan pasien yang lebih banyak ditemukan di rumah sakit. Faktor umur erat kaitannya dengan COVID-19 karena orang yang lanjut usia adanya proses degeneratif anatomi dan fisiologi tubuh sehingga rentan terhadap penyakit, imunitas yang menurun, ditambah seseorang yang mengidap penyakit penyerta akan menyebabkan kondisi tubuhnya lemah sehingga mudah terinfeksi COVID 19. Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit China pada Februari menyebutkan bahwa dari 44.762 kasus infeksi di China, usia 50-59 tahun menjadi kelompok terbanyak terinfeksi (22,4 persen). Kemudian kategori usia 26 – 45 tahun menjadi usia yang termasuk rentan terinfeksi. Kondisi tersebut mengindikasikan bahwa penduduk terdeteksi COVID- 19 terkonsentrasi pada kelompok umur produktif. Mereka lebih terpapar COVID-19 karena banyak berada di luar rumah untuk bekerja (37,38).

Sedangkan pasien dengan usia > 65 tahun sama banyak jumlahnya dengan pasien produktif, yang memungkinkan terjadi karena pasien yang lanjut usia memiliki penurunan fungsi organ tubuh yang berakibat pada penyakit penyerta atau komorbid. Mayoritas pasien memiliki penyakit penyerta yaitu sebanyak 95 pasien (84.07%) yang sebagian besarnya pasien merupakan pasien dengan kategori usia dewasa akhir hingga manula (usia $\geq$ 36 tahun). Centers for Disease Control (CDC) Amerika Serikat menyebutkan, 94 persen kasus kematian terjadi pada pasien yang terinfeksi virus, diikuti dengan sejumlah penyakit penyerta atau kondisi kesehatan bawaan (komorbid). Menurunnya kondisi medis dikarenakan adanya penyakit penyerta membuat coronavirus mudah terinfeksi ke dalam tubuh seseorang.

Diabetes Tipe 2 (DMT2) dan hipertensi merupakan penyakit penyerta yang paling sering ditemui pada pasien. Hal ini sejalan dengan literatur yang didapatkan bahwa penyakit penyerta yang paling sering ditemukan adalah obesitas, hipertensi, dan diabetes melitus yang penting untuk menjadi perhatian khusus karena sering terjadi pada orang dewasa dan ada keterkaitan dengan penggunaan penghambat sistem

reninangiotensin (RAS) pada pasien hipertensi yang terinfeksi COVID-19.

Pada pasien yang memiliki komorbiditas DM Tipe 2 juga merupakan populasi yang cukup tinggi pada pasien dengan jenis setidaknya satu komorbiditas. Interaksi kompleks antara COVID-19 dan diabetes mellitus menempatkan seseorang pada risiko penyakit parah, ARDS, dan kematian yang sangat tinggi. Dan COVID-19 akan membuat kontrol glukosa menjadi sulit pada penderita diabetes melitus.

Pasien dengan komorbiditas hipokalemia juga banyak didapatkan baik komorbiditas tunggal maupun gabungan dengan komorbiditas lain. Ketidakseimbangan elektrolit dapat terjadi pada penyakit kritis dan memicu terjadinya aritmia. Hipokalemia pada COVID-19 dapat memicu terjadinya disfungsi otot respirasi dan aritmia ventrikel yang dapat mengancam nyawa. Pasien yang memiliki komorbiditas kompleks setidaknya satu komorbiditas seperti hiponatremia juga ditemukan cukup banyak pada populasi pasien COVID-19 komorbiditas di RSUP Fatmawati Jakarta. Berdasarkan analisis multivariable yang dilakukan oleh Jorge Gabriel Ruiz dkk dalam jurnal *Frontiers in Endocrinology*, hiponatremia terbukti secara independen terkait dengan kematian pada pasien kami dengan COVID-19 CAP. Menjadi penting bahwa risiko ini tidak bergantung pada jenis pneumonia atau hipoksia ($OS \leq 90\%$), faktor disebabkan langsung oleh infeksi SARS-CoV-2. (43)

Pasien hamil menunjukkan jumlah pasien tertinggi pada penelitian. Pasien hamil pada kasus COVID-19 merupakan penyakit penyerta yang banyak dijumpai di rumah sakit. Berdasarkan laporan dari Departemen Kebidanan & Ginekolog, wanita hamil dan janinnya merupakan populasi berisiko tinggi selama wabah penyakit menular.

Pada komorbiditas lainnya yang tergolong populasinya sedikit pada data pasien COVID-19 di RSUP Fatmawati Jakarta juga harus di mendapatkan perawatan lebih dikarenakan kondisi tubuhnya yang menurun diakibatkan oleh komorbiditas lain. Pasien COVID-19 harus sepenuhnya mendapatkan perawatan yang maksimal selama di rawat inap di rumah sakit untuk mengurangi mortalitas pasien COVID-19.

Selama pasien di rawat di rumah sakit dan menerima pengobatan untuk indikasi COVID-19, maka Pemerintah telah menetapkan pembiayaan pelayanan kesehatan akibat COVID-19 yang telah ditetapkan dalam Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/ MENKES/104/2020 tentang Penetapan Infeksi Corona Virus pada 4 Februari 2020. Terdapat 90 pasien (79.65%) yang menggunakan bantuan dari KLB COVID-19, dan terdapat 23 pasien (20.35%) menggunakan bantuan JKN. Pengelompokkan ini dilakukan untuk mengetahui metode pembiayaan terbanyak yang digunakan oleh pasien.

B. Evaluasi Berdasarkan Kondisi Klinis Pasien

Penilaian kondisi pasien sebelum masuk ke ruang perawatan di rumah sakit selain dari gejala juga dari hasil laboratorium pasien, sehingga pada saat sebelum melakukan perawatan, pasien dapat dikategorikan derajat penyakitnya mulai dari derajat ringan hingga derajat berat/ kritis. Hal ini penting untuk memperhatikan pasien supaya mendapatkan penanganan yang dibutuhkan. Pada tabel V. 2 akan ditampilkan kondisi pasien dimulai dari derajat keparahan penyakit, ruang perawatan, lama perawatan yang dibutuhkan pasien, dan status pasien pulang dengan dilakukannya tes swab RT-PCR untuk menentukan pasien sudah bisa dipulangkan untuk melakukan isolasi mandiri. Kasus pasien meninggal akibat diagnosa COVID-19 juga banyak ditemukan di RSUP Fatmawati Jakarta.

Tabel V. 1. Data Klinis Pasien

No.	Variabel	N	%
1.	DERAJAT KEPARAHAN		
	a. Tanpa Gejala		
	b. Ringan	63	55.75%
	c. Sedang	50	44.25%
	d. Berat/Kritis		

2.	RUANG PERAWATAN	55	48.67%
	a. Isolasi Tekanan Negatif	41	36.28%
		8	7.08%
	b. ICU Non-Ventilator	5	4.42%
		4	3.54%
	c. ICU Dengan Ventilator		
	d. HCU		
	e. Isolasi Tekanan Netral		
3.	LAMA PERAWATAN	80	70.80%
	a. Kurang dari 14 hari	33	29.20%
	b. Lebih dari 14 hari		
4.	STATUS PULANG		
	a. Sembuh (Negatif COVID-19)	94	83.19%
		19	16.81%
	b. Meninggal		

Keterangan : %: Persentase dihitung terhadap jumlah pasien

N : Jumlah pasien

Terdapat 4 variabel berdasarkan kondisi klinis pasien COVID-19 di RSUP

Fatmawati, yaitu derajat keparahan pasien, yang berpengaruh kepada ruang perawatan, lama perawatan, dan status pasien ketika pulang dari RSUP Fatmawati. Derajat penyakit pada pasien dapat dilihat dari tabel V.2 yang menunjukkan bahwa seluruh pasien yang dirawat inap di RSUP Fatmawati mengalami keparahan yang derajat sedang dan berat/kritis. Pengelompokan ini dilakukan untuk melihat derajat keparahan akibat terinfeksi SARS-CoV-2 terbanyak yang di rawat di RSUP Fatmawati Jakarta. Hal ini juga berhubungan dengan kelas perawatan yang akan di terima oleh pasien dan penanganan yang dibutuhkan oleh masing-masing pasien.

Pasien COVID-19 dengan derajat penyakit sedang, dan berat/kritis harus mendapatkan rawat inap atau di isolasi di rumah sakit menurut Protokol Tatalaksana COVID-19. Pasien di rawat di ruangan yang berbeda tergantung dengan kondisi klinisnya, berpindah ruangan inap di rumah sakit apabila kondisi pasien mengalami peningkatan atau justru penurunan yang membutuhkan ruang perawatan yang lebih intens. Pasien dengan derajat sedang dirawat di ruangan isolasi umum sedangkan pasien dengan derajat penyakit berat kritis harus dirawat di ruang ICU tanpa ventilator ataupun dengan ventilator.

Ruang Matahari 1, Matahari 2, dan Anggrek Lt 2 di RSUP Fatmawati merupakan ruangan isolasi tekanan negatif yang paling banyak ditempati oleh pasien COVID-19 yaitu sebanyak 55 pasien (48.67%). Ruang Matahari 3 merupakan ruang ICU tanpa ventilator yang di isi sebanyak 41 pasien (36.28%) ruangan ini tidak dibantu oleh alat mekanis yang bekerja memompa oksigen ke dalam paru-paru pasien. Sedangkan ruang Matahari 5 yang merupakan ruangan ICU dengan ventilator diisi sebanyak 8 pasien (7.08%), yang kemungkinan pasien memiliki kesulitan untuk bernapas karena ventilator digunakan untuk membantu fungsi pernapasan. Ruang Anggrek Lt 3 yang merupakan ruangan isolasi tekanan netral diisi sebanyak 4 pasien (3.54%). Ruangan HCU Medical Lt 2 dan Ruang Teratai Lt V Selatan dan Utara merupakan High Care Unit (HCU) yang diisi oleh 5 pasien (4.42%) yang menandakan pasien ICU yang dinilai menunjukkan peningkatan namun masih dalam pengawasan ketat.

Perbedaan ruangan pada pasien COVID-19 di RSUP Fatmawati Jakarta periode Maret – Juni tahun 2020. Ruangan yang paling banyak ditempati oleh pasien yaitu ruangan isolasi dengan tekanan negatif, yang mana ruang bertekanan udara negatif adalah ruangan isolasi yang dilengkapi alat khusus untuk menyedot aerosol, sehingga jika ada aerosol di dalam ruangan, tidak akan sampai keluar. Ruangan ICU COVID-19 atau ruangan isolasi bertekanan udara negatif ini akan mengurangi kontak perawat, paramedis, dan dokter secara efektif, sehingga menurunkan kemungkinan penularan.

Pasien yang menerima perawatan di rumah sakit rata-rata selama 6-8 hari, selain itu ada pasien yang 1 hari dirawat saja dikarenakan meninggal sejak satu hari berada di rumah sakit. Masa inkubasi rata-rata 5-6 hari dengan masa inkubasi terpanjang 14 hari. Pasien di RSUP Fatmawati berdasarkan lama perawatannya ≤ 14 hari ditemukan sebanyak 80% (70.80%). Untuk pasien yang memiliki penyakit penyerta atau kondisi medis yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, dan bahkan kematian. Pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit rata-rata 10 hari dengan waktu terpanjang pasien di rawat 45 hari dan pasien pulang dengan menerima hasil swab negatif (pasien no. 80). Zhou dan rekan melaporkan bahwa durasi rata-rata pelepasan virus adalah 12 hari. Waktu terpendek selama pelepasan virus adalah 4 hari, dan terpanjang adalah 34 hari. (44,45)

Sebanyak 94 pasien (83.19%) dipulangkan dalam keadaan sembuh yaitu menurut Protokol Tatalaksana COVID-19 pasien mengalami perbaikan klinis dan hasil RT-PCR negative dua kali berturut-turut dalam 2 hari. Sedangkan 19 pasien (16.81%) pasien yang meninggal, sebagian besar penyebab utamanya yaitu karena terinfeksi SARS-CoV-2 (pasien meninggal masih dalam keadaan hasil RT-PCR yang positif).

C. Evaluasi Penggunaan Klorokuin Atau Oseltamivir Berdasarkan Protokol Tatalaksana COVID-19

1. Proporsi Penggunaan Klorokuin atau Oseltamivir

Peran antivirus pada awal penyakit telah dibuktikan dengan baik tetapi manfaat dikemudian hari dalam perjalanan penyakit masih kurang jelas. Memulai terapi antivirus sedini mungkin dengan onset gejala, atau berisiko tinggi, memiliki peluang besar untuk mengurangi resiko virus penyakit dan patologi. Meskipun demikian, pengobatan antivirus COVID-19 pada rata-rata gejala 9 hari telah menyebabkan perparahan kondisi yang lebih cepat pada pasien tertentu, hal ini menunjukkan bahwa waktu untuk intervensi antivirus mungkin lebih lama untuk COVID-19. (47)

Proporsi penggunaan klorokuin atau oseltamivir merupakan banyaknya penggunaan obat-obat oleh pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Fatmawati Jakarta periode Maret – Juni 2020 dalam bentuk persentase. Evaluasi ini bertujuan untuk mengetahui dosis, pemakaian, lama pemberian, dan rute penggunaan klorokuin atau oseltamivir dengan pedoman.

Protokol Tatalaksana COVID-19 merekomendasikan penggunaan klorokuin dan oseltamivir secara bersamaan pada derajat sedang hingga berat/kritis. Pasien yang mendapatkan jenis pengobatan tunggal oseltamivir dikarenakan oseltamivir memiliki manfaat untuk terapi pengobatan COVID-19 dan direkomendasikan oleh PDPI untuk terapi COVID-19 karena obat tersebut di Indonesia mudah diakses dan sudah diproduksi di dalam negeri. (4)

Pada tabel V.3 yang menunjukkan penggunaan bersamaan klorokuin dan oseltamivir lebih banyak yaitu 90 pasien (79.65%). Hal ini sudah sesuai dengan kondisi klinis pasien yang di rawat di RSUP Fatmawati Jakarta dengan derajat keparahan sedang hingga berat/kritis. Penggunaan klorokuin pada 8 pasien (7.08%) dengan dosis 500 mg selama 5-7 hari sesuai dengan pedoman yang digunakan yakni pasien dengan derajat sedang hingga berat/kritis mendapatkan dosis 500mg dua kali sehari. Hal ini sejalan dengan Komisi Kesehatan Nasional Republik Rakyat Tiongkok. Pedoman ini menetapkan penggunaan klorokuin secara nasional untuk pasien dengan COVID-19, dengan dosis dewasa yang direkomendasikan 500 mg dua kali. (48)

Penggunaan tunggal oseltamivir dengan dosis 75 mg dalam dua kali sehari direkomendasikan oleh PDPI dalam pedoman Protokol Tatalaksana COVID-19. Pada pasien rawat inap di rumah sakit di dapatkan pasien menggunakan oseltamivir 75 mg dua kali sehari. Sebanyak 5 pasien (4.42%) menggunakan oseltamivir kurang dari 5 hari pemakaian sebagian besar disebabkan pasien meninggal pada saat di rawat. Sebanyak 7 pasien (6.19%) mendapatkan terapi dengan durasi yang lebih lama daripada standar.

Penggunaan bersama klorokuin dan oseltamivir pada tabel V. 3 ditemukan dengan

dosis yang berbeda-beda. Penggunaan kombinasi klorokuin 100mg dan oseltamivir 75mg ditemukan di 1 pasien (0.88%) dalam kondisi hamil (pasien no. 56). Penggunaan klorokuin 300mg dan oseltamivir 75 mg dua kali sehari digunakan sebanyak 7 pasien (6.19%) dengan durasi yang berbeda-beda. Dosis tinggi oseltamivir pada 5 pasien (4.42%) yaitu 150mg dua kali dalam sehari dan dengan durasi penggunaan lebih dari tujuh hari merupakan ketidaksesuaian penggunaan dengan standar yang ada. Pasien yang mendominasi pemakaian kombinasi dengan dosis klorokuin 500 mg 2x1 dan oseltamivir 75 mg 2x1 yaitu sebanyak 77 pasien (68.14%) dengan durasi yang berbeda-beda. Penggunaan klorokuin dan oseltamivir pada pasien dengan durasi yang sesuai terdapat pada 46 pasien (40.71%).

Dosis yang tidak sesuai dengan pustaka dalam penelitian ini dapat disebabkan karena dokter memiliki pertimbangan dan acuan dosis yang berbeda-beda, sementara pada penelitian ini hanya memakai satu acuan protokol tatalaksana COVID-19 PDPI yang menjadi pedoman nasional. Diluar itu juga pemberian dosis yang berbeda-beda pada pasien dapat disebabkan adanya perbedaan kondisi medis dan fisiologi setiap pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Fatmawati berbeda-beda juga. Pada tabel yang disajikan mengenai penggunaan tunggal/kombinasi, dosis, dan durasi pemakaian obat yang digunakan pada pasien di RSUP Fatmawati sebagian besar sudah sesuai dengan Protokol Tatalaksana COVID-19.

2. Kesesuaian Penggunaan Obat dengan Pedoman

Kesesuaian penggunaan klorokuin atau oseltamivir dinilai berdasarkan nilai persentase dari obat-obat yang digunakan pasien baik dari penggunaan tunggal/secara bersamaan, dosis, dan lama pemberian obat selama pasien dirawat inap di RSUP Fatmawati Jakarta yang disesuaikan dengan Protokol Tatalaksana COVID-19. Proporsi kesesuaian penggunaan klorokuin atau oseltamivir disajikan dalam tabel V.2

Tabel V. 2. Tabel Kesesuaian Penggunaan Obat

Kesesuaian	N	%
Sesuai	57	50.44%
Tidak Sesuai	56	49.56%

Keterangan

(%) : Persentase dihitung terhadap jumlah total pasien

Dari tabel diatas dapat dilihat bahwa 50.44% penggunaan klorokuin atau oseltamivir dari total pasien yang dirawat inap di instalasi rawat inap RSUP Fatmawati Jakarta sesuai dengan pedoman penatalaksanaan Protokol Tatalaksana COVID-19 yaitu penggunaan klorokuin atau oseltamivir penggunaan tunggal maupun bersamaan, dengan dosis 500 mg klorokuin 2x1 selama 5-10 hari, dan oseltamivir dengan dosis 75 mg 2x1 selama 5-7 hari.

3. Pengaruh Klorokuin atau Oseltamivir terhadap Fungsi Ginjal

Berbagai penelitian menunjukkan penggunaan klorokuin atau oseltamivir yang di eskresikan melalui ginjal dalam bentuk urine dapat menurunkan fungsi ginjal. Evaluasi ini bertujuan untuk melihat adanya penurunan fungsi ginjal pada pasien COVID-19 di RSUP Fatmawati Jakarta dengan penggunaan klorokuin atau oseltamivir ditandai dengan parameter fungsi ginjal pasien diantaranya: ureum darah, kreatinin darah, klirens kreatinin dan GFR. Untuk parameter klirens kreatinin dan GFR dapat dihitung dengan menggunakan rumus yaitu :

$$\text{Crcl(laki-laki)} = \frac{(140 - \text{umu}) \times \text{BB}}{\text{sCr} \times 72}$$

$$\text{Crcl(wanita)} = \frac{(140 - \text{umur}) \times \text{BB}}{\text{sCr} \times 72} \times 0,85$$

Rumus menghitung GFR berdasarkan MDRD :

$$\text{GFR} = 175 \times \text{sCr (mg/dL)}^{-1.154} \times \text{umur (tahun)}^{-0.203}$$

Dalam mendapati hasil bahwa penggunaan klorokuin atau oseltamivir mempengaruhi fungsi ginjal. Maka data yang digunakan yakni

nilai parameter fungsi ginjal sebelum penggunaan klorokuin atau oseltamivir dan hasil lab nilai fungsi ginjal setelah penggunaan obat-obat tersebut. Untuk mengetahui pengaruh penggunaan klorokuin atau oseltamivir terhadap fungsi ginjal, dilakukan analisis perbedaan kadar ureum, kreatinin serum, sebelum penggunaan dan setelah penggunaan dengan uji Wilcoxon.

Uji Wilcoxon yang digunakan pada penelitian untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan fungsi ginjal setelah pasien menggunakan klorokuin atau oseltamivir. Uji Wilcoxon merupakan bagian dari statistik non-parametrik, yang tidak harus berdistribusi normal dan homogen. Penggunaan tunggal klorokuin, tunggal oseltamivir dan penggunaan bersama klorokuin dan oseltamivir dapat dikatakan tidak berdistribusi normal kemungkinan disebabkan adanya data yang ekstrem lebih tinggi atau nilai ekstrem rendah

Penggunaan klorokuin pada 8 pasien ditemukan hasil kadar ureum darah negative ranks atau selisih negative oleh semua pasien yang menggunakan klorokuin, artinya nilai pada hasil lab fungsi ginjal pasien pasien menunjukkan adanya penurunan nilai setelah penggunaan obat. Rerata kadar ureum darah dan kreatinin serum pasien sebelum penggunaan dibanding setelah penggunaan klorokuin masih dalam batas normal, hanya kadar ureum darah lebih tinggi dari kadar normalnya 20-40 mg/dl. Untuk mengetahui pengaruh penggunaan tunggal klorokuin terhadap fungsi ginjal setelah penggunaan, dilakukan analisis perbedaan parameter fungsi ginjal sebelum penggunaan (H_0) dan setelah penggunaan (H_1) dengan Uji Wilcoxon.

Tabel V. 3 Perbandingan Ureum dan Kreatinin pada Pasien yang Menggunakan Klorokuin

Parameter	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
Ureum Darah	-2.521 ^b	0.012
Kreatinin Serum	-.422 ^b	0.673

Hasil analisis tersebut ditunjukkan pada tabel V. 3 dimana kadar ureum darah memiliki nilai Asymp. Sig. (2-tailed) < 0.05 yang

menunjukkan adanya perbedaan nilai sebelum dan sesudah pemberian klorokuin terhadap fungsi ginjal pasien. Perbedaan nilai yang didapatkan dapat dilihat kembali pada tabel V. 5 yang menyatakan hasil pemeriksaan fungsi ginjal pasien setelah penggunaan klorokuin lebih tinggi kadarnya daripada sebelum penggunaan.

Penggunaan oseltamivir pada 15 pasien ditemukan hasil kadar ureum darah negative ranks atau selisih negative sebanyak 3 pasien, artinya nilai pada hasil lab fungsi ginjal pasien pasien menunjukkan adanya penurunan nilai setelah penggunaan obat. Sedangkan hasil positive ranks ditemukan pada 10 kadar ureum darah pasien, dan 9 kadar serum kreatinin pasien artinya terjadi peningkatan nilai dari sebelum ke setelah pasien menggunakan oseltamivir selama di rawat di rumah sakit. Ties menunjukkan nilai yang sama pada sebelum dan setelah penggunaan

oseltamivir.

Tabel V. 4. Perbandingan Ureum dan Kreatinin pada Pasien yang Menggunakan Oseltamivir

Parameter	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
Ureum Darah	-1.679 ^b	0.093
Kreatinin Serum	-2.506 ^b	0.012

Pada tabel V.4 digambarkan bahwa kadar ureum darah (Asymp. Sig. (2-tailed 0.093 > 0.05) tidak menunjukkan perbedaan antara sebelum dan sesudah terapi. Sedangkan parameter kreatinin serum memiliki (Asymp. Sig. (2-tailed 0.012 < 0.05) menunjukkan perbedaan yang terjadi pada penggunaan oseltamivir sebelum dan sesudah. Perbedaan kesimpulan parameter dapat dikatakan bahwa pemberian tunggal oseltamivir tidak berpengaruh pada fungsi ginjal, karena dosis dan lama pemberian yang berbeda juga mempengaruhi hasil lab pasien.

Selain oseltamivir memiliki data yang tidak berdistribusi normal, penggunaan klorokuin dan oseltamivir juga memiliki data distribusi yang tidak normal.

Penggunaan klorokuin dan oseltamivir pada 90 pasien ditemukan hasil kadar ureum darah negative ranks atau selisih negative sebanyak

13 pasien. Sedangkan yang paling dominan yaitu hasil positive ranks ditemukan pada 70 kadar ureum darah pasien, dan 54 kadar serum kreatinin pasien artinya terjadi peningkatan nilai dari sebelum ke setelah pasien menggunakan kedua obat klorokuin dan oseltamivir selama di rawat di rumah sakit. Ties menunjukkan nilai yang sama pada sebelum dan setelah penggunaan klorokuin dan oseltamivir.

Tabel V. 5 Perbandingan Ureum dan Kreatinin pada Pasien yang Menggunakan Klorokuin dan Oseltamivir

Parameter	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
Ureum Darah	-6.430 ^b	0.000
Kreatinin Serum	-4.538 ^b	0.000

Tabel V.5 menunjukkan bahwa terdapat pengaruh (p value = 0,000) terhadap kadar kreatinin setelah pemberian klorokuin atau oseltamivir. Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna atau signifikan antara klorokuin dan oseltamivir dengan selisih kadar kreatinin. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Diana Choo yang menyatakan bahwa ekskresi klorokuin dan oseltamivir terutama melalui ginjal dan oleh karena itu pasien dengan gangguan fungsi ginjal mengalami penurunan bersihan ginjal dan peningkatan paparan sistemik terhadap oseltamivir seiring dengan meningkatnya keparahan gangguan ginjal. Dilihat dari peningkatan kadar kreatinin dan penurunan laju filtrasi glomerulus. (7,49)

Penggunaan klorokuin atau oseltamivir menjadi perhatian khusus terlebih durasi dan dosisnya yang disesuaikan terhadap kebutuhan pasien. Hal ini sama seperti penelitian yang dilakukan oleh beberapa peneliti yang ada di rumah sakit, penggunaan klorokuin atau oseltamivir dapat menurunkan fungsi ginjal dengan durasi yang cukup panjang bahkan menyebabkan gagal ginjal kronis pada pasien. (50)

4. Penggunaan Obat Penyerta pada Pasien COVID-19 terhadap Fungsi

Ginjal

Pengobatan pasien COVID-19 tentu saja tidak hanya klorokuin atau oseltamivir, dapat juga ditambahkan dengan obat-obat lain sesuai dengan kebutuhan pasien dan komorbiditas yang berbeda yang dimiliki oleh setiap pasien. Penambahan pengobatan diluar klorokuin atau oseltamivir juga dapat mempengaruhi penurunan fungsi ginjal pasien, seperti penggunaan obat-obat golongan aminoglikosida dan steroid. Pada penelitian ini, terdapat banyak pasien yang menggunakan obat-obatan yang dapat meningkatkan terjadinya penurunan fungsi ginjal.

Tabel V. 6 Jumlah Pasien dengan Obat Penyerta

Obat Penyerta	N	%
Disertai Obat Penyerta	92	81.42
Tanpa Obat Penyerta	21	18.58

Keterangan

(%) : Persentase dihitung terhadap jumlah total pasien

Pada tabel V.11 dapat dilihat bahwa pasien COVID-19 banyak mendapatkan obat untuk mengatasi kondisi medis pasien selain SARS-CoV2 yang mana pengobatan tersebut dapat mempengaruhi fungsi ginjal pasien.

Didapatkan pada penelitian yang dilakukan, sebanyak 113 pasien terdapat 92 pasien (81,42%) yang menggunakan obat-obatan yang memicu penurunan fungsi ginjal. Sebanyak 60 pasien diantaranya menggunakan obat Azitromisin baik tunggal maupun kombinasi dengan obat lain yang dapat memicu penurunan fungsi ginjal seperti kombinasi dengan Cefixime yang paling banyak, kemudian kombinasi dengan Alprazolam, Levofloksasin, Ramipril, Atorvastatin, Lansoprazole, Simvastatin, Amikasin, Bisoprolol, Rifampisin, Clopidogrel, Spironolacton. Pasien menggunakan pengobatan tunggal maupun kombinasi, dalam hal ini pasien dalam penelitian sudah menggunakan klorokuin atau oseltamivir, maka dapat dikatakan pengobatan lain yang memberikan manfaat untuk kondisi medis

lainnya bagi pasien, dapat juga menimbulkan kerugian pada fungsi ginjal pasien.

Kesimpulan Dan Saran

Kesimpulan

1. Berdasarkan hasil analisa dari 113 sampel pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi di instalasi rawat inap RSUP Fatmawati Jakarta periode Maret – Juni 2020 terjadi ketidaksesuaian terapi sebesar 49.56% (56 pasien) yang meliputi ketidaksesuaian dosis dan jenis tunggal atau kombinasi klorokuin atau oseltamivir. Dari 56 pasien tersebut, penggunaan klorokuin atau oseltamivir secara tunggal/kombinasi dikatakan sesuai, hanya saja ketidaksesuaian dosis klorokuin atau oseltamivir.
2. Berdasarkan hasil analisis dari 113 sampel pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi di instalasi rawat inap RSUP Fatmawati Jakarta periode Maret – Juni 2020 bahwa terdapat pengaruh yang signifikan pada penggunaan klorokuin atau oseltamivir terhadap fungsi ginjal pasien COVID-19, dari Uji Wilcoxon yang digunakan nilai kadar parameter fungsi ginjal memiliki Asymp. Sig. (2-tailed) < 0.05 dari parameter ureum dan kreatinin serum. Penggunaan obat penyerta juga mempengaruhi hasil fungsi lab pasien. Maka hal ini menunjukkan bahwa pemantauan terapi pada pasien gangguan ginjal perlu dilakukan agar efektivitas terapi tercapai tanpa menimbulkan masalah yang dapat memperparah kondisi ginjal.

Saran

1. Disarankan perlu adanya buku/standar pedoman khusus Tatalaksana COVID-19 di RSUP Fatmawati Jakarta
2. Sebaiknya dilakukan pemeriksaan laboratorium sebelum dirawat dan tepat hari pasien dipulangkan dari rumah sakit sehingga memudahkan pemantauan kondisi pasien apabila pasien kembali lagi ke rumah sakit.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. Scientific brief, 09 July 2020. Who.
2. 2020;(March):1–10.
3. Satgas Penanganan COVID-19. Analisis Data COVID-19 Indonesia Update Per 03 Januari 2021. Satuan Gugus Tugas Penanganan COVID-19 Indones.
4. 2020;(January):1–174.
5. Instiaty, Sri Darmayani IGAAP, Marzuki JE, Angelia F, William, Siane A, et al. Antiviral treatment of covid-19: A clinical pharmacology narrative review.
6. Med J Indones [Internet]. 2020;29(3):332–45. Available from:
7. <http://dx.doi.org/10.13181/mji.rev.204652>
8. Lukito JI. Tinjauan Antivirus untuk Terapi COVID-19. 340 Cdk-286.
9. 2020;47(5):PP:342.
10. Burhan E, Dwi Susanto A, Nasution SA, Ginanjar E, Wicaksono Pitoyo C,
11. Susilo A, et al. PROTOKOL TATALAKSANA COVID-19 TIM
12. PENYUSUN Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) Perhimpunan
13. Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) Perhimpunan Dokter
14. Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) Perhimpunan Dokter
15. Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN) Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). 2020.
16. Todorovic Z, Medic B, Basta-Jovanovic G, Skodric SR, Stojanovic R, Rovcanin B, et al. Acute pretreatment with chloroquine attenuates renal I/R injury in rats. PLoS One. 2014;9(3).
17. Choo D, Hossain M, Liew P, Chowdhury S, Tan J. Side effects of oseltamivir in end-stage renal failure patients. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(7):2339–44.

18. Kemenkes RI. Pelayanan Kefarmasian. Pedoman Interpretasi Data Klinik. Kemenkes RI. 2011;
19. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
20. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *Jama*. 2020;323(13):1239.
21. WHO. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) World Health Situation Report - 1. WHO Indones Situat Rep. 2020;2019(March):8.
22. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV), Situational report. WHO Bull [Internet]. 2020;(10):1–7. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2
23. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):221–36.
24. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470–3.
25. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.
26. Mustafa Hellou M, Górka A, Mazzaferri F, Cremonini E, Gentilotti E, De Nardo P, et al. Nucleic acid amplification tests on respiratory samples for the diagnosis of coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.002>
27. Satria RMA, Tutupoho RV, Chalidyanto D. Analisis Faktor Risiko Kematian Dengan Penyakit Komorbid Covid-19. *J Keperawatan Silampari*. 2020;4(1):1689–99.
28. Kementerian Kesehatan (Kemenkes). Pemerintah Tengah Pastikan Keamanan dan Kehalalan Vaksin COVID-19. 2020 [Internet]. 2020;19–21. Available from: <http://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/rilismedia/20201019/5435462/pemerintah-tengah-pastikan-keamanan-dankehalalan-vaksin-covid-19/>
29. Pendidikan P, Spesialis D, Klinik P, Sakit R, Sadikin H. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. 2016;43(2):148–54.
30. PERNEFRI. Konsensus Dialisis. 2003. 21–34 p.
31. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Vol. 2, *Kidney International Supplements*. Nature Publishing Group; 2012. p. 1–138.
32. Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J Pharm Pract*. 2014;27(6):573–7.
33. Liu Y, He Q, Wu M. Levofloxacin-induced crystal nephropathy. *Nephrology*. 2015;20(6):437–8.
34. Azlin E. Obat Anti Malaria. *Sari Padiatr*. 2016;5(4):150.
35. BPOM. Informatorium Obat Covid-19 di Indonesia. *Bpom Ri*. 2020. 206 p.
36. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-

46. 19. J Crit Care [Internet]. 2020;57:279–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
47. Dou D, Revol R, Östbye H, Wang H, Daniels R. Influenza A virus cell entry, replication, virion assembly and movement. *Front Immunol*. 2018;9(JUL):1–
48. 17.
49. Pengawas B, Dan O, Indonesia R. INFORMATORIUM OBAT COVID-19 DI INDONESIA.
50. Kamal MA, Brennan BJ, Subramoney V, Lien YTK, Morcos PN, Frey N, et al. Identification of new oral dosing regimens for the neuraminidase inhibitor oseltamivir in patients with moderate and severe renal impairment. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2015;4(5):326–36.
51. Depkes. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 44 Tahun 2009 Tentang Rumah Sakit. 2009; Available from:
52. <http://www.bpkp.go.id/uu/filedownload/2/26/119.bpkp>
53. Kemenkes. KMK No. 1197 ttg Standar Pelayanan Farmasi Di RS.pdf. 2004.
54. Kemenkes RI. Klasifikasi Rumah Sakit. 2010;116.
55. PERMENKES RI No 269/MENKES/PER/III/2008. permenkes ri 269/MENKES/PER/III/2008. Vol. 2008, Permenkes Ri No 269/Menkes/Per/Iii/2008. 2008. p. 7.
56. Widiarta A, Safril S, Puspita R, Borneo SH, Borneo ASH. Tinjauan Kualitas Data Klinis Pasien Bedah Pada Rekam Medis Rawat Inap Di RS
57. BHAYANGKARA TK. III HOEGENG IMAM SANTOSO BANJARMASIN.
58. *J Kesehat Indones*. 2016;6(2).
59. Lam S, Lombardi A, Ouanounou A. COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2020;886(August):173451. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173451>
61. Siagian TH. Corona Dengan Discourse Network Analysis. *J Kebijak Kesehat Indones*. 2020;09(02):98–106.
62. Vermonte P, Wicaksono TY. Karakteristik dan Persebaran COVID-19 di Indonesia : Temuan Awal. *CSIS Comment*. 2020;(April):1–12.
63. Hidayati D. the Profile of Population That Confirmed Positive for Covid-19 and Died : Indonesia and Dki Jakarta Cases. *J Kependud Indones*. 2020;2902:93–100.
64. 2020;2902:93–100.
65. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al.
66. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(8):1069–76.
68. Drager LF, Pio-Abreu A, Lopes RD, Bortolotto LA. Is Hypertension a Real Risk Factor for Poor Prognosis in the COVID-19 Pandemic? *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(6):20–5.
69. Roeroe PAL, Sedli BP, Umboh O. Faktor Risiko Terjadinya Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) pada Penyandang Diabetes Melitus Tipe 2. *e-CliniC*. 2021;9(1):154–60.
71. Willim HA, Ketaren I, Supit AI. Dampak Coronavirus Disease 2019 terhadap Sistem Kardiovaskular. *e-CliniC*. 2020;8(2):237–45.
72. Ruiz-Sánchez JG, Núñez-Gil IJ, Cuesta M, Rubio MA, Maroun-Eid C, Arroyo-Espliguero R, et al. Prognostic Impact of Hyponatremia and
73. Hyponatremia in COVID-19 Pneumonia. A HOPE-COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) Registry Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(November):1–12.
74. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;222(6):521–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>
75. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>

76. Isbaniah F. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19). Gernas. 2020;0–115.
77. Qian GQ, Chen XQ, Lv DF, Ma AHY, Wang LP, Yang N Bin, et al. Duration of SARS-CoV-2 viral shedding during COVID-19 infection. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2020;52(7):511–2. Available from: <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1748705>
78. Villamagna AH, Gore SJ, Lewis JS, Doggett JS. The Need for Antiviral Drugs for Pandemic Coronaviruses From a Global Health Perspective. *Front Med*. 2020;7(December 2020):1–8.
80. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J*. 2005 Aug 22;2.