

**REAL WORLD DATA : EFEKTIVITAS PENGOBATAN COVID-19
DENGAN GEJALA BERAT
DI RS PKU MUHAMMADIYAH GAMPING
PADA AGUSTUS 2022-2023**

**REAL WORLD DATA: EFFECTIVENESS OF
COVID-19 TREATMENT IN SEVERE SYMPTOMS PATIENTS
AT RS PKU MUHAMMADIYAH GAMPING IN AUGUST 2022-2023**

**Patimah Simamora^{1*}, Irma Risdiana², Muh. Husnul Khuluq¹, Dyah A
Perwitasari¹**

¹Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta

²RS PKU Muhammadiyah Gamping

*Email Corresponding: 2108045014@webmail.uad.ac.id

ABSTRAK

Coronavirus disease (COVID-19) merupakan penyakit infeksi saluran pernafasan. *Real World Data* memberikan bukti terkait efektivitas karena pasien diamati dari masuk rumah sakit hingga keluar. Tujuan penelitian ini untuk mendapatkan gambaran efektivitas pengobatan COVID-19 dengan gejala berat di RS PKU Muhammadiyah Gamping pada Agustus 2022-2023.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional menggunakan desain penelitian *deskriptif*. Pengambilan data secara *retrospektif* yang diperoleh dari rekam medis. Analisis dilakukan secara *deskriptif* meliputi karakteristik pasien, penggunaan obat dan efektivitas terapi.

Hasil penelitian ini diperoleh 45 pasien yang memenuhi kriteria inklusi sebagai COVID-19 gejala berat. Jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki 66.7% , usia pasien ≥ 60 tahun sebanyak 77.8%, komorbidit hipertensi sebanyak 21.7%. Jenis antivirus paling banyak digunakan yaitu favipiravir 48.8%, antibiotik yaitu levofloxacin 44.4%, kortikosteroid yaitu dexametason 53.3%, vitamin yaitu prove C+prove D3 33.3%, dan antikoagulan yaitu warfarin 28.9%. Terapi yang diberikan pada pasien COVID-19 dengan gejala berat di RS PKU Muhammadiyah Gamping pada Agustus 2022-2023 memberikan nilai persentase efektivitas pada masing-masing luaran terapi yaitu nilai SpO₂ $\geq 93\%$ sebanyak 88.9%, perbaikan suhu $< 38^{\circ}\text{C}$ sebanyak 88.9%, perbaikan nilai *respiratory rate* $< 30\text{x}/\text{menit}$ sebanyak 88.4%, perbaikan gejala batuk sebanyak 84.4%, dan pasien pulang sembuh sebanyak 71.1%.

Efektivitas berdasarkan luaran terapi dengan paramater SpO₂, suhu $< 38^{\circ}\text{C}$, *respiratory rate* $< 30\text{x}/\text{menit}$ dan batuk menunjukkan persentase tertinggi adalah SpO₂ dan suhu sebesar 88.9%.

Kata kunci: COVID-19, Efektivitas, *Real World Data*

ABSTRACT

Coronavirus disease (COVID-19) is a respiratory tract infection. Real World Data provides evidence regarding effectiveness because patients are observed from hospital admission to discharge. This research aims to obtain an overview of the effectiveness of treatment for COVID-19 with severe symptoms at PKU Muhammadiyah Gamping Hospital in August 2022-2023.

This research is an observational study using a research design descriptive. Retrieval of data retrospective obtained from medical records. The analysis is carried out sequentially and descriptive including patient characteristics, drug use, and effectiveness of therapy.

The results of this study obtained 45 patients who met the inclusion criteria for having severe symptoms of COVID-19. The most common gender was male, 66.7%, patient aged ≥ 60 years, 77.8%, comorbid hypertension, 21.7%. The most widely used type of antiviral is favipiravir 48.8%, antibiotics namely levofloxacin 44.4%, corticosteroids namely dexamethasone 53.3%, vitamins namely prove C+prove D3 33.3%, and anticoagulants warfarin 28.9%.

The therapy given to COVID-19 patients with severe symptoms at PKU Muhammadiyah Gamping Hospital in August 2022-2023 provides a percentage value of effectiveness for each therapy outcome, namely SpO₂ value $\geq 93\%$ as much as 88.9%, temperature improvement $< 38^{\circ}\text{C}$ as much as 88.9%, improved value respiratory rate $< 30\text{x/minute}$ was 88.4%, cough symptoms improved by 84.4%, and 71.1% of patients went home recovered.

Effectiveness is based on therapeutic outcomes with parameters SpO₂, temperature $< 38^{\circ}\text{C}$, respiratory rate $< 30\text{x/minute}$, and cough showed the highest percentage of SpO₂ and temperature of 88.9%.

Keywords: COVID-19, Effectiveness, Real World Data

PENDAHULUAN

Infeksi saluran pernafasan yang dikenal sebagai penyakit virus corona (COVID-19) dapat menyebabkan gejala mulai dari flu biasa hingga kondisi yang mengancam jiwa termasuk sindrom pernafasan akut berat (SARS). Kasus COVID-19 pertama tercatat di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok, pada bulan Desember 2019. Penyakit ini kini telah menyebar ke seluruh dunia. WHO menetapkan infeksi Novel Coronavirus (penyakit 2019-nCoV) sebagai *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) pada 11 Maret 2020 (Kemenkes RI, 2022). Infeksi COVID-19 gejala berat ditandai dengan kondisi berupa *respiratory rate* $> 30\text{x/menit}$, dan SpO₂ $\leq 93\%$, suhu ($> 38^{\circ}\text{C}$) dan pemeriksaan penunjang berupa RT-PCR (*Real-Time Polymerase Chain Reaction*) positif, serta keluhan berupa batuk (MacKenzie & Smith, 2020).

Berdasarkan informasi yang dirilis Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada 7 Juni 2023, hingga saat ini terdapat lebih dari 7 juta jiwa kasus pasien terinfeksi COVID-19 di seluruh dunia dengan lebih dari 6 juta jiwa angka kematian. Berdasarkan data yang dikumpulkan hingga 6 Agustus 2022, terdapat lebih dari 1,5 juta kasus terkonfirmasi dan lebih dari 200.000 kematian di Indonesia (BPOM-Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2022).

Sejak awal pandemi, sudah ada beberapa kandidat obat potensial untuk pengobatan COVID-19, seperti lopinavir/ritonavir, interferon alfa 2b, umifenovir, klorokuin, remdesivir, favipiravir, obat antiradang (seperti kortikosteroid dan molekul lain). Obat-obatan ini dianggap sebagai obat *repurposing* atau *off-label* (Gil-Del-Valle *et al.*, 2023).

Real World Data adalah data yang berkaitan dengan status kesehatan yang dikumpulkan secara rutin yang dapat dihasilkan dari catatan kesehatan elektronik yang dapat menginformasikan status kesehatan. *Real World Data* semakin berperan penting dalam menginformasikan pengambilan keputusan kesehatan secara global dan terutama di Asia. Pandemi COVID-19 telah mempercepat penggunaan teknologi digital dan menawarkan peluang untuk memperluas penggunaan RWD (Kc *et al.*, 2023). *Real World Data* dapat memberikan bukti terkait efektivitas pengobatan pasien COVID-19, karena pasien diamati dari masuk rumah sakit hingga keluar dan inisiasi obat dimulai selama rawat inap. Tujuan penelitian ini untuk mendapatkan gambaran efektivitas pengobatan COVID-19 dengan gejala berat di RS PKU Muhammadiyah Gamping pada Agustus 2022-2023.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional menggunakan desain penelitian *deskriptif*. Pengambilan data secara *retrospektif*. Data diperoleh dari rekam medis yang diambil mulai periode Agustus 2022-2023. Penelitian ini telah memperoleh persetujuan kode etik penelitian dari Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta dengan nomor : 012309226. Teknik sampling pada penelitian ini adalah *purposive sampling*.

PROSEDUR PENELITIAN

Penelitian diawali dengan persiapan penelitian yang meliputi pembuatan proposal, perizinan etik penelitian. Persetujuan etik diperoleh dari komite etik penelitian Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta dengan nomor : 012309226. Penelitian dilaksanakan dengan pengumpulan data sekunder mengenai informasi pasien selama rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Gamping yang diperoleh dari rekam medis pasien. Data yang diambil terkait *assessment* instalasi gawat darurat (IGD), catatan pemberian obat, catatan perkembangan pasien terintegrasi (CPPT), hasil penunjang diagnosis serta *resume* pasien pulang.

Penelitian ini dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Gamping, semua pasien COVID-19 yang masuk kriteria inklusi. Kriteria inklusi : Pasien > 18 tahun yang terdiagnosa COVID-19, menerima terapi antivirus, antibiotik, kortikosteroid, vitamin dan antikoagulan, pasien COVID-19 dengan berkas rekam medis lengkap, pasien dengan gejala berat berdasarkan penggolongan menurut Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 4 tahun 2022. Kriteria eksklusinya yaitu: pasien COVID-19 dengan berkas rekam medis yang tidak lengkap. Definisi operasional penelitian ini yaitu: Pasien adalah semua orang yang telah terdiagnosa COVID-19 yang dirawat di RS PKU Muhammadiyah Gamping pada tahun 2022-2023, ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem, Tenth Revision*) adalah keakuratan kodifikasi diagnosis penyakit COVID-19, diagnosa COVID-19 gejala berat adalah pasien dengan gejala klinis berupa *respiratory rate* >30x/menit, SpO₂ ≤93%, suhu >38°C (MacKenzie & Smith, 2020), pasien dengan diagnosa akhir COVID-19 gejala berat yang tertulis pada rekam medis dan pasien COVID-19 rawat ICU COVID, terapi COVID-19 adalah penatalaksanaan terapi yang diberikan kepada pasien yang terdiagnosa COVID-19 yang dalam hal ini adalah pasien yang menggunakan terapi antivirus, antibiotik, kortikosteroid, vitamin dan antikoagulan (Burhan *et al.*, 2022), Luaran

terapi yang digunakan yaitu data SpO₂, suhu, RR (*Respiratory Rate*), data subyektif berupa batuk dan mortalitas, efektif adalah persentase pasien dengan luaran terapi nilai SpO₂, suhu, *Respiratory Rate*, data subyektif berupa batuk dan mortalitas dari masing-masing parameter yang mencapai nilai normal.

ANALISIS DATA

Analisis dilakukan secara deskriptif meliputi data karakteristik pasien yang diperoleh dari data rekam medis (usia, jenis kelamin, pendidikan, komorbiditas), penggunaan obat antivirus, antibiotik, kortikosteroid, vitamin, dan antikoagulan yang meliputi : nama obat. Luaran terapi diambil dari data rekam medis meliputi : SpO₂, suhu, RR (*Respiratory Rate*), data subyektif berupa batuk dan mortalitas mengalami perbaikan atau tidak setelah mendapatkan terapi antivirus, antibiotik, kortikosteroid, vitamin dan antikoagulan. Data yang terkumpul selanjutnya dilakukan analisa deskriptif dan disajikan dalam bentuk persentase (%).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan pada pasien COVID-19 di RS PKU Muhammadiyah Gamping selama periode Agustus 2022-2023. Penelitian ini telah memperoleh persetujuan kode etik penelitian dari Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta dengan nomor : 012309226. Total populasi yang diteliti sebanyak 306 pasien dan yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 45 pasien. Karakteristik demografi pasien dikategorikan berdasarkan jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan dan komorbiditas.

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 30 pasien (66.7%) dengan mayoritas pasien berusia >60 tahun sebanyak 35 pasien (77.8%). Tingkat pendidikan sebagian besar dibawah/setara SMA sebanyak 38 pasien (84.4%) dengan komorbiditas terbanyak berupa hipertensi sebanyak 10 pasien (21.7%).

Pada penelitian ini mayoritas pasien berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 66.7%. Hasil ini lebih tinggi dari penelitian Seftiya & Kosala, (2021) yang menunjukkan bahwa penderita COVID-19 di Kalimantan Utara dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 57.5%. Pada penelitian Maler, (2022) sebanyak 56.7% penderita COVID-19 berjenis kelamin laki-laki. Penelitian lainnya yang dilakukan Naya *et al.*, (2022) sebanyak 53.4 % penderita COVID-19 adalah laki-laki. Deskripsi karakteristik pasien seperti pada Tabel I.

Tabel I. Karakteristik Demografi Pasien COVID-19 dengan Gejala Berat

Karakteristik	Jumlah Pasien (n=45)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	30	66.7
perempuan	15	33.3
Usia		
>60 Tahun	35	77.8
≤60 Tahun	10	22.2
Komorbiditas		
Hipertensi	10	21.7
Hipertensi+Diabetes melitus	6	13.0

Hipertensi+Stroke	4	8.7
Diabetes Melitus	3	6.5
Hipertensi+Kardiovaskuler	3	6.5
Stroke	2	4.3
Hipertensi+Stroke+Diabetes Melitus	2	4.3
Tidak Ada Komorbiditas	2	4.3
PPOK	1	2.2
CKD	1	2.2
Miastemia gravis	1	2.2
Hipertensi+CKD	1	2.2
Hipertensi+Asma	1	2.2
Hipertensi+ALS	1	2.2
Hipertensi+ALO	1	2.2
Hipertensi+PPOK	1	2.2
DM+CKD	1	2.2
DM+Kardiovaskuler	1	2.2
Stroke+Diabetes Melitus	1	2.2
Hipertensi+Stroke+Asma	1	2.2
Hipertensi+Diabetes Melitus +Kardiovaskuler	1	2.2

Penyakit ini lebih banyak menyerang laki-laki dibandingkan perempuan (Nanda Nur Illah, 2021). Wanita (XX) lebih dipengaruhi oleh kromosom X dibandingkan pria (XY). Sistem kekebalan tubuh perempuan lebih dominan dibandingkan laki-laki karena hubungan kromosom X dengan sejumlah gen yang berkaitan dengan sistem kekebalan tubuh bawaan dan adaptif, serta berbagai efekturnya yang mengatur aktivitas reseptor sitokin, yang bertindak sebagai mediator dan regulator sistem kekebalan tubuh (Sarvasti, 2020). Wanita memiliki persentase sel T CD4+ yang lebih tinggi dalam sistem kekebalan tubuh mereka karena adanya gen X pada kromosom, yang memperkuat pertahanan mereka terhadap infeksi virus dan peradangan. Setelah terinfeksi virus, produksi inflamasi interleukin-6 pada wanita lebih sedikit dibandingkan pria, dan hal ini berkorelasi dengan tingkat kelangungan hidup wanita. Dibandingkan pria, wanita menghasilkan lebih banyak antibodi dan kadarnya bertahan lebih lama di aliran darah (Conti, 2020).

Pada penelitian ini mayoritas usia pasien >60 tahun yaitu sebanyak 77.8%. Hasil ini lebih rendah dari penelitian Naya *et al.*, (2022), dimana prevalensi kejadian COVID-19 terbanyak yaitu golongan lanjut usia sebanyak 84.5%. Penelitian lainnya yang dilakukan Amartya Noor *et al.*, (2023) sebanyak 68% penderita COVID-19 di rentang usia 60-65 tahun.

Selain jenis kelamin, peningkatan usia dapat menyebabkan seseorang berisiko terkena COVID-19. Hal ini disebabkan pada orang yang berusia diatas 60 tahun banyak yang menderita penyakit kronis sehingga lebih berbahaya jika terinfeksi virus, melemahnya daya tahan tubuh mengakibatkan tubuh sulit melawan infeksi, berkurangnya elastisitas lapisan paru sehingga mudah terinfeksi penyakit seperti COVID-19, serta inflamasi dapat membahayakan dan menyebabkan kerusakan organ (Nanda Nur Illah, 2021). Penelitian ini sesuai dengan dengan penelitian Suhaera *et al.*, (2022) dikarenakan faktor usia dan COVID-19 saling berkaitan karena penuaan menyebabkan anatomi dan fisiologi tubuh memburuk

sehingga membuat seseorang lebih rentan terhadap penyakit. Penyakit penyerta juga membuat tubuh seseorang menjadi lebih lemah sehingga meningkatkan risiko tertular COVID-19.

Komorbidity merupakan penyakit penyerta COVID-19 yang diperoleh dari rekam medis pasien. Komorbidity pasien paling banyak pada penelitian ini adalah hipertensi sebanyak 10 pasien (21.7%). Hasil ini lebih rendah dari penelitian Salsabilla *et al.*, (2023), dimana pada penelitian tersebut menunjukkan pasien COVID-19 dengan komorbidity paling tinggi adalah hipertensi sebesar 60.5%.

Sistem imun tubuh bekerja lebih buruk bila ada penyakit penyerta. Penderita hipertensi akan mengalami penurunan imunitas yang dapat membatasi kemampuan tubuh untuk memproduksi antibodi yang berguna melawan penyakit infeksi (Hong *et al.*, 2020). Reseptor ACE-2 yang sering ditemukan di jantung dan sistem pernafasan merupakan mekanisme masuknya virus SARS-CoV2 ke dalam tubuh manusia. Oleh karena itu, pada orang yang memiliki penyakit penyerta kardiovaskular seperti hipertensi lebih mungkin tertular COVID-19 dan mengalami gejala klinis lebih parah (Rahayu *et al.*, 2021).

Hasil profil terapi pada pasien COVID-19 dengan gejala berat di RS PKU Muhammadiyah Gamping diperoleh penggunaan favipiravir sebanyak 48.9%, levofloxacin sebanyak 44.4%, dexametason sebanyak 53.3%, prove C+Prove D3 sebanyak 33.3% dan warfarin sebanyak 28.9% dapat dilihat pada Tabel II.

Tabel II. Profil Terapi Pasien COVID-19 dengan Gejala Berat

Golongan Obat	Nama Obat	Jumlah (n=45)	(%)
Antivirus	Favipiravir	22	48.9
	Remdesivir	18	40.0
	Favipiravir+Remdesivir	3	6.7
	Tidak Menggunakan Antivirus	2	4.4
Antibiotik	Levofloxacin	20	44.4
	Tidak Menggunakan Antibiotik	6	13.3
	Azitromicyn	4	8.9
	Ceftriaxone	3	6.7
	Ceftazidime+Levofloxacin	3	6.7
	Ceftazidime	1	2.2
	Azitromicyn+Levofloxacin	1	2.2
	Ceftazidime+Azitromicyn	1	2.2
	Ceftriaxone+Cefixime	1	2.2
	Levofloxacin+Meropenem	1	2.2
	Ceftriaxone+Azitromicyn+Cefotaxime	1	2.2
	Cefixime+Azitromicyn+Ceftriaxone	1	2.2
	Ceftriaxone+Ceftazidime+Levofloxacin+Azitromicyn	1	2.2
	Azitromicyn+Ceftriaxon	1	2.2
Kortikosteroid	Dexamethasone	24	53.3
	Tidak Menggunakan Kortikosteroid	12	26.7
	Methylprednisolone	6	13.3
	Hydrokortisone	1	2.2
	Methylprednisolone+Dexamethasone	1	2.2
	Dexamethasone+Hydrokortisone	1	2.2

Vitamin	Prove C+Prove D3	15	33.3
	Prove C+Prove D3+Neurosanbe	14	31.1
	Tidak Menggunakan Vitamin	3	6.7
	Prove D3	3	6.7
	Mecobalamin	3	6.7
	Mecobalamin+Neurosanbe+Prove D3+Prove C	2	4.4
	Prove C	1	2.2
	Mecobalamin+Prove D3	1	2.2
	Neurosanbe+Peove C	1	2.2
	Prove C+Vitamin B+Prove D3	1	2.2
	Prove D3+Mecobalamin+Prove C	1	2.2
	Antikoagulan	Tidak Menggunakan Antikoagulan	24
Warfarin		13	28.9
Heparin		1	2.2
Enoxaparin		4	8.9
Warfarin+Enoxaparin		1	2.2
Warfarin+Fondaparinux		1	2.2
Enoxaparin+Rivaroxaban		1	2.2

Berdasarkan rekam medis pasien COVID-19 dengan gejala berat di RS PKU Muhammadiyah Gamping diperoleh penggunaan antivirus yaitu favipiravir sebanyak 48.9%. Hasil ini lebih rendah dari penelitian Haqim *et al.*, (2023), dimana pada penelitian tersebut menunjukkan antivirus favipiravir digunakan sebanyak 54.24%. Pada pasien dengan gejala ringan hingga berat atau kritis, favipiravir disarankan sebagai terapi berdasarkan Pedoman Tatalaksana COVID-19 di Indonesia. Penelitian lain yang dilakukan Satriyani *et al.*, (2023) pasien COVID-19 derajat sedang, berat, dan kritis menggunakan favipiravir sebanyak 99 pasien (50.8%).

Favipiravir bekerja secara selektif dan berpotensi menghambat RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) dari virus RNA dan menghasilkan perubahan trasverasi RNA yang membuat virus tidak dapat hidup. Setelah dimetabolisme, favipiravir berubah menjadi bentuk aktifnya yaitu favipiravir ribofuranosyl50-triphosphate. Selain tidak mempengaruhi DNA polimerase subunit α , β , γ pada manusia (hingga 100 g/mL), favipiravir dimetabolisme di hati dan tidak menyebabkan interaksi obat yang berarti, sehingga tidak mengakibatkan efek toksik (BPOM-Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2022).

Penggunaan antibiotik terbanyak dalam penelitian ini adalah Levofloxacin sebanyak 44.4%. Hasil ini lebih rendah dari penelitian Kelana *et al.*, (2021), dimana pada penelitian tersebut menunjukkan pasien COVID-19 dengan penggunaan antibiotik paling sering adalah levofloxacin sebanyak 62.5%. Penelitian yang dilakukan Nasarah *et al.*, (2022), antibiotik paling sering digunakan adalah levofloxacin 41.0%. Pada penelitian lainnya yang dilakukan Hutahean (2020), sebanyak 33% pasien COVID-19 menggunakan antibiotik levofloxacin.

Levofloxacin merupakan golongan fluorokuinolon saluran napas (*respiratory fluoroquinolone*) yang menjadi mayoritas penggunaan antibiotik pada penelitian ini. Antibiotik golongan fluorokuinolon mampu menghambat replikasi SARS-CoV-2 dan menekan produksi sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) (Karampela & Dalamaga, 2020).

Pada penelitian ini penggunaan kortikosteroid Dexametason sebanyak 53.3%. Hasil ini lebih tinggi dari penelitian Nasarah et al., (2022) dengan hasil sebanyak 98 orang (49%) menggunakan dexametason. Penelitian lainnya yang dilakukan Cartika et al., (2022) menunjukkan bahwa sebanyak 78.4% pasien COVID-19 menggunakan dexametason dan pada penelitian Ramadhan et al.,(2021), menunjukkan bahwa deksametason digunakan sebanyak 376 peresepan (97.92%).

Efek antiinflamasi deksametason adalah menghambat gen proinflamasi seperti interleukin-1, interleukin-2, interleukin-6, interleukin-8, TNF, INF-gamma, VEGF dan prostaglandin yang mengkode sitokin dan respon inflamasi akut (Ahmed & Hassan, 2020).

Pada penelitian ini dan penelitian lain menunjukkan bahwa dexametason lebih banyak digunakan karena dengan pemberian steroid jangka pendek pada sebagian besar uji coba COVID-19 (10 hari deksametason, 3–7 hari pada metilprednisolon), kecil kemungkinan steroid menyebabkan hiperglikemia atau memburuknya kontrol glikemik pada pasien diabetes. Terjadinya penurunan 30-50% pengambilan glukosa yang distimulasi insulin pada sel otot rangka, berkontribusi terhadap hiperglikemia postprandial, serta penurunan glikogenesis hati sebesar 50-70% pada pasien diabetes melitus yang menggunakan kortikosteroid. Kortikosteroid juga memiliki tindakan penghambatan langsung pada sel β . Lipotoksisitas dari lipolisis juga dapat memiliki efek serupa pada sel β . Efek steroid biasanya bersifat sementara dan reversibel dengan penghentian steroid. Kortikosteroid deksametason yang merupakan steroid kerja panjang dengan hiperglikemia terinduksi steroid yang berlangsung lebih dari 24 jam setelah dosis terakhir, dengan penurunan minimal setelah puasa semalaman dan metilprednisolon merupakan glukokortikoid kerja pendek dengan durasi 4-6 jam (Kumar et al., 2020).

Jenis vitamin yang diberikan pada pasien COVID-19 pada penelitian ini yaitu Prove C+Prove D3 sebanyak 33.3%. Hasil ini lebih rendah dari penelitian Muliyani et al., (2022), menunjukkan bahwa 61% pasien COVID-19 menggunakan vitamin D. Penelitian lain yang dilakukan Ramadhan et al., (2021), menyatakan bahwa sebanyak 44.59% pasien COVID-19 diberi terapi vitamin D3. Penelitian lain yang dilakukan oleh, menyatakan bahwa sebanyak 142 pasien (71%) menggunakan kombinasi vitamin C secara intravena dan vitamin D (Maharianingsih et al., 2022).

Vitamin memiliki kemampuan untuk mengurangi badai sitokin yang disebabkan oleh imunitas bawaan (*innate immunity*). Dengan mengaktifkan makrofag, vitamin D dapat menurunkan sintesis sitokin Th1 dan meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi. Ekspresi gen yang terkait dengan antioksidan, seperti *glutathione reductase* dan *glutamatercysteine ligase modifier subunit*. Pemberian vitamin D meningkatkan sintesis *glutathione* dan menghambat kerja bakteri dan virus (Juli et al., 2020).

Suplementasi vitamin D3 mungkin merupakan suplemen yang efektif, dapat diakses dan ditoleransi dengan baik sebagai pengobatan untuk COVID-19. Karena suplementasi vitamin D dapat meregulasi RAS, regulasi imunitas bawaan dan imunitas adaptif, serta meregulasi hambatan fisik. Vitamin D meningkatkan aktivitas immunodulator dan anti inflamasi sehingga berpotensi membatasi peningkatan sitokin akibat infeksi COVID-19 (Annweiler et al., 2020).

Vitamin C dapat melindungi tubuh dari pengaruh radikal bebas yang merusak karena vitamin C merupakan antioksidan yang dapat menetralkan radikal bebas dengan menyumbangkan salah satu elektronnya sehingga mengakhiri reaksi elektron yang tidak memiliki pasangan sehingga menjadi senyawa yang stabil. Mekanisme inilah yang menjadi

dasar bahwa vitamin C mencegah kerusakan sel dan jaringan yang dapat ditimbulkan dari berbagai penyakit infeksi diantaranya COVID-19. masuk ke dalam tubuh melalui pernafasan dikenali oleh antibodi melalui vitamin C meningkatkan penghalang epitel integritas, aktivitas sel pembunuh alami, kemotaksis neutrophil dan fagositosis. Selain itu suplemen rutin vitamin C dapat meningkatkan respon imun bawaan dan memperbaiki efek imunologis terhadap infeksi SARS-CoV-2, sehingga vitamin C ini kemungkinan bisa membantu pengobatan dari COVID-19 (Abobaker *et al.*, 2020).

Penggunaan antikoagulan pada pasien COVID19 untuk mencegah terjadinya resiko trombotis koagulopati. Pada penelitian ini penggunaan antikoagulan warfarin sebanyak 28.9%. Hasil ini lebih rendah dari penelitian Wong *et al.*, (2021) dimana pada penelitian tersebut menunjukkan sebanyak 60.6% menggunakan warfarin dengan rata-rata usia pasien 79 tahun. Peneliti lain yang dilakukan Schaefer *et al.*, (2019) menyatakan bahwa sebanyak 4086 pasien (62.5%) menggunakan terapi warfarin monoterapi.

Hasil profil parameter luaran terapi pada pasien COVID-19 dengan gejala berat di RS PKU Muhammadiyah Gamping dapat dilihat pada Tabel III.

Tabel III. Profil Parameter Luaran Terapi Pasien COVID-19 dengan Gejala Berat

Parameter Luaran Terapi	Masuk Rumah Sakit (n=45)		Keluar Rumah Sakit (n=45)	
	Normal	Tidak	Normal	Tidak
SpO2	2.2%	97.8%	88.9%	11.1%
Suhu	68.9%	31.1%	88.9%	11.1%
<i>Respiratory rate</i>	0 %	100%	84.4%	15.6%
Batuk	20%	80%	84.4%	15.6%
Mortalitas	0%	100%	71.1%	28.9%

Luaran terapi adalah tujuan yang akan dicapai dari penggunaan terapi. Luaran terapi dapat berupa keadaan klinis pasien membaik dan keadaan klinis pasien memburuk atau tidak terjadi perbaikan klinis. Luaran terapi membaik artinya pasien mengalami perbaikan nilai SpO2, suhu, *Respiratory rate*, batuk dan mortalitas yang lebih rendah setelah mendapatkan terapi, luaran terapi memburuk adalah jika pasien tidak menunjukkan adanya perbaikan setelah pemberian terapi. Untuk memperoleh luaran terapi yang baik adalah dengan mengatasi gejala secepat mungkin dan membatasi penyebaran infeksi dan membatasi komplikasi (Widiyastuti *et al.*, 2023).

Infeksi COVID-19 gejala berat ditandai dengan kondisi berupa SpO2 \leq 93%, *respiratory rate* >30x/menit, dan suhu (>38°C) (Burhan *et al.*, 2022). Data tersebut dijadikan sebagai parameter efektivitas pengobatan COVID-19 gejala berat pada penelitian ini. Pada penelitian ini menunjukkan sebanyak 88.9% pasien mengalami perbaikan nilai SpO2 (\geq 93%) dan terdapat 11.1% pasien dengan nilai SpO2 dibawah nilai normal. Hasil ini lebih rendah dari penelitian Syaifulloh *et al.*, (2020) yang menunjukkan 92% pasien mengalami perbaikan SpO2. Hal ini dapat dikarenakan usia mayoritas pasien pada penelitian Syaifulloh *et al.*, (2020) yang masih berusia muda. Penelitian lain yang dilakukan Kurniawan *et al.*, (2022), sebanyak 60 orang (75%) dengan COVID-19 dengan gejala sedang-berat mengalami perbaikan nilai SpO2 (>93%). Pada penelitian yang dilakukan Stone *et al.*, (2022) menunjukkan bahwa dari 19 pasien COVID-19 dengan gejala berat mengalami peningkatan nilai SpO2 dari 86.7% sebelum pengobatan menjadi 93.3% setelah pengobatan.

Pada penelitian ini sebanyak 53.3% pasien menggunakan terapi Dexamethasone dan sebanyak 88.9% pasien mengalami peningkatan nilai SpO₂ (>93%). Hal ini sejalan dengan penelitian Tomazini *et al.*, (2020) dimana pada Penelitian RECOVERY yang dilakukan di Inggris dan melibatkan 6.425 pasien COVID-19 rawat inap. bahwa kelompok pasien COVID-19 yang memerlukan oksigen tambahan atau ventilator mekanik setelah diberikan tambahan obat dexamethasone sebanyak 6 mg per hari selama 10 hari mengalami perbaikan signifikan secara klinis.

Pada penelitian yang dilakukan Widiyastuti *et al.*, (2023), dimana pada penelitian tersebut sebanyak 88 pasien (61,11%) menggunakan antibiotik Levofloxacin mengalami perbaikan luaran klinis setelah 5 hari penggunaan antibiotik dengan penilaian yaitu suhu tubuh normal 36⁰- 37⁰C, pasien tidak batuk, tidak sesak, tidak nyeri dada, tidak terdapat efusi pleura yang ditunjukkan dengan hasil *x-ray*, *respiratory rate* ≤24x/menit, leukosit menuju normal atau normal, dan pasien diijinkan pulang oleh dokter.

Pada penelitian ini sebanyak 88.9% pasien mengalami perbaikan suhu (<38⁰C) dan menggunakan antibiotik Levofloxacin sebanyak 44.4%. Hasil ini lebih tinggi dari penelitian Kurniawan *et al.*, (2022) dimana pada penelitian tersebut pasien COVID-19 gejala sedang-berat mengalami perbaikan suhu sebanyak 59 orang (73.75%).

Selain perbaikan suhu, perbaikan nilai *respiratory rate* juga digunakan sebagai parameter luaran terapi. Pada penelitian ini sebanyak 88.4% pasien mengalami perbaikan nilai *respiratory rate* (<30x/menit). Hasil ini lebih rendah dari penelitian Syaifulloh *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa dari 25 pasien COVID-19 sebanyak 88% mengalami perbaikan *respiratory rate*, hal ini dapat dikarenakan sebagian besar pasien di rentang usia 26-45 tahun. Penelitian lain yang dilakukan A. B. Yulianto *et al.*, (2023) dimana sebanyak 52% pasien mengalami perbaikan nilai *respiratory rate*.

Parameter luaran terapi selanjutnya adalah perbaikan gejala batuk, pada penelitian ini mayoritas pasien datang dengan gejala batuk dan yang mengalami perbaikan sebanyak 84.4%. Hasil ini sama dengan penelitian Khaerunnisa *et al.*, (2022) menunjukkan bahwa pada pasien COVID-19 mengalami perbaikan gejala batuk sebanyak 84.1% hal ini dapat dikarenakan pasien pada penelitian Khaerunnisa *et al.*, (2022) adalah pasien dengan gejala ringan-sedang sedangkan pada penelitian ini fokus pada pasien dengan gejala berat yang lebih rendah gejala batuknya.

Pada penelitian ini sebanyak 71.1% pasien pulang mengalami perbaikan dan dipulangkan meninggal dunia sebanyak 28.9%. Hasil ini lebih rendah dari penelitian Maharianingsih *et al.*, (2022) dimana pada penelitian tersebut didapatkan pasien sembuh sebanyak 162 orang (81%) hal tersebut dapat dikarenakan jumlah pasien pada penelitian ini lebih sedikit. Penelitian lain yang dilakukan Ramatillah & Isnaini, (2021) menunjukkan bahwa sebanyak 22 orang (81.5%) mendapatkan hasil klinis sembuh.

Pada penelitian ini sebanyak 48.9% pasien menggunakan antivirus favipiravir. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Hadiatussalamah *et al.*, (2023) pasien menerima kombinasi terapi antivirus, antibiotik, kortikosteroid, antikoagulan dan plasma konvensen dengan jenis antivirus favipiravir memberikan nilai efektivitas dengan perbaikan luaran klinis sembuh pada 30 pasien (34.1%) yang ditentukan berdasarkan skala ordinal progresivitas dan penyembuhan penyakit COVID-19 dari WHO. Pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa dari uji chi-square terdapat hubungan yang signifikan antara jenis antiviral berupa favipiravir dan remdesivir terhadap luaran klinis pasien. Persentase pasien membaik pada kelompok favipiravir 44 pasien (50%) lebih besar dari pada pasien kelompok

remdesivir 31 pasien (35.3%). Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Damayanti *et al.*, (2021), dimana disebutkan bahwa favipiravir dapat meningkatkan perbaikan klinis pasien COVID-19 di akhir masa isolasi dibandingkan antiviral lain.

Sebuah tinjauan sistematik yang melibatkan 7 uji klinis dengan 6250 pasien COVID-19 derajat berat menyimpulkan bahwa penggunaan kortikosteroid pada pasien COVID-19 menurunkan angka mortalitas secara signifikan dan mencegah progresivitas penyakit. Kortikosteroid berperan dalam menekan disfungsi imun yang menyebabkan badai sitokin pada pasien COVID-19 (Ma *et al.*, 2021). Dexamethasone merupakan jenis kortikosteroid yang paling banyak diteliti dan terbukti memperbaiki luaran klinis pada pasien COVID-19 derajat berat (Tomazini *et al.*, 2020).

Pasien dengan gejala berat/kritis memiliki risiko luaran klinis meninggal akibat adanya respon imun yang melemah mengakibatkan replikasi virus dan rusaknya jaringan. Sebaliknya respons imun yang berlebihan juga dapat mengakibatkan rusaknya jaringan. Reaksi yang ditimbulkan akibat respon imun yang berlebihan disebut badai sitokin, hal itu dikarenakan terjadinya peningkatan produksi sitokin dengan cepat sebagai respon infeksi dan terjadi peningkatan produksi sitokin proinflamasi dengan cepat dapat mengakibatkan infiltrasi inflamasi pada jaringan paru sehingga terjadi kerusakan bagian epitel dan endotel paru. Kerusakan ini dapat mengakibatkan kegagalan multi organ, ARDS maupun kematian (Haq *et al.*, 2021).

Salah satu kondisi yang mempengaruhi orang lanjut usia adalah berkurangnya kompetensi sistem kekebalan tubuh, yang disebabkan oleh penurunan sistem kekebalan tubuh bawaan dan adaptif. Hal ini akan mengakibatkan penurunan jumlah sel terkait respon imun, seperti reseptor TLR dan reseptor pada permukaan sel monosit dan makrofag, serta jumlah sel neutrofil, dendritik, dan limfosit T. Angka kematian pasien lanjut usia juga dipengaruhi oleh kemampuan sel limfosit B untuk berdiferensiasi. (De Wit *et al.*, 2016).

Keterbatasan penelitian ini adalah pengambilan data hanya pada Agustus 2022-2023, sehingga data pasien COVID-19 dengan gejala berat hanya diperoleh sedikit dan peneliti tidak melakukan penelitian terkait pemberian dosis obat yang diberikan pada pasien sehingga tidak dapat mengetahui faktor lain yang mempengaruhi efektivitas pengobatan pasien COVID-19 dengan gejala berat.

KESIMPULAN

Terapi yang diberikan pada pasien COVID-19 dengan gejala berat di RS PKU Muhammadiyah Gamping pada Agustus 2022-2023 memberikan nilai persentase efektivitas pada masing-masing luaran terapi yaitu nilai SpO₂ ≥93% sebanyak 88.9%, perbaikan suhu <38⁰C sebanyak 88.9%, perbaikan nilai *respiratory rate* <30x/menit sebanyak 88.4%, perbaikan gejala batuk sebanyak 84.4%, dan pasien pulang sembuh sebanyak 71.1%.

DAFTAR PUSTAKA

- Abobaker, A., Alzwi, A., & Alraied, A. H. A. (2020). Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacological Reports*, 72(6), 1517–1528. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00176-1>
- Ahmed, M. H., & Hassan, A. (2020). Dexamethasone for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19): a Review. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(12), 2637–2646. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00610-8>
- Amartya Noor, R., Harliansyah, H., & Widayanti, E. (2023). Hubungan Kualitas Hidup

- Terhadap Harga Diri Lansia Selama Pandemi Covid-19. *Cerdika: Jurnal Ilmiah Indonesia*, 3(1), 12–19. <https://doi.org/10.59141/cerdika.v3i1.515>
- Annweiler, G., Corvaisier, M., Gautier, J., Dubée, V., Legrand, E., Sacco, G., & Annweiler, C. (2020). Vitamin d supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly covid-19 patients: The geria-covid quasi-experimental study. *Nutrients*, 12(11), 1–12. <https://doi.org/10.3390/nu12113377>
- BPOM-Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2022). *INFORMATORIUM OBAT COVID-19 DI INDONESIA Edisi 4 BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA*.
- Burhan, E., Susanto, A. D., Nasution, S. A., Eka, G., Pitoyo, ceva W., Susilo, A., Firdaus, I., Santoso, A., Juzar, D. A., & Arif, S. K. (2022). Cedera miokardium pada infeksi COVID-19. In *Pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 4*.
- Cartika, H., Kurniawan, A. H., Hasbi, F., & Suryani, D. (2022). *PROFILE OF PRESCRIBING COVID-19 DRUG THERAPY IN INPATIENTS AT Jurusan Farmasi , Politeknik Kesehatan Kemenkes Jakarta II Jl . Percetakan Negara No . 23 Jakarta Pusat , 10560 , Indonesia PENDAHULUAN SARS-CoV-2 , penyebab Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-1. 13(1), 1–11.*
- Conti, P. (2020). *Coronavirus COV-19 / SARS-CoV-2 affects women less than men : clinical response to viral infection CORONAVIRUS COV-19 / SARS-CoV-2 AFFECTS WOMEN LESS THAN MEN : April.* <https://doi.org/10.23812/Editorial-Conti-3>
- Damayanti, H., Sajinadiyasa, I. G. K., Risni, H. W., & Sauriasari, R. (2021). The Effectiveness and Safety of Favipiravir in COVID-19 Hospitalized Patients at Tertiary Referral Hospital, Bali, Indonesia. *Kesmas*, 16(4), 289–297. <https://doi.org/10.21109/kesmas.v16i4.5433>
- De Wit, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 14(8), 523–534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
- Gil-Del-Valle, L., Gravier-Hernández, R., Baldoquin-Rodríguez, W., Sierra-Vázquez, B., Perez-Díaz, A. B., Sariol-Resik, P., Prieto-Dominguez, T., Delgado-Guerra, M. M., Sánchez- Márquez, J. A., López-Fernández, O. E., Fonseca-Betancourt, F., Valdés-Lanza, L., Orraca-Castillo, O., Van Ostade, X., Vanden Berghe, W., Vanlerberghe, V., & Guzmán-Tirado, M. G. (2023). Adverse Drug Reactions during COVID-19 Treatment: A Comprehensive Analysis Focused on Hospitalized Patients, with the Use of a Survey in Cuba in 2020. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 2023(Ci). <https://doi.org/10.1155/2023/1995642>
- Hadiatussalamah, - -, Andayani, T. M., & Sari, I. P. (2023). Perbandingan Luaran Klinis Favipiravir dan Remdesivir pada Pasien Covid-19 Derajat Sedang di RS Akademik UGM Yogyakarta. *JURNAL MANAJEMEN DAN PELAYANAN FARMASI (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 13(3), 175–185. <https://doi.org/10.22146/jmpf.84815>
- Haq, A. D., Nugraha, A. P., Wibisana, I. K. G. A., Anggy, F., Damayanti, F., Syifa, R. R. D. M., Widhiani, N. P. V., & Warnaini, C. (2021). Faktor – Faktor Terkait Tingkat Keparahan Infeksi Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Sebuah Kajian Literatur. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(1), 48–55. <https://doi.org/10.53366/jimki.v9i1.338>
- Haqim, L. N., Adji, A., & Setiadi, P. (2023). *PERBANDINGAN EFEKTIVITAS DAN EFEK*

SAMPING ANTIVIRUS FAVIPIRAVIR DAN REMDESIVIR PADA PASIEN COVID-19.

- Hong, J. M., Hu, L. H., Zhong, Q. S., Zhu, L. C., Hang, Y. P., Fang, X. Y., Sun, H. B., Huang, Z. H., Xu, J., & Chen, Y. H. (2020). Epidemiological Characteristics and Clinical Features of Patients Infected With the COVID-19 Virus in Nanchang, Jiangxi, China. *Frontiers in Medicine*, 7(November), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.571069>
- Hutahean, H. (2020). Original Article. *Jurnal Economic and Strategy (JES)*, 1(1), 1–10.
- Karampela, I., & Dalamaga, M. (2020). Could Respiratory Fluoroquinolones, Levofloxacin and Moxifloxacin, Prove to be Beneficial as an Adjunct Treatment in COVID-19? *Archives of Medical Research*, 51(7), 741–742. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.06.004>
- Kc, S., Lin, L. W., Bayani, D. B. S., Zemlyanska, Y., Adler, A., Ahn, J., Chan, K., Choiphel, D., Genuino-Marfori, A. J., Kearney, B., Liu, Y., Nakamura, R., Pearce, F., Prinja, S., Pwu, R.-F., Akmal Shafie, A., Sui, B., Suwantika, A., Tunis, S., ... Wee, H.-L. (2023). What, Where, and How to Collect Real-World Data and Generate Real-World Evidence to Support Drug Reimbursement Decision-Making in Asia: A reflection into the Past and A Way Forward. *International Journal of Health Policy and Management*, 12, 6858. <https://doi.org/10.34172/ijhpm.2023.6858>
- Kelana, A. I., Ikawati, Z., Wiedyaningsih, C., Farmasetika, D., Farmasi, F., & Mada, U. G. (2021). *Karakteristik Klinik dan Pola Antibiotik pada Pasien Rawat Inap Coronavirus Disease 2019 di Rumah Sakit Wawa Husada Malang Clinical Characteristic and Antibiotic Patterns among Coronavirus Disease 2019 Inpatients in Wawa Husada Hospital Malang*. 10(4). <https://doi.org/10.15416/ijcp.2021.10.4.321>
- Kemendes RI. (2022). Profil Kesehatan Indonesia 2021. In *Pusdatin.Kemendes.Go.Id*.
- Khaerunnisa, R., Rumana, N. A., Yulia, N., & Fannya, P. (2022). Gambaran Karakteristik Pasien Covid-19 di Rumah Sakit Mekar Sari Bekasi Tahun 2020-2021. *Jurnal Manajemen Informasi Kesehatan Indonesia*, 10(1), 72. <https://doi.org/10.33560/jmiki.v10i1.1390>
- KMK No. HK.01.07-MENKES-5671-2021 *Tentang Manajemen Klinis Tata Laksana COVID-19 di Fasilitas Pelayanan Kesehatan.pdf*. (n.d.).
- Kumar, A., Majumdar, S., Singh, R., & Misra, A. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. January.*
- Kurniawan, A. H., Puspita, N., Meitinawati, T. I., & Lestiani, L. (2022). Pengkajian Terapi COVID-19 Pada Pasien Rawat Inap Komorbid Hipertensi Terhadap Derajat Keparahan Penyakit di RSJPD Harapan Kita. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 7(2), 132. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v7i2.53739>
- Ma, S., Xu, C., Liu, S., Sun, X., Li, R., Mao, M., Feng, S., & Wang, X. (2021). Efficacy and safety of systematic corticosteroids among severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00521-7>
- MacKenzie, J. S., & Smith, D. W. (2020). COVID-19: A novel zoonotic disease caused by a coronavirus from China: What we know and what we don't. *Microbiology Australia*, 41(1), 45–50. <https://doi.org/10.1071/MA20013>
- Maharianingsih, N. M., Sudirta, I. K., & Suryaningsih, N. P. A. (2022). Karakteristik Pasien

- dan Penggunaan Obat Pada Pasien Covid-19 Derajat Sedang Hingga Berat. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 2(2), 101–109. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v2i2.13958>
- Maler, F. (2022). Gambaran diagnostik pasien COVID-19 pada usia dewasa di RSUD Prima Medan. *Jurnal Jambura*, 4(1), 475–483.
- Muliyani, M., Zaini, M., Isnani, N., & Rahmah, M. (2022). Profil Penggunaan Vitamin Dan Suplemen Pada Pasien Covid-19 Rawat Inap Di Rumah Sakit Bhayangkara Tk. Iii Banjarmasin Pada Tahun 2020. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 5(1), 87–97. <https://doi.org/10.36387/jifi.v5i1.926>
- Nanda Nur Illah, M. (2021). Analisis Pengaruh Komorbid, Usia, dan Jenis Kelamin Terhadap Meningkatnya Angka Kematian pada Masa Pandemi Covid-19. *Jurnal Sosial Sains*, 1(10), 1228–1233. <https://doi.org/10.59188/jurnalsosains.v1i10.232>
- Nasarah, M., R, H. U., Sumiyati, Y., & Subhan, A. (2022). *Pengaruh Favipiravir dan Remdesivir Pada Pasien Covid-19 dengan Komorbid Penyakit Kardiovaskular & Hipertensi Terhadap Luaran Klinis Di RSUP Fatmawati Jakarta Effect of Favipiravir and Remdesivir on Covid-19 Patients with Comorbid Cardiovascular Disease & .* 16(3), 296–308.
- Naya, E. R., Kurniawan, D., & Rustam, M. (2022). Gambaran Penyakit Komorbid pada Lansia yang dirawat dengan Covid-19 di Rs Bhayangkara Pekanbaru. *Jurnal Vokasi Keperawatan (JVK)*, 5(2), 148–155. <https://doi.org/10.33369/jvk.v5i2.25138>
- Rahayu, L. A. D., Admiyanti, J. C., Khalda, Y. I., Ahda, F. R., Agistany, N. F. F., Setiawati, S., Shofiyanti, N. I., & Warnaini, C. (2021). Hipertensi, Diabetes Mellitus, Dan Obesitas Sebagai Faktor Komorbiditas Utama Terhadap Mortalitas Pasien Covid-19: Sebuah Studi Literatur. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(1), 90–97. <https://doi.org/10.53366/jimki.v9i1.342>
- Ramadhan, M. F., Lestari, F., Farmasi, P., Matematika, F., Alam, P., & Bandung, U. I. (2021). *Profil Peresepan Terapi Obat Covid-19 pada Pasien Rawat Inap di Rumah Sakit Santosa Hospital Bandung Kopo Periode Juni-Juli 2021 Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) dan Middle East Respiratory Syndrome (MERS) [1]. Gejala dari COVID-19 yaitu pend.* 1109–1115.
- Ramatillah, D. L., & Isnaini, S. (2021). Treatment profiles and clinical outcomes of COVID-19 patients at private hospital in Jakarta. *PLoS ONE*, 16(4 April), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250147>
- Salsabilla, I., Artanti, K. D., Martini, S., & Hargono, A. (2023). *Hubungan Komorbid Hipertensi dengan Derajat Gejala Pasien COVID-19 The Relationship Between Comorbid Hypertension and the Degree of Symptoms of COVID-19 Patients.* 267–271.
- Sarvasti, D. (2020). Pengaruh Gender Dan Manifestasi Kardiovaskular Pada COVID-19. *Indonesian Journal of Cardiology*, 41(2), 126–132. <https://doi.org/10.30701/ijc.1004>
- Satriyani, N., Rahmawati, F., & Andayani, T. M. (2023). Perbandingan Angka Kematian Terapi Antiviral Favipiravir dan Remdesivir pada Pasien COVID-19 Di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. *JURNAL MANAJEMEN DAN PELAYANAN FARMASI (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 12(4), 223. <https://doi.org/10.22146/jmpf.77288>
- Schaefer, J. K., Li, Y., Gu, X., Souphis, N. M., Haymart, B., Kline-Rogers, E., Almany, S. L., Kaatz, S., Kozlowski, J. H., Krol, G. D., Sood, S. L., Froehlich, J. B., & Barnes, G. D. (2019). Association of Adding Aspirin to Warfarin Therapy Without an Apparent Indication with Bleeding and Other Adverse Events. *JAMA Internal Medicine*, 179(4),

- 533–541. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.7816>
- Seftiya, A., & Kosala, K. (2021). Epidemiologi Karakteristik Pasien Covid-19 di Kalimantan Utara. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 3(5), 645–653. <https://doi.org/10.25026/jsk.v3i5.542>
- Semarang, K., Rokok, A., Merokok, C.-, Risiko, P., Keparahan, D., Covid-, M. P., Tinjauan, S., Juli, M., Bayi, K., Lahir, B., Terapi, E., Wim, M., Jantung, D., Pasien, P., Hypoxemia, S., Komorbid, C.-, Melitus, D., Covid-, D., Psikologi, E., ... Gigi, K. (2020). *Original Articles Patients Case Report Respiratory Parameter Has A Great Impact in Determining Sepsis Condition in COVID-19 Patients at Saiful Anwar Hospital Malang Glioblastoma dengan Deep Vein Thrombosis pada pasien COVID-19 : Sebuah Laporan Kasus Penci*. 7.
- Stone, J. C., Ndarukwa, P., Scheim, D. E., Dancis, B. M., Dancis, J., Gill, M. G., & Aldous, C. (2022). Changes in SpO2 on Room Air for 34 Severe COVID-19 Patients after Ivermectin-Based Combination Treatment: 62% Normalization within 24 Hours. *Biologics*, 2(3), 196–210. <https://doi.org/10.3390/biologics2030015>
- SUHAERA, S., Hamzah, M. O., & Rachdiati, H. (2022). Efektivitas Penggunaan Remdesivir terhadap Outcome Pasien COVID-19 di RSUD Embung Fatimah Kota Batam. *Jurnal Penelitian Sains Teknologi*, 13(1), 37–44. <https://doi.org/10.23917/saintek.v13i1.552>
- Syaifulloh, M., Susanto, M. A., Fasitasari, M., Aziz, M., Pudjowati, S., Yasin, M. F., & Setianto, R. (2020). Efektivitas Terapi Metode Wim Hoff Terhadap Respirasi, Denyut Jantung, Dan SpO2 Pada Pasien Covid – 19 Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. *Medica Hospitalia : Journal of Clinical Medicine*, 7(1A), 171–175. <https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1a.482>
- Tomazini, B. M., Maia, I. S., Cavalcanti, A. B., Berwanger, O., Rosa, R. G., Veiga, V. C., Avezum, A., Lopes, R. D., Bueno, F. R., Silva, M. V. A. O., Baldassare, F. P., Costa, E. L. V., Moura, R. A. B., Honorato, M. O., Costa, A. N., Damiani, L. P., Lisboa, T., Kawano-Dourado, L., Zampieri, F. G., ... Azevedo, L. C. P. (2020). Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients with Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(13), 1307–1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>
- Widiyastuti, A., Kumala, S., Utami R, H., & Pratama, A. (2023). Hubungan Rasionalitas Penggunaan Antibiotik terhadap Luaran Klinis Pasien Pneumonia Komunitas Rawat Inap. *Jurnal Kesehatan*, 14(1), 109. <https://doi.org/10.26630/jk.v14i1.3483>
- Wong, A. Y. S., Tomlinson, L. A., Brown, J. P., Elson, W., Walker, A. J., Schultze, A., Morton, C. E., Evans, D., Inglesby, P., MacKenna, B., Bhaskaran, K., Rentsch, C. T., Powell, E., Williamson, E., Croker, R., Bacon, S., Hulme, W., Bates, C., Curtis, H. J., ... Douglas, I. J. (2021). Association between warfarin and COVID-19-related outcomes compared with direct oral anticoagulants: population-based cohort study. *Journal of Hematology and Oncology*, 14(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01185-0>
- Yulianto, A. B., Sartoyo, Wardoyo, P., & Fariz, A. (2023). Jurnal Keperawatan Muhammadiyah Bengkulu. *Sereal Untuk*, 8(1), 51.